



Université de Strasbourg

FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre : -----

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Le Tirzépate : intérêt dans la prise en charge du diabète de type II, en particulier chez les patients en surpoids

Présenté par
Aïchat TOLIKOVA

Soutenu le 26 novembre 2024 devant le jury constitué de

Mme SCHINI-KERTH Valérie, Directrice de thèse et Présidente du jury
Mr CHATAIGNEAU Thierry, membre du jury
Mme EKHIKHANOVA Tamila, membre du jury

Approuvé par le Doyen et
Par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOO	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Pierre	COLIAT	Production de méd. anticancéreux
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie
Damien	REITA	Biochimie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

À ma directrice de thèse

Madame le Professeur Valérie Schini-Kerth,

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ce projet, et de m'avoir proposé ce sujet. Merci pour tous vos conseils, votre aide et votre disponibilité tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici ma plus profonde gratitude.

Aux membres du jury

Monsieur le Docteur Thierry Chataigneau,

Je vous remercie d'avoir accepté d'intégrer mon jury, ainsi que pour tous vos enseignements durant mes années d'études. Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

Madame le Docteur Tamila Ekhikhanova,

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Ta présence ici est un honneur.

Aux équipes officinales qui m'ont accueillie au cours de ma formation,

Mme Anne SCHOTTER et son équipe à la Pharmacie de la Gare

Mr Stéphane SCHEER et son équipe à la Pharmacie du Maillon

Mr Christian WISS et son équipe à la Pharmacie du Lilas

Mme Sophie LEMAITRE et son équipe à la Pharmacie Paradis

Tant de choses vous m'avez apprises. Veuillez trouver ici ma plus profonde reconnaissance.

À ma maman, mon fils, mon mari, et mes sœurs.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

PARTIE I. RAPPELS SUR LE DIABETE DE TYPE II

- A) Définition – épidémiologie
- B) Physiopathologie
 - a. L'insuline
 - b. Le développement de la maladie
- C) Facteurs favorisants
 - a. Génétiques
 - b. Environnementaux
 - c. Focus sur le lien diabète/surpoids
- D) Diagnostic
- E) Complications
 - a. Aigues
 - i. Acido-cétose
 - ii. Acidose lactique
 - iii. Coma hyperosmolaire
 - iv. Hypoglycémie
 - b. Chroniques
 - i. Microangiopathies (rétinopathie, neuropathie, néphropathie)
 - ii. Macroangiopathies
 - iii. Autres complications
 - iv. Les comorbidités
- F) Surveillance
 - a. Glycémique
 - b. Cardiovasculaire
 - c. Rénale
 - d. Neurologique
 - e. Dentaire
 - f. Podologique
 - g. Ophtalmologique
- G) Prise en charge
 - a. Mesures hygiéno-diététiques
 - b. Classes thérapeutiques existantes sur le marché
 - i. Biguanides

- ii. Glinides
- iii. Sulfamides hypoglycémiantes
- iv. Inhibiteurs des alpha-glucosidases
- v. Analogues des GLP1
- vi. Inhibiteurs de la DPP4
- vii. Inhibiteurs des SGLT2
- viii. Insuline et analogues d'insuline
- c. Recommandations actuelles de prise en charge – arbre décisionnel
 - i. Traitement par antidiabétiques oraux et/ou injectables
 - ii. Traitement par insuline

PARTIE II. LE TIRZEPATIDE

A) Généralités

- a. Synthèse - laboratoire Lilly
- b. Structure chimique
- c. Classe thérapeutique – les analogues du GLP1

B) Aspect pharmacologique

- a. Pharmacodynamie
 - i. Mécanisme d'action
 - ii. Propriétés pharmacodynamiques
- b. Pharmacocinétique
 - i. Absorption
 - ii. Distribution
 - iii. Métabolisme
 - iv. Élimination
- c. Effets indésirables et interactions médicamenteuses
- d. Contre-indications et toxicologie
- e. Mode d'administration et posologie
- f. Indications (FDA)

C) Aspect réglementaire

D) Le programme SURPASS

- a. SURPASS-1

Tirzépatide vs placebo (patients non traités)

- b. SURPASS-2

Tirzépatide vs Sémaglutide (patients sous metformine)

- c. SURPASS-3

Tirzépatide vs insuline dégludec (patients sous metformine +/- inhibiteur SGLT2)

d. SURPASS-4

Tirzépate vs insuline glargine (patients à haut risque CV sous metformine +/- inhibiteur SGLT2 ou sulfamide hypoglycémiant)

e. SURPASS-5

Tirzépate vs placebo (patients sous insuline glargine +/- metformine)

PARTIE III. TIRZEPATIDE : QUEL IMPACT SUR LA PERTE DE POIDS ?

