

DOUBLE AGONISTE GIP-GLP1: LE TRAITEMENT MIRACLE DU DIABÈTE ?

par **André J. SCHEEN** ^(1,2)
(Liège, Belgique)

■ Les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP1) ont acquis une place de choix dans le traitement du diabète de type 2 (DT2). Des agonistes doubles des récepteurs «glucose-dependent insulinotropic polypeptide» (GIP)-GLP1 ont été mis au point récemment. Le tirzépate est un agoniste, unimoléculaire, double GIP-GLP1, en phase finale de développement pour le traitement du DT2 en injection sous-cutanée hebdomadaire. Grâce à la complémentarité d'action des deux incrélines, il a montré, de façon dose-dépendante (5, 10 et 15 mg), une efficacité supérieure (plus forte réduction du taux d'HbA1c et du poids corporel) par rapport au placebo, à l'insuline basale et à deux analogues du GLP1 (dulaglutide et sémaglutide) dans le programme SURPASS. Sa protection cardiovasculaire (versus le dulaglutide) est actuellement testée dans SURPASS-CVOT. Enfin, des études sont en cours dans l'obésité dans le programme SURMOUNT et dans la stéatopathie hépatique. La tolérance digestive du tirzépate est comparable à celle des analogues du GLP1, hormis davantage de diarrhée. D'autres agonistes doubles ont été construits, y compris des agonistes triples GIP-GLP1-glucagon. La balance bénéfices-risques décidera si les agonistes doubles GIP-GLP1, voire triples, supplanteront à l'avenir les agonistes purs du GLP1 pour le traitement du DT2 en pratique clinique.

Mots-clés : Agoniste double - Diabète de type 2 - GIP - Glucagon-like peptide-1 - Obésité - Tirzépate.

INTRODUCTION

La pharmacothérapie du diabète de type 2 (DT2) a connu des avancées majeures depuis une dizaine d'années avec, d'abord, l'avènement des médicaments à effet incréline, d'une part, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), connus sous le nom de gliptines, d'autre part, les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1), et, ensuite, la commercialisation des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), appelés gliflozines. Les critères de choix entre une gliptine et un AR GLP-1 ont été discutés dans un article précédent [1]. Il en est de même pour le choix entre une gliptine et une gliflozine [2]. De nouvelles avancées sont encore attendues dans les prochaines années pour la prise en charge du DT2 [3].

Parmi les médicaments injectables, les AR GLP-1 occupent désormais une place de choix dans le traitement du DT2 puisque les dernières recommandations internationales, européennes [4] et américaines [5], ainsi que la prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) [6], leur donnent maintenant la préséance face à l'insuline basale en cas d'échec d'un traitement oral. Par ailleurs, plusieurs AR GLP-1 ont démontré une réduction des événements cardiovasculaires (CV) majeurs dans de grands essais cliniques contrôlés versus placebo chez des patients avec un DT2 et à haut risque CV, ce qui leur donne la

priorité (à côté des giflozines), chez les patients avec ou à haut risque de développer une maladie athéromateuse [7]. Enfin, des formulations de GLP-1 AR à injection hebdomadaire (sémaglutide, dulaglutide) sont maintenant disponibles, ce qui facilite l'adhésion des patients à ce traitement injectable et, donc, favorise leur utilisation dans la pratique.

Des recherches ont été effectuées pour encore améliorer l'efficacité des AR GLP-1, comme discuté dans un article précédent [8]. La première approche qui vient à l'esprit est d'augmenter la posologie, même si l'on peut être freiné par la tolérance digestive imparfaite. Des doses supérieures de dulaglutide (3,0 mg ou 4,5 mg versus 1,5 mg) [9] et de sémaglutide (2,0 mg versus 1,0 mg) [10] potentialisent la perte de poids et améliorent le contrôle glycémique chez les personnes avec DT2, mais ces plus-values restent modérées et encore insuffisantes chez les patients mal équilibrés [11].

La voie qui paraît la plus novatrice et prometteuse est de faire appel à des agonistes doubles GIP («glucose-dependent insulino-tropic polypeptide»)-GLP-1, voire triples GIP-GLP-1-glucagon (GCG) [12], qui offrent un nouveau paradigme pour le traitement du DT2 et de l'obésité [13, 14]. Le présent article fait le point sur les agonistes doubles GIP-GLP-1, en se focalisant plus particulièrement sur le tirzépate [15], le plus avancé dans cette nouvelle classe et qui devrait être commercialisé prochainement par Eli Lilly. Au vu des premiers résultats du programme de phase 3 SURPASS, le tirzépate pourrait être perçu, par certains, comme le « traitement miracle du DT2 ».

