

Mounjaro® (tirzepatide), le premier et unique agoniste des récepteurs du GIP/GLP-1 indiqué dans le diabète de type 2 [1]

La prise en charge optimale des personnes atteintes de diabète de type 2 implique non seulement une réduction de la glycémie, mais également le contrôle d'autres facteurs de risque, dont le contrôle du poids. Les professeurs François Jornayvaz (Hôpital Universitaire de Genève) et Thomas Forst (Andernach et Johannes-Gutenberg Universität, Mayence) s'expriment sur Mounjaro® (tirzepatide), le premier antidiabétique agissant à la fois sur les récepteurs du GIP et du GLP-1, lequel a démontré une réduction de l'HbA_{1c} et du poids[#] significative dans des études [2-6].

[#] 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.

Les recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SSED) [7], récemment mises à jour en avril 2023, tiennent compte des différents objectifs que peut avoir un traitement antidiabétique. Après les mesures sur le style de vie, la metformine est recommandée en 1^{ère} ligne thérapeutique en association avec un GLP-1 et/ou un SGLT-2, deux catégories de médicaments favorables en termes de protection cardiovasculaire et rénale. Si le déficit en insuline est le facteur prédominant chez le/la patient-e atteint-e de diabète de type 2, l'insuline doit être considérée dès le début du traitement.

«On n'est plus du tout dans une approche gluco-centrique, on va davantage essayer d'agir sur les facteurs de risque autour du diabète», a précisé le professeur François Jornayvaz, médecin-chef de service, Hôpital Universitaire de Genève, au début de sa présentation lors de l'événement de lancement de Mounjaro®. Le professeur a souligné l'importance de reconnaître les comorbidités du diabète telles que les maladies cardiovasculaires, la maladie rénale chronique, l'insuffisance cardiaque et l'excès de poids (60-90% des patient-e-s atteint-e-s de diabète de type 2)

[7]. Une étude a par ailleurs montré qu'une réduction du poids de 15 kilos ou plus entraînait une rémission de la maladie chez 86% des personnes atteintes de diabète de type 2 [8].

Les récentes mises à jour des recommandations en diabétologie incluent déjà le tirzepatide, une molécule qui se lie à la fois aux récepteurs du GIP (polypeptide insulino-trope dépendant du glucose) qu'à ceux du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et présente une efficacité tant sur l'HbA_{1c} que sur le poids [2-6].

Mounjaro® (tirzepatide) active deux types de récepteurs

Avant de présenter plus en détail Mounjaro®, le deuxième orateur, le professeur Thomas Forst, Clinical Research Services, Andernach et Johannes-Gutenberg Universität, Mayence, a emmené l'auditoire dans le monde des -incrétines. «L'apport oral de glucose entraîne une sécrétion d'insuline plus importante que l'apport intraveineux. C'est l'effet des -incrétines», a-t-il expliqué.

En effet, la prise alimentaire stimule la libération de deux incrétines, le GIP et le GLP-1, à partir de cellules du duodénum ou du jéjunum [9]. Au niveau des cellules bêta du pancréas, le GIP et le GLP-1 déclenchent la sécrétion d'insuline. «Au niveau du système nerveux central, les deux incrétines augmentent la satiété par le biais de différentes cascades de signaux, ce qui donne lieu à un effet additif», a rapporté le professeur Forst.

En outre, il existe de nombreuses influences du GIP sur le tissu adipeux [10]. «Ainsi, il augmente le flux sanguin, améliore la sensibilité à l'insuline et réduit l'inflammation dans les tissus adipeux», a-t-il déclaré.

«Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, l'effet des incrétines est réduit», a encore expliqué le professeur Forst. C'est là qu'intervient l'agoniste des récepteurs du GIP/GLP-1, le tirzepatide. La molécule se lie de manière très sélective et avec une grande affinité aux récepteurs du GIP et du GLP-1. L'activité du tirzepatide sur le récepteur du GIP est similaire à celle de l'hormone GIP native. L'activité sur le récepteur du GLP-1 est inférieure à celle de l'hormone GLP-1 native [1].

Réduction significative de l'HbA_{1c}

La sécurité et l'efficacité de Mounjaro® ont été évaluées dans cinq études globales, randomisées et contrôlées de phase III (SURPASS 1-5). «L'étude la plus importante est probablement SURPASS-2, qui compare tirzepatide à l'agoniste du récepteur du GLP-1, semaglutide», explique le professeur Forst.