- A) Définition du surpoids et de l'obésité
- B) Rappel sur le lien entre diabète type II et surpoids
- C) Particularité de la prise en charge en cas de surpoids
- D) L'action du Tirzépate sur le poids
- E) Le programme SURPASS
- F) Le programme SURMOUNT

a. SURMOUNT-1

Tirzépate vs placebo chez patients non diabétiques en obésité.

b. SURMOUNT-2

Tirzépate vs placebo chez patients diabétiques en obésité.

c. SURMOUNT-3 et SURMOUNT-4

- d. Tirzépate et les autres molécules sur le marché dans la prise en charge du surpoids et de l'obésité chronique

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

FICHE SIGNALÉTIQUE

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1. Les différents types d'insuline et leurs caractéristiques

Figure 1. Arbre décisionnel thérapeutique, élaboré d'après les recommandations de la HAS de mai 2024

Tableau 2. Résultats de l'étude SURPASS-1

Tableau 3. Résultats de l'étude SURPASS-2

Tableau 4. Résultats de l'étude SURPASS-3

Tableau 5 Résultats de l'étude SURPASS-4

Tableau 6. Résultats de l'étude SURPASS-5

Figure 2. Arbre décisionnel thérapeutique, élaboré d'après les recommandations de la HAS de mai 2024 pour un patient en surpoids ou obésité

Tableau 7. Résultats de l'étude SURMOUNT-1

Tableau 8. Résultats de l'étude SURMOUNT-1 au bout de 176 semaines

Tableau 9. Résultats de l'étude SURMOUNT-2

Tableau 10. Comparaison de l'efficacité des 5 molécules indiquées dans la prise en charge du surpoids chronique et/ou de l'obésité, se basant sur les résultats d'études obtenues après plus ou moins un an de traitement

LISTE DES ABREVIATIONS

GLP-1 : glucagon-like peptide 1

aGLP-1 : analogue des glucagon-like peptide 1

GIP : glucose-dependent insulintropic polypeptide

iDPP4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4

iSGLT2 : inhibiteur des co-transporteurs sodium-glucose de type 2

TMAX : Temps d'atteinte de la concentration maximale d'un médicament

HAS : Haute Autorité de Santé

FDA : Food and Drug Administration

OMS : Organisation Mondiale de la santé

IMC : indice de masse corporelle

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie métabolique chronique complexe qui touche un demi-milliard de personnes dans le monde. Les avancées des connaissances de la physiopathologie de cette maladie poussent les chercheurs à innover sans cesse de nouvelles thérapies destinées à mieux la maîtriser.

Ces dernières années, la famille des analogues de GLP-1 a démontré de surprenants résultats dans le contrôle glycémique et la gestion du poids, prouvés par des bénéfices cliniques. Plus récemment, une nouvelle molécule, le Tirzépate, est apparue, commercialisée en 2022 aux USA. Son efficacité sur la perte de poids dépasse, a priori, tout ce qui a été fait jusqu'à présent dans ce domaine.

Ce travail a pour but de découvrir le Tirzépate. Pour cela, nous ferons un rappel sur la maladie diabétique avant de passer à l'aspect pharmacologique du Tirzépate, à l'analyse des études des programmes SURPASS et SURMOUNT, en terminant par l'effet particulier de cette molécule sur la perte de poids.

PARTIE I. RAPPELS SUR LE DIABETE DE TYPE II

A) Définition – épidémiologie

Le diabète est une maladie métabolique chronique, à origines et facteurs multiples. C'est la raison pour laquelle on différencie plusieurs types de diabète : le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel, et le diabète secondaire (à une pathologie ou à un soin/traitement).

Il s'agit d'un « trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation ». (Définition de la Fédération Française des Diabétiques)

Ce trouble fait suite à une mauvaise sécrétion et/ou action de l'insuline, hormone hypoglycémiante, ainsi qu'à une augmentation de la résistance à l'insuline.

On le définit donc par une hyperglycémie chronique, pouvant avoir de lourdes conséquences sur plusieurs organes et systèmes du corps humain, par le biais des nerfs et des vaisseaux sanguins.

Actuellement, 529 millions de personnes dans le monde vivent avec un diabète. On s'attend à 1,3 milliards de cas d'ici 2050. Le diabète de type 2 constitue, à lui seul, 96 % des cas mondiaux.