COMPLÉMENTARITÉ DES EFFETS DU GLP-1 ET DU GIP

La complémentarité des effets du GLP-1 et du GIP est illustrée dans la *Figure 1* [16, 17]. Le GLP-1 stimule la sécrétion post-prandiale d'insuline, tout en inhibant celle de glucagon (les

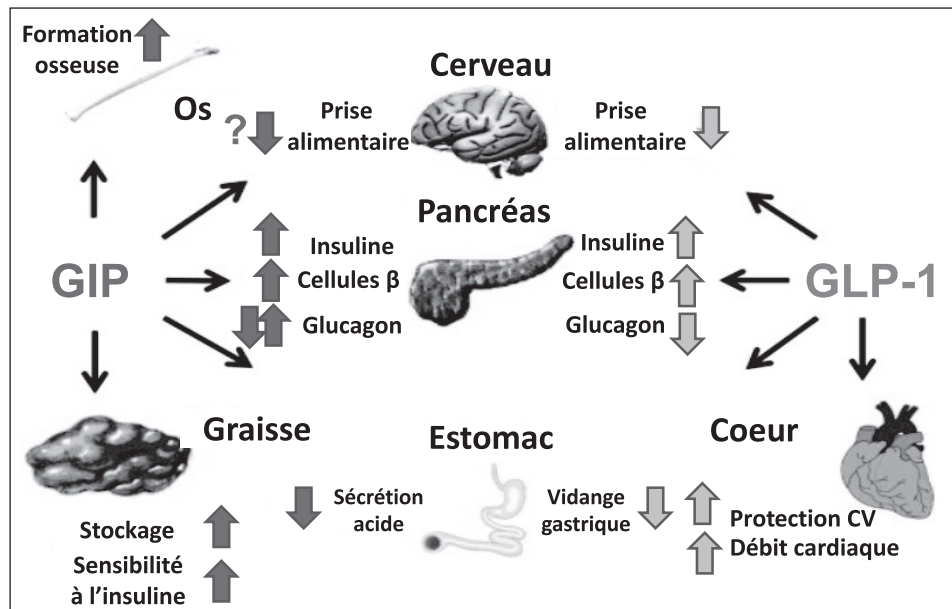


Figure 1. - Complémentarité des effets centraux et périphériques du GLP-1 et du GIP.

CV: cardiovasculaire. ?: effet indirect plutôt que direct du GIP.

Repris de la référence [15], avec autorisation.

deux de façon gluco-dépendante). Il augmente aussi la sensation de satiété par un mécanisme à la fois central (hypothalamique) et périphérique (ralentissement de la vidange gastrique). Par ces différents effets complémentaires, les AR GLP-1 améliorent le contrôle glycémique des patients avec un DT2, avec les avantages de ne pas provoquer d'hypoglycémies et de favoriser une perte de poids.

Le GIP est une autre hormone incrétine qui stimule également la sécrétion d'insuline en réponse au repas [16]. Ses effets sur la sécrétion de glucagon sont plus complexes que ceux rapportés avec les AR GLP-1 qui sont connus pour inhiber la sécrétion de cette hormone. À ce sujet, le GIP a des effets moins univoques, avec une inhibition de la sécrétion de glucagon en cas de normo- ou hypoglycémie, mais, au contraire, une stimulation en cas d'hypoglycémie [14]. Au niveau central, le GIP diminue l'appétit et augmente la sensation de satiété, ce qui favorise une perte de poids. Les mécanismes exacts restent, cependant, discutés, avec soit un effet direct du GIP, soit une action indirecte en potentialisant les effets anorexigènes du GLP-1 [14, 16]. Au niveau périphérique, cette hormone exerce divers effets favorables sur le tissu adipeux et le muscle, avec une augmentation du stockage des lipides dans le tissu adipeux blanc et une réduction des dépôts ectopiques de graisse intra-musculaire, le tout améliorant la sensibilité à l'insuline.

Ainsi, le GIP et le GLP-1 exercent des effets complémentaires et potentiellement synergiques, de telle sorte que leur combinaison devrait conduire à une amélioration de l'homéostasie glycémique et à une potentialisation de la perte pondérale [12-14]. Il a été suggéré que l'agoniste double GIP-GLP-1 soit, en fait, un super AR GLP-1 en raison de la potentialisation de l'effet GLP-1 par le GIP [16, 17].

STRUCTURE UNIMOLÉCULAIRE ORIGINALE DU TIRZÉPATIDE

L'originalité des agonistes doubles (ou triples), en cours de développement, est qu'ils sont unimoléculaires, ce qui représente une véritable prouesse technologique dans la bio-ingénierie des peptides [12]. Ainsi, plutôt que d'associer deux molécules différentes, une comme AR GLP-1 et une autre comme agoniste des récepteurs du GIP, les chercheurs sont partis de la structure moléculaire du GIP dont ils ont modifié certains acides aminés clé. Le résultat final est l'obtention d'une molécule originale qui a gardé ses effets agonistes de type GIP, mais qui a aussi acquis des propriétés agonistes de type GLP-1 [18].