Dans l'étude ouverte de 40 semaines, 1 878 personnes atteintes de diabète de type 2 ont été randomisées pour recevoir du tirzepatide 5 mg, 10 mg ou 15 mg une fois par semaine ou du semaglutide 1 mg une fois par semaine, tous deux en combinaison avec de la metformine [2].

Au début de l'étude, le taux moyen d'HbA1c était de 8,3%, l'âge moyen était de 56,6 ans et le poids moyen de 93,8 kg. L'étude a montré que le traitement par tirzépate jusqu'à la semaine 40 a entraîné une réduction moyenne du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale de 2,1% pour la dose de 5 mg, de 2,4% pour la dose de 10 mg, de 2,5% pour la dose de 15 mg et de 1,9% pour la semaglutide 1 mg (critère d'évaluation primaire) [2]. «Je trouve impressionnant qu'avec 15 mg de tirzépate, un participant à l'étude sur deux ait obtenu un taux d'HbA1c inférieur à 5,7%, soit la valeur d'un non-diabétique», a commenté le professeur Forst (fig. 1).

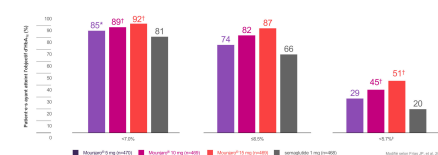


Figure 1: Mounjaro® a permis d'atteindre l'objectif d'HbA1c de < 7%, < 6,5% et < 5,7%, respectivement, chez un pourcentage plus élevé de patient-e-s atteint-e-s de diabète de type 2 que le semaglutide [2].

Jusqu'à 12,4 kilogrammes de réduction du poids[#]

SURPASS-2 a également montré que le traitement par tirzépate pendant 40 semaines a entraîné une réduction significative du poids[#] par rapport à la valeur initiale, une réduction durable ayant été observée dès la semaine 4 [2]. La réduction moyenne du poids après 40 semaines était de 7,8 kg pour la dose de 5 mg, de 10,3 kg pour la dose de 10 mg et de 12,4 kg pour la dose de 15 mg, et de 6,2 kg pour le semaglutide 1 mg (fig. 2) [2].

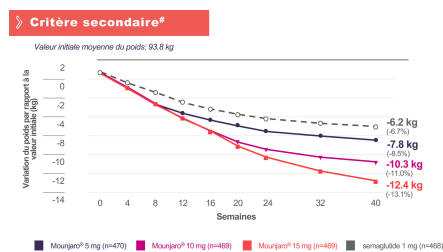


Figure 2: Le traitement par Mounjaro® pendant 40 semaines a entraîné une réduction du poids allant jusqu'à 12,4 kilogrammes [2].

Profil d'effets indésirables favorable

Mounjaro® a également montré un profil d'effets indésirables favorable dans l'étude SURPASS-2 [2]. «Tirzépate est aussi bien toléré que les agonistes des récepteurs du

GLP-1, avec une efficacité nettement supérieure», a déclaré le professeur Forst dans ce contexte.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient de nature gastro-intestinale et étaient principalement légers à modérés, tant sous tirzépate que sous semaglutide (nausées 17 à 22% dans les groupes tirzépate et 18% dans le groupe semaglutide; diarrhée 13 à 16% et 12%; vomissements 6 à 10% et 8%, respectivement). La plupart des cas de nausées, de vomissements et/ou de diarrhée sont survenus pendant l'augmentation de la dose et ont diminué avec le temps. Une hypoglycémie est survenue chez 0,6% (groupe 5 mg), 0,2% (groupe 10 mg) et 1,7% (groupe 15 mg) des participant-e-s sous tirzépate vs chez 0,4% des participant-e-s sous semaglutide [2].

Étude chez les patient-e-s à haut risque cardiovasculaire

Le professeur Forst a ensuite parlé brièvement de l'étude SURPASS-4. Dans cette étude ouverte contrôlée activement sur une période allant jusqu'à 104 semaines (critère d'évaluation primaire après 52 semaines), 2 002 personnes souffrant de diabète de type 2, d'un IMC > 25 kg/m², d'une maladie cardiovasculaire établie ou d'un risque cardiovasculaire élevé ont été incluses et randomisées pour recevoir du tirzépate 5 mg, 10 mg ou 15 mg une fois par semaine ou de l'insuline glargine une fois par jour (en plus de la metformine [95%] et/ou des sulfonurées [54%] et/ou des inhibiteurs du SGLT-2 [25%]) [3]. «Cette étude a aussi montré que le tirzépate entraînait également une réduction significative des triglycérides et du cholestérol VLDL. Donc exactement les effets que nous souhaitons pour nos patient-e-s atteint-e-s de diabète de type 2», a décrit le professeur Forst.