Le taux de prévalence mondiale est en 2023 de 6,1 %. Il atteint 9,3 % en Afrique du Nord et au Moyen-Orient (régions les plus concernées), et 20 % pour les plus de 65 ans (tranche d'âge la plus concernée). (1)

En France, il y avait 3,5 millions de diabétiques traités en 2020, auxquels on peut rajouter tous les diabétiques qui s'ignorent. Cela correspond à une prévalence de 5,3 %. Encore une fois, on attribue la majeure partie au diabète de type 2, à savoir 90 %.

Les hommes sont les plus touchés, avec une prévalence de 6 %, contre 4,5 % chez les femmes, à tranche d'âge identique. (2)

Les Départements d'Outre-Mer ont une prévalence largement supérieure, à savoir deux fois supérieure à la prévalence dans l'Hexagone. (3)

Le diabète fait partie du palmarès des dix maladies les plus meurtrières au monde...

B) Physiopathologie

Jusqu'au début du 20^e siècle, le monde scientifique pensait que le diabète était uniquement un dysfonctionnement du pancréas résultant en une déficience de sécrétion d'insuline. Cela a été remis en question dans la deuxième partie du 20^e siècle, lorsque l'on s'est aperçus que le diabète était en fait une pathologie hétérogène, multi-systémique.

a. L'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémisante, sécrétée par les cellules B des îlots de Langerhans, situés dans le pancréas. Elle a un rôle anabolique dans l'organisme, via le stockage et l'utilisation des substrats énergétiques, principalement les glucides, mais également les lipides.

Elle agit majoritairement dans trois tissus : le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux, bien que son récepteur soit exprimé par chaque cellule du corps humain.

La fixation de l'insuline sur son récepteur va permettre l'entrée du glucose sanguin circulant dans la cellule musculaire, adipeuse et hépatique afin de l'utiliser comme source d'énergie, de le transformer en glycogène et de le stocker sous cette forme dans la cellule musculaire et hépatique, de le transformer en lipides (en futurs constituants des triglycérides) dans la cellule hépatique et adipeuse.

b. Le développement de la maladie.

Le développement du diabète peut être divisé en trois phases :

- la phase de prédiabète : la glycémie est supérieure à la normale, mais $<$ à 1,26 g/L.
- la phase infraclinique asymptomatique : évolution silencieuse de la maladie pendant une dizaine d'années ; le patient est diabétique et hyperglycémique, mais ne souffre d'aucun symptôme.

- la phase clinique symptomatique : la maladie est diagnostiquée, le patient peut souffrir de symptômes et de complications chroniques.

D'un point de vue physiologique, l'évolution du diabète est caractérisée par quatre étapes : l'insulinorésistance, l'hyperinsulinisme, l'insulinodéficience, et l'hyperglycémie.

1. La maladie débute probablement par une insulino-résistance : les cellules répondent moins bien à l'insuline, le glucose circulant dans le sang n'est pas entièrement capté par la cellule. Cela se nomme l'insulinorésistance, et elle décrit la phase de pré-diabète.

2. Le pancréas va commencer à produire davantage d'insuline, en réponse à la perte de sensibilité à l'insuline précédente : on parle d'hyperinsulinisme. Cela permet de garder une glycémie normale. Actuellement, nous ne savons pas lequel de l'insulinorésistance ou de l'hyperinsulinisme apparaît en premier.

3. L'hypersécrétion d'insuline va fatiguer le pancréas, ce qui va impacter la production d'insuline : celle-ci va diminuer, et on se retrouve avec un déficit en insuline.

4. Pour finir, en raison de cette baisse d'insuline, moins de glucose sera capté par les cellules, et cela se traduit par des épisodes d'hyperglycémies.

Les mécanismes de ces différentes étapes, et leurs causes, ne sont pas encore totalement élucidés, ni l'ordre dans lequel elles surviennent.

L'insulinorésistance proviendrait de la génétique, du vieillissement (notamment de la sarcopénie), de la sédentarité et de l'obésité. (4)

L'épuisement du pancréas et son incapacité à continuer à produire de l'insuline, pourrait être liée à une glucotoxicité dans les cellules Bêta, déjà prédisposées génétiquement. (5)

C) Facteurs et marqueurs favorisants

Le diabète de type 2 est lié à tout un ensemble de facteurs de risque, et non à une seule cause particulière. On distingue les *facteurs* de risque, dont le lien de causalité avec un risque de diabète de type 2 accru a été clairement prouvé ; et les *marqueurs* de risque, qui sont bien liés à un risque de DT2 accru, mais dont le lien de causalité n'a pas été clairement démontré.