Le tirzépate (LY3298176) est un peptide de 39 acides aminés conjugué à une structure diacylée d'acide gras à longue chaîne (C20) via une liaison à un résidu lysine en position 20. La technique de l'acylation avec un acide gras est bien connue en diabétologie puisqu'elle a déjà été utilisée avec succès pour prolonger la durée d'action de l'insuline ou du GLP-1. Elle permet, en effet, au peptide de se lier à l'albumine, ce qui en augmente la demi-vie biologique. Cette dernière est estimée à 116,7 heures pour le tirzépate, ce qui autorise une seule injection sous-cutanée par semaine. Par ailleurs, les études pharmacocinétiques n'ont pas montré de différences entre les sujets volontaires sains et les patients avec insuffisance rénale [19] ou hépatique [20]. Aucun ajustement posologique du tirzépate n'est donc nécessaire en présence de telles pathologies [18].

PROGRAMME D'ESSAIS CLINIQUES DE PHASE 3 SURPASS

Le tirzépate a d'abord été testé chez des patients avec un DT2 traité par régime seul ou avec la metformine dans deux études de phase 2 pour vérifier l'efficacité de doses crois-

santes de 5 à 15 mg par semaine et leur tolérance/sécurité versus un placebo durant 12 semaines [21] et versus un placebo ou le dulaglutide durant 26 semaines [22].

Après des résultats prometteurs, le tirzépate a été testé dans un vaste programme de développement clinique, appelé SURPASS, chez des patients avec un DT2 insuffisamment contrôlé sous différents traitements anti-hyperglycémiant [23]: mesures hygiéno-diététiques seules (SURPASS-1) [24], monothérapie avec la metformine (SURPASS-2) [25], metformine avec ou sans un iSGLT2 (SURPASS-3) [26], metformine, iSGLT2 et/ou sulfamide (SURPASS-4) [27], insuline glargine avec ou sans metformine (SURPASS-5) [28] et SURPASS-6 (étude non encore publiée).

Tous les essais, d'une durée de 26 à 52 semaines, ont comparé différentes doses de tirzépate, 5 mg, 10 mg et 15 mg en une injection 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. Ils ont comparé le tirzépate à un placebo (SURPASS-1 et SURPASS-5) [24, 28], au sémaglutide, un AR GLP-1 en prise hebdomadaire utilisé comme référence (SURPASS-2) [25], aux insulines basales dégludec (SURPASS-3) [26] et glargine (SURPASS-4) [27], ou à l'insuline rapide lispro en trois injections journalières avant chaque repas principal (SURPASS-6) [23]. Les patients inclus avaient une durée moyenne de DT2 allant de 4,7 années dans SURPASS-1 à 13,3 années dans SURPASS-5, un taux moyen d'hémoglobine glyquée (HbA1c) compris entre 7,9 % (63 mmol/mol) et 8,5 % (69 mmol/mol) et un indice de masse corporelle élevé entre 32 et 34 kg/m². Les principaux résultats de ce programme de développement du tirzépate ont été résumés dans une méta-analyse de type Cochrane [29].

EFFETS SUR LE TAUX D'HBA1C

Le critère d'évaluation principal était la réduction du taux d'HbA1c par rapport à la valeur basale. Dans tous les essais du programme SURPASS, le tirzépate exerce une réduction du taux d'HbA1c selon un effet dose-réponse, systématiquement plus marquée que celles rapportées avec les comparateurs, bien entendu le placebo, mais aussi l'insuline basale ou encore le sémaglutide et ce, quel que soit le traitement antidiabétique sous-jacent.

Une méta-analyse récente a compilé les résultats des deux premières études de phase 2 et des cinq essais de phase 3 du programme SURPASS déjà publiés (SURPASS 1-5) (Tableau 1) [23]. Une supériorité dose-dépendante (de 5 à 15 mg une fois par semaine) est démontrée pour ce qui concerne la diminution du taux d'HbA1c avec le tirzépate versus les autres comparateurs, le placebo, l'AR GLP-1 et l'insuline basale à bonne dose (glargine U100 titrée jusque 43,5 U/jour ou dégludec titrée jusque 48,8 U/jour). Ces différences se traduisent par une chance (exprimée par l'odds ratio ou rapport de cote) d'atteindre l'objectif classique d'un taux d'HbA1c < 7 % (53 mmol/mol) ou < 6,5 % (48 mmol/mol) nettement plus élevée avec le tirzépate aux doses de 10 ou 15 mg/semaine par rapport aux autres comparateurs. La posologie de 10 mg s'avère assez nettement supérieure à celle de 5 mg, tandis que la différence de réponse paraît s'atténuer entre 10 et 15 mg de tirzépate par semaine.