Choisir un dosage individuel

La présentation s'est terminée par quelques conseils sur l'utilisation pratique du tirzépate. Le traitement devrait commencer par la dose initiale de 2,5 mg et être augmenté à 5 mg après 4 semaines [1]. «Ensuite, la dose peut être adaptée individuellement aux besoins des patients et patientes. Si cela est nécessaire pour atteindre l'objectif individuel du traitement, la dose peut être augmentée de 2,5 mg supplémentaire après au moins 4 semaines à la dose actuelle», a-t-il déclaré. La dose maximale est de 15 mg.

Information professionnelle abrégée

Mounjaro® (tirzépate)

I: Mounjaro est indiqué dans le traitement d'adultes souffrant du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément à un régime et de l'exercice : en

monothérapie, en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine ; en association avec d'autres médicaments hypoglycémiantes.

Po/ME: La dose initiale de tirzépate est de 2.5 mg une fois par semaine. Après 4 semaines, la dose est augmentée à 5 mg une fois par semaine. Si nécessaire, la dose peut être augmentée par paliers de 2.5 mg après au moins 4 semaines à la dose actuelle. La dose maximale est de 15 mg une fois par semaine. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, indépendamment des repas. Mounjaro est injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection doit être changé à chaque injection.

CI: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Pr/MG: Des patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde ou de syndrome néoplasique endocrinien multiple de type 2 (MEN 2) n'ont pas été examinés dans des études cliniques avec tirzépate. Ces patients ne doivent recevoir un traitement par tirzépate qu'après un examen approfondi du rapport bénéfice-ce-risque. Tirzépate n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents de pancréatite et doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Chez les patients prenant du tirzépate en association avec une sulfonurée ou de l'insuline, le risque d'hypoglycémie peut augmenter. L'utilisation de tirzépate peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux, notamment des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Ces événements peuvent entraîner une déshydratation, qui peut provoquer une détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë. Tirzépate n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladies gastro-intestinales sévères, y compris la gastroparésie sévère, et doit par conséquent être utilisé avec prudence chez ces patients. Tirzépate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de rétinopathie diabétique non proliférante nécessitant un traitement aigu, et chez les patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante ou d'œdème maculaire diabétique. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance adaptée.

IA: Tirzépate retarde la vidange gastrique, mesurée par la pharmacocinétique du paracétamol, affectant ainsi potentiellement l'absorption de médicaments oraux concomitants. L'utilisation de tirzépate peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux.

G/A: Tirzépate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il faut décider si arrêter l'allaitement ou l'utilisation de tirzépate, compte tenu des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des avantages de la thérapie pour la femme.

EI: Très fréquents et fréquents : nausées, diarrhée, hypoglycémie, douleurs abdominales, vomissements, dyspepsie, constipation, météorisme, éructations, flatulences, reflux gastro-oesophagien, fatigue, réactions au site d'injection.

P: Mounjaro 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg et 15 mg 4 stylos préremplis. Catégorie de remise B. Pour de plus amples informations, consulter

www.swissmedinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V10-2022

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour plus d'informations, se référer à l'information professionnelle/l'information destinée aux patients de Mounjaro® disponible sous www.swissmedinfo.ch.

Source

«Découvrir Mounjaro® – Le premier et unique agoniste des récepteurs du GIP/GLP-1 autorisé». Événement de lancement organisé par Eli Lilly (Suisse) SA le 14 juin 2023, Lausanne.

Avec l'aimable soutien de

Eli Lilly (Suisse) SA, Ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE).
PP-TR-CH-0186/08.2023

Références

1 Information professionnelle Mounjaro®, www.swissmedicinfo.ch

2 Frias JP et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:503-515.

3 Del Prato S et al. Tirzepatide versus Insulin Glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:1811-1824.

4 Rosenstock J. 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(10295):143-55.

5 Ludvik B. 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(10300):583-98.

6 Dahl D. et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-45.

7 Gastaldi G et al. Swiss recommendations of the Society for Endocrinology and Diabetes (SGED/SEED) for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Swiss Medical Weekly* 2023;153:40060.

8 Lean ME et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label,

cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391:541-551.

9 Nauck MA et al. GIP and GLP-1: Stepsiblings Rather Than Monozygotic Twins Within the Incretin Family. *Diabetes* 2019;68:897-900.

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

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