a. Génétique

Il existe un facteur de risque génétique indéniable. Si un parent souffre du DT2, le risque de transmission à son enfant est de 40 %. Si les deux parents en souffrent, on monte jusqu'à 70 %. Il s'agit là d'une

prédisposition génétique, par conséquent ce facteur génétique ne suffit pas à lui seul pour déclencher la maladie, l'apparition de cette dernière sera la conséquence de facteurs environnementaux. (6)

b. Environnementaux

Les facteurs et marqueurs de risque environnementaux sont, bien évidemment liés, particulièrement, au mode de vie : (7)

- La sédentarité
- Un surpoids (et par conséquent à une alimentation trop riche en sucres et en graisses)
- Un tabagisme chronique
- Une hypertension artérielle
- Une dyslipidémie

Mais également à :

- Un âge > 45 ans
- Une origine non caucasienne
- Un antécédent de diabète gestationnel
- Un antécédent d'accouchement d'un enfant à faible poids de naissance, ou avec un retard de croissance intra-utérin
- Une anomalie de la glycorégulation ou un prédiabète
- Un syndrome des ovaires polykystiques

c. Focus sur le lien diabète/surpoids

Les facteurs environnementaux, dont le surpoids, jouent un rôle majeur dans le développement de la maladie, comme décrit ci-dessus. Nous observons, ces dernières décennies, une augmentation constante des cas de diabète, qui s'explique par différentes causes, mais en partie par la sédentarité croissante et l'alimentation déséquilibrée de notre mode de vie occidentale. En effet, le nombre de patients traités a augmenté de 5,4% par an entre 2001 et 2011. (7) De plus, 80% des personnes en obésité sont diabétiques.

Une accumulation de graisse importante demande davantage de production d'insuline. Or, s'il on arrive à un stade où le pancréas ne peut plus suivre ce rythme et répondre aux besoins en insuline, la maladie diabétique peut apparaître. (8)

L'obésité favorise la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie, notamment via l'adiposité de la ceinture abdominale. (7)

D) Diagnostic

Le diagnostic du diabète de type 2 se fait tardivement, du fait que les variations glycémiques et les symptômes apparaissent très lentement. On estime qu'une décennie peut s'écouler avant qu'un diagnostic ne soit posé. Pendant ce laps de temps, peu de symptômes sont évocateurs d'un diabète, le diagnostic est donc souvent inopiné. (7)

Il peut résulter d'un dépistage effectué lors d'une journée de dépistage du diabète, organisé chaque année dans les officines, hôpitaux, CPTS ou CES (Centre d'Examen de Santé de la CPAM), ou bien lors d'un dépistage effectué par un médecin car des facteurs de risque seraient présents.

- Dans le premier cas, le professionnel de santé (pharmacien, médecin ou infirmier) effectue un test de glycémie capillaire, soit lors de la Journée mondiale du Diabète, le 14 novembre, soit lors de la Semaine Nationale de Prévention du Diabète. Ce dépistage, si concluant, sera suivi d'une invitation à consulter son médecin traitant.
- Dans le second cas, les recommandations de la HAS préconisent aux médecins de repérer les personnes à risques et de leur prescrire une glycémie veineuse, à jeun de 8 heures, que l'on soit en présence ou non de symptômes. (7)

Ce repérage, effectué par le médecin, peut se faire en secteur communautaire, en médecine du travail, ou aux urgences.

Il concerne les personnes > 45 ans, et présentant l'un des facteurs de risque évoqués plus haut : surpoids, hypertension artérielle, dyslipidémie, antécédent de diabète dans la famille de premier degré, antécédent de diabète gestationnel, antécédent d'accouchement d'enfant à faible poids de naissance, antécédent de diabète induit, origine non caucasienne.

Le médecin confirme le diagnostic :

- Lorsqu'une seule glycémie est ≥ 2 g/l avec ou sans symptômes de diabète associés
- Lorsque la glycémie est $\geq 1,26$ g/l et ≤ 2 g/l, à deux reprises.
- Lorsque la glycémie est comprise entre 1,10 g/l et 1,25 g/l, on parlera d'hyperglycémie modérée à jeun (prédiabète).

Classiquement, les symptômes que l'on peut voir apparaître, si symptômes il y a, une fois le diabète installé, sont : la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, et une forte perte ou gain de poids. (7)

E) Complications

Le diabète est particulièrement dangereux en raison du risque de complications, plus précisément ses complications vasculaires, qui sont les causes majeures de morbidité, d'hospitalisation et de mortalité

chez les patients diabétiques. Des épisodes d'hyperglycémie chroniques finissent par impacter les vaisseaux et les nerfs, de deux manières : (9)

- L'excès de sucre entraîne une glycation (=fixation de glucose sur une protéine) des structures des parois des artères, ce qui les fragilise.
- Il entraîne, par le biais de diverses cascades métaboliques, un stress oxydatif, responsable d'une dysfonction endothéliale. Ceci impacte les micro-vaisseaux et les vaisseaux artériels.