Dans une sous-étude de SURPASS-3, des patients DT2 ont été évalués à l'aide d'une mesure continue du glucose (CGM). Les patients traités par tirzépate 10 et 15 mg ont passé davantage de temps dans la cible stricte prédéfinie de la concentration de glucose (TIR: 71-140 mg/dl) que ceux traités par insuline dégludec, que ce soit après 24 semaines

Tableau 1. - **Résumé de la méta-analyse des essais cliniques de phase 2 et de phase 3 du programme SURPASS.** Les résultats sont exprimés par la moyenne. Delta : changement observé en fin d'étude par rapport à la valeur basale [23].

Tirzépate	Delta HbA1c (%)	Odds ratio patients avec HbA1c < 7,0 %	Odds ratio patients avec HbA1c < 6,5 %	Delta poids (kg)	Odds ratio patients avec perte ≥ 5 %	Odds ratio patients avec perte ≥ 10 %
Posologie	Versus placebo					
5 mg	-1,62	16,25	28,72	-6,31	14,49	34,31
10 mg	-1,85	30,70	44,95	-8,43	28,58	74,04
15 mg	-2,06	20,87	35,66	-9,36	33,62	28,24
Posologie	Versus AR GLP-1 (dulaglutide ou sémaglutide)					
5 mg	-0,29	1,47	1,80	-1,68	1,96	1,65
10 mg	-0,65	4,08	3,77	-4,78	4,79	3,68
15 mg	-0,92	2,84	3,19	-7,16	4,57	6,46
Posologie	Versus insuline basale (glargine ou dégludec)					
5 mg	-0,70	3,51	3,68	-9,29	23,16	28,24
10 mg	-0,93	6,92	3,19	-12,15	60,01	58,52
15 mg	-1,10	9,02	8,47	-14,35	84,02	102,68

(+ 19 % et + 21 %, respectivement) ou 52 semaines (+ 24 % et + 25 %, respectivement), ce qui confirme la supériorité du double agoniste dans le contrôle glycémique du DT2 [30].

EFFETS SUR LE POIDS CORPOREL

Parmi les critères de jugement secondaire figurait la réduction du poids corporel par rapport à la valeur au moment de l'inclusion. A nouveau, les résultats sont très reproductibles d'un essai à l'autre. Le tirzépate exerce une diminution du poids corporel, ici encore selon un effet dose-réponse, plus marquée que celles observées avec les comparateurs, que ce soit le placebo, l'insuline basale ou même le sémaglutide à la dose de 1 mg dans SURPASS-2 [25] (voir détail plus loin).

Dans la méta-analyse sus-mentionnée [23] le tirzépate entraîne une perte de poids moyenne plus importante que le placebo, de façon dose-dépendante au bout d'un suivi de 12 à 52 semaines. La différence est encore plus nette vis-à-vis d'une insuline basale. Par rapport à un AR GLP-1, 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 la dose de 15 mg de tirzépate (-7,16 kg). La chance (exprimée en odds ratio) d'obtenir une perte de poids > 5 % ou > 10 % est significativement plus élevée avec le tirzépate qu'avec les autres comparateurs (Tableau 1) [23]. L'effet dose-réponse paraît plus net pour la réduction du poids corporel que pour la baisse du taux d'HbA1c, notamment entre les posologies de 10 mg et 15 mg de tirzépate par semaine.

L'agoniste GIP-GLP-1 paraît donc représenter une option intéressante pour favoriser un amaigrissement et mieux contrôler le DT2 en comparaison aux traitements disponibles jusqu'à présent [31].

TOLÉRANCE DU TIRZÉPATIDE

L'incidence des hypoglycémies avec le tirzépate a été comparable à celle observée avec le placebo et les AR GLP-1, mais plus basse par rapport aux deux insulines basales testées [23, 29]. 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 deux AR GLP-1 dulaglutide et sémaglutide, 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 [23].