En plus de cela, le diabète de type 2 est souvent associés à d'autres maladies telles que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, et à de la surcharge pondérale, qui sont également des facteurs de risque cardiovasculaires. Cela explique pourquoi les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès chez les personnes diabétiques. (10)

On distingue deux types de complications : les macroangiopathies et les microangiopathies.

On peut rajouter à cela, des complications aiguës, qui surviennent brutalement, à la suite d'une hyperglycémie ou à un traitement hypoglycémiant.

a. Complications aiguës

i. Acido-cétose (10)

Il s'agit d'une acidose métabolique, c'est-à-dire une augmentation de l'acidité du sang, à la suite de l'accumulation de corps cétoniques.

Lorsque le carburant principal de l'organisme, à savoir le glucose, ne peut être utilisé par ce dernier, il se tourne vers d'autres sources d'énergie : les acides gras en réserve. En effet, les acides gras subissent la β -oxydation, une voie métabolique, qui les transforment en molécules d'acétyl-CoA. Ces molécules sont ensuite utilisées dans le cycle de Krebs afin de produire de l'ATP.

La production de l'acétyl-CoA génère d'autres substances, que sont les corps cétoniques : acétone, acide acéto-acétique, acide bêta-hydroxybutyrique.

Ces corps cétoniques sont normalement générés lors d'un jeun ou après un effort physique, puis sont éliminés dans les urines. Lorsque la concentration en corps cétoniques augmente jusqu'à ce que l'organisme ne puisse plus les éliminer assez rapidement, l'équilibre acido-basique est perturbé, le pH sanguin diminue, on parle d'acidocétose : cela expose à un risque vital.

Chez un patient diabétique, le déficit en insuline entraînant une mauvaise assimilation du glucose, et donc une impossibilité, pour l'organisme, d'utiliser sa principale source d'énergie, les acides gras seront utilisés comme carburant et donc le risque d'acidocétose est plus important.

L'accumulation de ces corps cétoniques étant toxique pour l'organisme, il s'agit d'une urgence médicale. C'est une complication que l'on retrouve principalement dans le diabète de type 1, et plus rarement dans le diabète de type 2, mais qui peut tout de même survenir.

Les symptômes associés à une acidocétose sont les suivants : (11)

- Hyperglycémie constante
- Cétonémie élevée (Bêta-hydroxybutyrique > 3 mmol/L) et cétonurie
- Nausées et vomissements
- Douleurs abdominales
- Haleine avec odeur de pomme
- Respiration rapide
- Confusion, agitation, faiblesse, somnolence
- Vision trouble
- Sécheresse de la bouche, de la peau, et soif excessive
- Maux de tête

Les recommandations actuelles préconisent une surveillance de la cétonurie uniquement chez les patients diabétiques de type 2 qui sont traités par un inhibiteur de SGLT-2.

ii. Acidose lactique

L'acidose lactique est une des complications les plus graves chez le patient diabétique de type 2 traité par metformine, bien que rare. Il s'agit d'une acidose métabolique dû à une concentration trop élevée d'acide lactique.

L'acide lactique est un substrat énergétique, qui peut être transformé en glucose dans des conditions anaérobiques, particulièrement lors d'une activité physique intense. Cependant, il devient dangereux à trop forte concentration car il peut entraîner un défaut d'oxygénation des tissus. (12)

Les patients diabétiques traités par des biguanides (à savoir la metformine) sont à risque de faire une acidose lactique car la metformine inhibe la néoglucogénèse, et par conséquent une potentielle transformation du lactate en glucose, et peut donc entraîner une accumulation d'acide lactique.

L'acidose lactique se manifeste par des vomissements, diarrhées, crampes abdominales, douleurs musculaires, asthénie sévère, dyspnée. Elle est favorisée par une insuffisance rénale, insuffisance hépatique, un surdosage en metformine, un jeûne prolongé, une activité sportive intense. (13)

Il s'agit d'une urgence qui peut engager le pronostic vital.

iii. Coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire, également connu sous le nom de Syndrome d'Hypersosmolarité Hyperglycémique (SHH), est un état d'hyperosmolarité entraîné par une hyperglycémie sévère. Cette hyperglycémie, interférant avec l'équilibre osmotique, provoque une polyurie intense, à l'origine d'une déshydratation extrême. Le SSH résulte de cette déshydratation.

Les symptômes d'un SSH sont d'abord une soif extrême et une miction fréquente. Il s'en suit une désorientation légère, puis une confusion importante, de la somnolence, et cela peut aller jusqu'au coma, voire jusqu'au décès, dans 1 cas sur 5. Des convulsions, une paralysie partielle, peuvent être présentes dans certains cas.