SÉCURITÉ ET PROTECTION CARDIOVASCULAIRES

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 (hasard ratio ou HR 0,80; IC 95 % 0,57-1,11) [32]. Ces essais de phase 3 n'avaient pas une 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 est en cours avec la particularité intéressante que, contrairement aux essais CV réalisés précédemment avec les autres médicaments antidiabétiques, dont les AR GLP-1 (tous versus placebo), le comparateur n'est pas le placebo mais bien un médicament actif. En effet, SURPASS-CVOT compare les effets du tirzépate à ceux du dulaglutide, un AR GLP-1 qui a démontré une supériorité par rapport à un placebo dans l'étude REWIND [33]. Cet essai SURPASS-CVOT (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04255433*) va enrôler 12.500 patients DT2 à haut risque CV qui seront suivis jusqu'à ce qu'un nombre suffisant d'événements CV majeurs soit atteint pour avoir une puissance statistique adéquate. Les résultats sont attendus fin 2024. L'objectif est de confirmer l'efficacité du tirzépate en termes de protection CV chez des patients DT2 à haut risque, au moins aussi bonne que celle apportée par le dulaglutide (non-infériorité) et, si possible, supérieure compte tenu d'effets plus importants sur des critères d'évaluation secondaire comme le taux d'HbA1c et le poids corporel.

COMPARAISON TIRZÉPATIDE VERSUS SÉMAGLUTIDE

La comparaison qui paraît la plus pertinente est celle qui met en balance le tirzépate et le sémaglutide [34]. En effet, ce dernier s'est avéré être l'AR GLP-1 le plus puissant en termes de réduction du taux d'HbA1c et du poids corporel par rapport aux autres AR GLP-1 testés et a par ailleurs montré une protection CV dans l'étude SUSTAIN-6 [35]. Au vu des résultats de l'essai SURPASS-2 [25], le tirzépate, aux posologies de 10 ou 15 mg par semaine, s'avère plus efficace sur ces deux critères d'évaluation que le sémaglutide à la dose de 1 mg par semaine (Tableau 2). Par ailleurs, le tirzépate a également été associé à une réduction plus importante de la pression artérielle et à une plus forte amélioration du profil lipidique par rapport au sémaglutide [25].

Tableau 2. - Comparaisons directe (SURPASS-2) et indirecte (versus SUSTAIN-FORTE) tirzépate versus sémaglutide

Molécules	HbA1c basale (%)	Delta HbA1c (%)	% patients à la cible < 7%	% patients à la cible < 6,5 %	Poids initial (kg)	Delta poids (kg)	% patients avec perte ≥ 5%	% patients avec perte ≥ 10%
SURPASS- 2 (suivi de 40 semaines) [25]								
Tirzépate 5 mg	8,32	-2,01	82	69	92,5	-7,6	65	34
Tirzépate 10 mg	8,30	-2,24	86	77	94,8	-9,3	76	47
Tirzépate 15 mg	8,26	-2,30	86	80	93,8	-11,2	80	57
Sémaglutide 1 mg	8,25	-1,86	79	64	93,7	-5,7	54	24
SUSTAIN-FORTE (suivi de 40 semaines) [10]								
Sémaglutide 1 mg	8,80	-1,9	57,5	38,5	98,6	-6,0	51,3	22,6
Sémaglutide 2 mg	8,90	-2,2	67,6	51,7	101,1	-6,9	59,2	28,4

Une étude récente a tenté une comparaison indirecte des effets du tirzépate 5/10/15 mg versus une plus forte dose de sémaglutide (2 mg, évaluée dans SUSTAIN-FORTE) [10] chez des patients DT2 [36]. Après ajustement sur les valeurs de départ (plus élevées dans SUSTAIN-FORTE que dans SURPASS-2) (Tableau 2), le double agoniste, aux doses de 10 et 15 mg, se révèle plus efficace que le sémaglutide 2 mg pour réduire le taux d'HbA1c (différences de -0,36% et - 0,40% avec 10 et 15 mg, respectivement) et pour entraîner une perte pondérale (différences de -3,15 kg et -5,15 kg, respectivement), sans différences significatives pour la dose de 5 mg [36].

Une étude mécanistique récente a comparé les deux molécules en utilisant des méthodes de référence comme les techniques de « glucose clamp » hyperglycémique et euglycémique. Elle a montré un effet supérieur du tirzépate par rapport au sémaglutide en ce qui concerne les effets à la fois sur l'insulinosécrétion et sur la sensibilité à l'insuline. Ces bénéfices se sont concrétisés par une meilleure tolérance au glucose évaluée dans un test repas. De plus, le tirzépate freine davantage la sécrétion de glucagon durant ce test dynamique que ne le fait le sémaglutide [37].

LE TIRZÉPATE À L'ÉTUDE POUR LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ

Les AR GLP-1 sont les médicaments antidiabétiques qui ont montré la réduction du poids corporel la plus importante. Certains d'entre eux, en augmentant la posologie, ont également reçu l'indication du traitement de l'obésité (en dehors du DT2) au niveau de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). C'est le cas pour le liraglutide à la dose journalière de 3 mg (Saxenda®) et du sémaglutide à la dose de 2,4 mg une fois par semaine (Wegovy®) [38].