Il s'agit d'une urgence. Le traitement repose sur l'injection d'insulines, de liquides et d'électrolytes. (14)

iv. Hypoglycémie

La complication la plus fréquente du diabète, qui touche 64,2 % des patients, est l'hypoglycémie. Il est en effet très difficile d'atteindre un équilibre glycémique, et un contrôle optimal de la maladie. (15)

Un repas trop léger, un traitement mal dosé, un stress, une activité physique intense irrégulière, peuvent entraîner des variations glycémiques et provoquer une baisse trop importante.

Une hypoglycémie se définit par une glycémie $< 0,7$ g/L avec symptômes, et $< 0,60$ g/L sans symptômes. Les symptômes qui la caractérisent sont : une fringale, une vision trouble, des palpitations cardiaques, une transpiration intense, une faiblesse, une pâleur. En cas de très forte hypoglycémie, une confusion mentale, voire une perte de connaissance, peuvent survenir.

Le traitement repose sur l'ingestion immédiate de sucres, l'équivalent de 15 grammes de sucres rapides (15 g de miel par exemple), et un contrôle de la glycémie 15 min plus tard. Souvent, une tierce personne devra s'occuper de resucrer le patient. (16)

Les épisodes hypoglycémiques sont un des effets indésirables de plusieurs traitements, particulièrement des sulfamides hypoglycémisants et de l'insuline.

b. Complications chroniques

Une concentration élevée de sucre dans le sang sur un long-cours entraîne une atteinte des vaisseaux. On parle de microangiopathie lorsque des petits vaisseaux sanguins sont touchés, et de macroangiopathie lorsqu'il s'agit d'artères.

i. Microangiopathies (rétinopathie, neuropathie, néphropathie) (7)

L'atteinte microvasculaire concerne principalement les yeux, les reins, et les nerfs.

La rétinopathie diabétique, dont la cause est l'atteinte de la rétine et du cristallin, se traduit par une baisse de l'acuité visuelle, et peut mener à une cécité dans le pire des cas. Elle évolue sur 15-20 ans, et reste longtemps asymptomatique.

La néphropathie diabétique est le plus souvent liée à une atteinte glomérulaire. Elle évolue progressivement, et peut aboutir à une insuffisance rénale. Le diabète est la première cause de mise sous dialyse.

La neuropathie se traduit principalement par des lésions des nerfs des jambes et des pieds. Les symptômes évocateurs sont des fourmillements, des douleurs et une perte de sensibilité.

ii. Macroangiopathies (7)

Le risque cardiovasculaire des sujets diabétiques est 2 à 3 fois plus élevé que chez la population générale.

Les principales complications cardiovasculaires sont :

- Les accidents vasculaires cérébraux (AVC)
- Les accidents coronariens
- Les artérites des membres inférieurs.

Les AVC et les infarctus du myocarde sont responsables de 50 % des décès des sujets diabétiques.

iii. Autres complications (7)

On peut également citer un retard de cicatrisation, une fragilité accrue aux infections dentaires, notamment les caries, les gingivites et les parodontites, et enfin une lésion du pied appelée pied diabétique, qui est une ulcération de la face plantaire causée par une atteinte des nerfs.

iv. Les comorbidités

Certaines comorbidités peuvent aggraver le diabète, son évolution, voire engager le pronostic vital. Il est indispensable de rechercher ces comorbidités et de les prendre en charge rapidement.

F) Surveillance (7)

Au vu de toutes les complications graves qui peuvent survenir chez le sujet diabétique, que l'on a vues précédemment, une surveillance accrue des organes cibles est indispensable. Cette dernière est prise en charge par le médecin traitant et/ou par un endocrinologue spécialiste du diabète, en collaboration avec les autres spécialistes concernés.

a. Surveillance glycémique

Le contrôle de l'HbA1c permet d'avoir une vue d'ensemble sur l'équilibre glycémique des trois derniers mois. En effet, il s'agit d'une forme d'hémoglobine qui se fixe à une molécule de glucose, et comme toute hémoglobine, elle est localisée dans les globules rouges qui ont une durée de vie de 120 jours.

Pour la plupart des sujets diabétiques, nous cherchons à atteindre une cible d'HbA1c < 7 %. Cependant, cette cible peut varier en fonction du patient, par exemple :

- Pour un patient récemment diagnostiqué sans antécédent cardiovasculaire, une Hb1Ac < 6 % est recherché
- Pour un patient dont l'espérance de vie ne dépasse 5 ans, ou souffrant de complications macroangiopathiques, une Hb1Ac < 8 % est tolérable.
- Pour un patient âgé, > 75 ans, une Hb1Ac entre 8 et 9 % est acceptée.