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

(dans SURPASS-2, plus importante que celle observée par rapport au sémaglutide 1 mg, l'AR GLP-1 le plus efficace en termes d'amaigrissement), plusieurs études spécifiques ont été planifiées chez des patients obèses, indépendamment de la présence d'un DT2 [14]. Un vaste programme d'essais cliniques dénommé SURMOUNT, est actuellement en cours dans l'obésité. Dans l'étude SURMOUNT-1 [39], après un suivi de 72 semaines chez des patients avec un poids moyen de 104,8 kg et un indice de masse corporelle de 38,0 kg/m², une perte de poids dose-dépendante a été observée avec le tirzépate: en moyenne, - 15 % avec la dose de 5 mg, - 19,5 % avec 10 mg, et - 20,9 % avec 15 mg, en comparaison avec une diminution de 3,1 % 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 seulement 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 cardiométaboliques et facteurs de risque pré-spécifiés (circonférence abdominale, pression artérielle, profil lipidique, insulïnémie à jeun). Par ailleurs, une augmentation d'un score évaluant l'aptitude physique s'est révélée statistiquement significative. Au terme des 72 semaines de traitement par tirzépate, 95,3 % des patients avec une intolérance au glucose ont normalisé ce paramètre, contre 61,9 % dans le groupe placebo [39]. Au terme du programme SURMOUNT et au vu de ces premiers résultats jamais égalés auparavant, l'objectif final est d'obtenir une indication et autorisation de mise sur le marché du tirzépate pour le traitement de l'obésité.

LE TIRZÉPATIDE À L'ÉTUDE DANS LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE

Les AR GLP-1 ont également montré des effets favorables chez les patients atteints d'une stéatopathie hépatique, anomalie fréquemment rencontrée en cas d'obésité et/ou de DT2 [40, 41]. Cette pathologie métabolique, qui porte maintenant le nom de MAFLD («*Metabolic Associated Fatty Liver Disease*») plutôt que celui de NAFLD («*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*»), comprend un spectre d'atteintes hépatiques qui englobent la stéatose, la stéatohépatite, la fibrose et la cirrhose, susceptibles d'évoluer à terme vers l'hépatocarcinome [42]. Des résultats préliminaires avec le tirzépate se sont avérés très prometteurs sur des marqueurs biologiques de cette pathologie [43]. Dans une sous-analyse de SURPASS- 3, chez des patients DT2 ayant bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique, le tirzépate entraîne une réduction significativement plus importante de la masse grasse viscérale et du contenu en graisse du foie par rapport à l'insuline basale dégludec [44]. L'amélioration importante du contrôle glycémique et la perte de poids marquée, supérieures à celles rapportées avec les AR GLP1, devraient contribuer à ce que le tirzépate améliore le pronostic de ces patients. Des études spécifiques sont programmées dans cette pathologie pour le démontrer [14].

PERSPECTIVES AVEC D'AUTRES AGONISTES DOUBLES OU TRIPLES

D'autres agonistes doubles ou triples ont été développés par l'industrie pharmaceutique, à côté des agonistes GIP-GLP-1 analysés plus spécifiquement dans cet article [45]. Citons les agonistes doubles pour les récepteurs GPL-1-glucagon (GCG), ou encore les agonistes triples GIP-GLP-1-GCG [46, 47]. L'intérêt de cibler le récepteur au glucagon est d'augmenter la dépense énergétique, ce qui devrait potentialiser la perte de poids. L'effet hyperglycémiant bien connu du glucagon (par stimulation de la gluconéogenèse) pourrait s'avérer délétère

chez le patient DT2 puisque des stratégies pharmacologiques ont été développées pour neutraliser les effets du glucagon dans la prise en charge du DT2 [48]. Dans le cas des agonistes doubles ou triples, les effets hyperglycémiant du glucagon seraient neutralisés par les effets anti-hyperglycémiant du GIP et du GLP-1. Des études sont actuellement en cours pour analyser l'efficacité et la sécurité de ces autres combinaisons originales, mais actuellement sans perspective de mise à la disposition des cliniciens dans un avenir relativement proche.

CONCLUSION

Les AR GLP-1 connaissent un grand succès dans la prise en charge du DT2, non seulement grâce à leurs effets positifs sur le contrôle glycémique et du poids corporel, mais aussi suite à la démonstration de leur action de protection CV vis-à-vis des complications liées à l'athérombose. Les innovations thérapeutiques dans ce domaine consistent à développer des agonistes unimoléculaires doubles GLP-1-GIP, ou même triples GLP-1-GIP-glucagon, pour le traitement du DT2. Le tirzépate, un agoniste unimoléculaire double GIP-GLP-1, a fait l'objet d'un large programme d'investigation clinique dénommé SURPASS. Celui-ci a donné des résultats remarquables, tant pour la réduction des taux d'HbA1c que pour la diminution du poids corporel, dans les deux cas à des niveaux jamais atteints jusqu'à présent avec les autres médicaments antidiabétiques, y compris le sémaglutide considéré comme l'analogue du GLP-1 le plus puissant actuellement disponible en clinique. Au vu de ces résultats, il pourrait être tentant de considérer cet agoniste double GIP-GLP-1 comme un nouveau « traitement miracle » du DT2. Il convient cependant d'attendre que ces effets métaboliques supérieurs se traduisent par une meilleure protection CV, hypothèse actuellement testée dans l'essai prospectif SURPASS-CVOT. Si c'est le cas, cette nouvelle approche par un agoniste double GIP-GLP-1 devrait prendre une place importante à l'avenir dans le traitement du DT2, voire supplanter les AR GLP-1 classiques. De plus, le tirzépate pourrait aussi se révéler utile dans le traitement de l'obésité (programme de recherche clinique SURMOUNT) et de la stéatopathie métabolique hépatique (MAFLD), deux pathologies où ce médicament fait actuellement l'objet d'investigations spécifiques.

Déclaration de conflit d'intérêts: A. Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur et/ou membre d'un conseil scientifique de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, et Sanofi. A. Scheen a été investigateur clinicien dans les études LEADER, HARMONY Cardiovascular et PIONEER-6 avec des analogues du GLP-1 et est actuellement co-investigateur dans l'essai SURPASS-CVOT.

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

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

Adresse pour la correspondance : Pr A.J. SCHEEN - Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique

E-mail : andre.scheen@chuliege.be

DUAL GIP/GLP1 AGONIST: THE MIRACLE TREATMENT OF DIABETES ?

by **André J. SCHEEN**^(1,2)
(Liège, Belgique)

ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists currently occupy a privileged place in the management of type 2 diabetes (T2D). Dual «glucose-dependent insulinotropic polypeptide» (GIP)-GLP-1 have been recently developed. Tirzepatide is the most advanced unimolecular dual GIP-GLP-1 agonist to be used as once-weekly subcutaneous injection for the treatment of T2D. 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 HbA1c and body weight) compared with placebo, basal insulin and two GLP-1 analogues (dulaglutide and semaglutide) in the SURPASS programme. Its cardiovascular protection (versus dulaglutide) is currently tested in SURPASS-CVOT. Finally, studies for the treatment of obesity (SURMOUNT programme) and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) are also ongoing. Gastrointestinal tolerance of tirzepatide appears comparable to that of GLP-1 analogues, except a higher incidence of diarrhoea. Other dual agonists have been built, among which triple GIP-GLP-1-glucagon agonists. The benefit-risk balance will decide if dual (or triple) receptor agonists would replace pure GLP-1 receptor agonists for the management of T2D in a near future.

Key-words: Dual agonist - GIP - Glucagon-like peptide-1 - Obesity - Tirzepatide - Type 2 diabetes.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ.** GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: how to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)* 2013; **74**: 515-22. - **2. Paquot N, Scheen AJ.** Inhibiteur de la DPP-4 ou des SGLT2 après échec de la metformine seule dans le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2017; **13**: 1410-5. - **3. Scheen AJ.** Perspectives dans le traitement pharmacologique du diabète de type 2 pour les 10 prochaines années. *Med Mal Metab* 2018; **12**: 174-81. - **4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al.** 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; **63**: 221-8. - **5. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al.** 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; **45**: S125-S43. - **6. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gourdy P, Guerci B, et al.** Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémisants dans le diabète de type 2 - 2021. *Med Mal Metab* 2021; **15**: 781-801. - **7. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al.** GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; **20**: 189. - **8. Scheen AJ, Paquot N.** Potentialiser la perte de poids avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. *Rev Med Suisse* 2021; **17**: 1405-10. - **9. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, et al.** Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-11). *Diabetes Care* 2021; **44**: 765-73. - **10. Frias JP, Auerbach P, Bajaj HS, Fukushima Y, Lingvay I, Macura S, et al.** Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; **9**: 563-74. - **11. Scheen AJ.** GLP-1 receptor agonists: which added value when increasing the dose? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; **9**: 546-8. - **12. Tschöp MH, Finan B, Clemmensen C, Gelfanov V, Perez-Tilve D, Muller TD, et al.** Unimolecular polypharmacy for treatment of diabetes and obesity. *Cell Metab* 2016; **24**: 51-62. - **13. Scheen AJ, Paquot N.** A new paradigm for treating obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2015; **11**: 196-