En plus du contrôle de l'HbA1c, une autosurveillance glycémique est nécessaire dans plusieurs cas : chez le sujet insulino-traité, chez celui qui le sera prochainement, chez le sujet traité par insulinosécréteurs en raison d'un effet indésirable qu'est l'hypoglycémie, ou bien chez celui qui a des difficultés à atteindre l'objectif thérapeutique fixé.

b. Surveillance cardiovasculaire

Elle passe par la mesure de la pression artérielle à chaque consultation, par un bilan lipidique réalisé une fois par an à la recherche d'une dyslipidémie, et par une consultation annuelle chez un cardiologue (ECG, palpation des pouls, auscultation vasculaire).

c. Surveillance rénale

La créatinémie avec estimation du DFG et l'albuminurie doivent être dosés une fois par an chez le sujet diabétique. Si le DFG est < 60 ml/min/1,73m ou que l'albuminurie est > 3 mg/mmol, les contrôles doivent être, à nouveau effectués, pendant trois mois, avant de poser un diagnostic d'insuffisance rénale.

d. Surveillance neurologique

Celle-ci est réalisée par un interrogatoire concernant les principaux symptômes évocateurs d'une neuropathie.

e. Surveillance dentaire

Elle nécessite un suivi annuel. Une complication microangiopathique possible est la parodontopathie, qui peut entraîner une perte dentaire. Il est indispensable également, d'éduquer le patient à une hygiène bucco-dentaire stricte.

f. Surveillance podologique

La prévention des lésions passe par différents axes :

- L'éducation du patient concernant l'hygiène des pieds et un chaussage adapté
- L'examen des pieds à chaque consultation (recherche d'une neuropathie périphérique, d'une artériopathie, déformation, perturbation des appuis)
- Des soins de pédicure-podologue réguliers

g. Surveillance ophtalmologique

Un dépistage de la rétinopathie diabétique est recommandé par photographie du fond d'œil tous les deux ans chez le sujet non insulino-traité et/ou avec un diabète contrôlé, et tous les ans chez le sujet insulino-traité et/ou avec un diabète mal contrôlé, ainsi que chez la femme enceinte et en post-partum souffrant d'un diabète gestationnel.

G) Prise en charge

a. Mesures hygiéno-diététiques (17)

La première étape de la prise en charge du diabète consiste à adopter des mesures hygiéno-diététiques afin de contrôler le poids, privilégier une alimentation équilibrée, pratiquer une activité physique, et limiter le tabac. Cela peut suffire à contrôler le taux de sucre dans le sang dans certains cas, et à limiter l'aggravation de la maladie.

Au niveau de l'alimentation, cette dernière doit être bénéfique, variée, équilibrée, mais aussi régulière, afin d'éviter les variations glycémiques trop importantes par des grignotages.

Insister sur la consommation d'au moins 2 fruits par jour.

Augmenter sa consommation de légumes, notamment verts, en raison de leur faible teneur en glucides ainsi que leur forte teneur en fibres et leur effet rassasiant.

Limiter les glucides simples (biscuits, viennoiseries, boissons sucrées etc) et les graisses saturées.

Se tourner vers les acides gras essentiels polyinsaturés (huile de colza...).

Privilégier les féculents issus de céréales complètes, et de légumes secs.

Au niveau de l'activité physique, on recommande 30 min d'activité modérée 5 jours sur 7, répartis en maximum 10 min 3x par jour.

Une perte de poids de 5 à 10 % étalée sur six mois à douze mois est recommandée chez les patients en surpoids.

Il n'y a pas d'aliment interdit, mais tout est dans la dose et la fréquence...

b. Classes thérapeutiques existantes sur le marché

Les traitements du diabète de type 2 actuellement sur le marché peuvent être répartis en huit classes.

i. Biguanides

Ils font partie des antidiabétiques oraux. L'unique molécule de cette classe médicamenteuse est la metformine. (18)

Elle agit par trois mécanismes d'action :

- Augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline, notamment musculaire, et ainsi augmentation de la captation et de l'utilisation du glucose
- Diminution de la néoglucogénèse hépatique et de la glycolyse
- Retardation de l'absorption intestinale de glucose

C'est un antihyperglycémiant, mais elle ne favorise pas la production d'insuline, elle n'induit donc pas d'hypoglycémie.

ii. Glinides

Les glinides et les sulfamides hypoglycémiantes sont les deux classes qui agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules B du pancréas. L'effet indésirable majeur est l'hypoglycémie.