8. - **14. Baggio LL, Drucker DJ.** Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab* 2021; **46**: 101090. - **15. 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. - **16. 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. - **17. Holst JJ.** Treatment of type 2 diabetes and obesity on the basis of the incretin system: the 2021 Banting medal for scientific achievement award lecture. *Diabetes* 2021; **70**: 2468-75. - **18. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, 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. *Mol Metab* 2018; **18**: 3-14. - **19. Urva S, Quinlan T, Landry J, Martin J, Loghin C.** Effects of renal impairment on the pharmacokinetics of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide. *Clin Pharmacokinet* 2021; **60**: 1049-59. - **20. Urva S, Quinlan T, Landry J, Ma X, Martin JA, Benson CT.** Effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide. *Clin Pharmacokinet* 2022; **61**: 1057-67. - **21. Frias JP, Nauck MA, Van J, Benson C, Bray R, Cui X, et al.** Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab* 2020; **22**: 938-46. - **22. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al.** Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2018; **392**: 2180-93. - **23. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas 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. - **24. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernandez Lando L, 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. - **25. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Perez Manghi FC, Fernandez Lando L, Bergman BK, et al.** Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; **385**: 503-15. - **26. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, Frias JP, Fernandez Lando L, Brown K, 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. - **27. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, 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. - **28. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, 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**: 534-45. - **29. Dutta D, Surana V, Singla R, Aggarwal S, Sharma M.** Efficacy and safety of novel twincretin tirzepatide a dual GIP and GLP-1 receptor agonist in the management of type-2 diabetes: A Cochrane meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab* 2021; **25**: 475-89. - **30. Battelino T, Bergenstal RM, Rodriguez A, Fernandez Lando L, Bray R, Tong Z, et al.** Efficacy of once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec on glycaemic control measured by continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes (SURPASS-3 CGM): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10**: 407-17. - **31. Blüher M, Ceriello A, Davies M, Rodbard H, Sattar N, Schnell O, et al.** Managing weight and glycaemic targets in people with type 2 diabetes-How far have we come? *Endocrinol Diabetes Metab* 2022; **5**: e00330. - **32. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, et al.** Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022; **28**: 591-8. - **33. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.** Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; **394**: 121-30. - **34. Scheen AJ.** Add-on value of tirzepatide versus semaglutide. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10**: 377-8. - **35. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al.** Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1834-44. - **36. Vadher K, Patel H, Mody R, Levine JA, Hoog M, Cheng AY, et al.** Efficacy of tirzepatide 5, 10 and 15 mg versus semaglutide 2mg in patients with type 2 diabetes: An adjusted indirect treatment comparison. *Diabetes Obes Metab* 2022; **24**: 1861-8. - **37. Heise T, Mari A, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ, et al.** Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10**: 418-29. - **38. Iqbal J, Wu HX, Hu N, Zhou YH, Li L, Xiao F, et al.** Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Obes Rev* 2022; **23**: e13435. - **39. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al.** Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity.

N Engl J Med 2022; **387**: 205-16. - **40. Ghosal S, Datta D, Sinha B.** A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep* 2021; **11**: 22063. - **41. Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S.** The emerging role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; **107**: 29-38. - **42. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P.** MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; **158**: 1999-2014 e1. - **43. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooienejad A, Bray R, et al.** Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020; **43**: 1352-5. - **44. Gastaldelli A, Cusi K, Fernandez Lando L, Bray R, Brouwers B, Rodriguez A.** Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10**: 393-406. - **45. Darbalaei S, Yuliantie E, Dai A, Chang R, Zhao P, Yang D, et al.** Evaluation of biased agonism mediated by dual agonists of the GLP-1 and glucagon receptors. *Biochem Pharmacol* 2020; **180**: 114150. - **46. Bossart M, Wagner M, Elvert R, Evers A, Hubschle T, Kloeckener T, et al.** Effects on weight loss and glycemic control with SAR441255, a potent unimolecular peptide GLP-1/GIP/GCG receptor triagonist. *Cell Metab* 2022; **34**: 59-74 e10. - **47. Zhao F, Zhou Q, Cong Z, Hang K, Zou X, Zhang C, et al.** Structural insights into multiplexed pharmacological actions of tirzepatide and peptide 20 at the GIP, GLP-1 or glucagon receptors. *Nat Commun* 2022; **13**: 1057. - **48. Scheen AJ, Paquot N, Lefebvre PJ.** Investigational glucagon receptor antagonists in Phase I and II clinical trials for diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; **26**: 1373-89.

QUARANTE-TROISIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 17 ET SAMEDI 18 NOVEMBRE 2023

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)