Ils ne sont donc pas intéressants chez le patient dont le pancréas ne fabrique plus du tout d'insuline.

L'unique molécule de la classe médicamenteuse des glinides, commercialisée en France, est la Répaglinide. Contrairement aux sulfamides hypoglycémiantes, elle peut être utilisée chez les insuffisants rénaux sévères, car elle est métabolisée par le foie. (18) En revanche, on citera son effet limité dans le temps : la Répaglinide est éliminée du sang en 4 à 6h, et aucun de ses métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant.

iii. Sulfamides hypoglycémiantes

Comme les glinides, les sulfamides hypoglycémiantes ont une action sécrétagogue.

Plusieurs molécules sont commercialisées, les principales sont : le Gliclazide, le Glimépiride, le Glibenclamide.

Un surdosage pouvant entraîner un épisode d'hypoglycémie importante, il faut faire preuve de prudence dans les situations pouvant être responsables de ce surdosage : activité physique intense, faible quantité de sucres ingérée dans la journée, insuffisance rénale ou hépatique.

Un autre effet indésirable à signaler est la prise de poids, qui peut être contre-productive chez un patient diabétique, dont le poids est souvent déjà trop élevé. (19)

iv. Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Seulement deux molécules de cette classe thérapeutique sont actuellement sur le marché français : l'Ascarbose et le Miglitol. Le Voglibose n'est pas commercialisée en France.

Les alpha-glucosidases sont des enzymes intestinales, qui ont pour rôle de cliver les liaisons osidiques et ainsi transformer des glucides complexes en monosaccharides que l'intestin pourra absorber. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases vont ainsi permettre de ralentir l'absorption et le passage des sucres dans le sang, et limiter les hyperglycémies post-prandiales jusqu'à 3 mmol/L (=0,55 g/L), sans entraîner d'hypoglycémie. (20)

Son efficacité est très modeste, avec une baisse de l'HbA1c de seulement 0,5-1 %, mais elle est bien tolérée en dehors des effets indésirables digestifs. (21)

v. Analogues des GLP-1

Les incrétines sont deux molécules, la GLP-1 (glucagon-like peptide 1) et la GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), sécrétées par des cellules endocrines dans l'intestin grêle et agissant dans le pancréas. La GLP-1 stimule, à la suite d'une prise alimentaire, la sécrétion d'insuline par un effet gluco-dépendant, diminue celle du glucagon, ralentit la vidange gastrique et exerce un effet satiétogène, tandis que la GIP stimule la sécrétion de l'insuline, et à moindre échelle, celle du glucagon.

Il existe deux manières d'agir sur le système des incrétines, via les inhibiteurs de la DPP4 et via les analogues des GLP-1. (22)

Les analogues de la GLP1 vont, comme leur nom l'indique, mimer l'action des GLP1, et aboutir ainsi à une production d'insuline. Elles permettent de limiter les hyperglycémies post-prandiales.

Il existe cinq molécules à ce jour : Liraglutide, Sémaglutide, Dulaglutide, Exénatide et Tirzépate.

Ce sont des médicaments injectables en sous-cutanée, une fois par semaine, ou une fois par jour pour l'Exénatide et le Liraglutide. (18)

vi. Inhibiteurs de la DPP4

Les incrétines sont rapidement métabolisées et éliminées par une enzyme, la DPP4 (dipeptidyl peptidase 4).

Les inhibiteurs de la DPP4 ralentissent donc la métabolisation des GLP-1 et GIP, et permettent le maintien de leur action.

Il existe trois molécules sur le marché : la Sitagliptine la Saxagliptine et le Vildagliptine. Ils se prennent par voie orale, une à deux fois par jour. (18)

Cependant, des cas d'angioœdème ont été rapportés chez les patients traités par ces molécules, une vigilance accrue est donc de vigueur. Le risque d'hypoglycémie, quant à lui, est négligeable, car ces molécules n'agissent pas lorsque la glycémie est faible. (18)

vii. Inhibiteurs des SGLT2

Les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), également nommés gliflozines, sont une classe de molécules apparue récemment, en 2012, en Europe.

Ces co-transporteurs sont situés au niveau du tube proximal et permettent la réabsorption du glucose. Les gliflozines inhibent donc cette réabsorption et entraînent une glucosurie.

Ils sont particulièrement intéressants en néphrologie : on observe une réduction de la pente de déclin du DFG chez les patients traités par iSGLT2 et une baisse de la progression de la maladie rénale chronique.

(23)

Ils ont d'autres effets collatéraux intéressants : perte de poids de 1 à 3 kg, protection cardiovasculaire, diminution des concentrations d'acide urique, baisse modérée de la pression artérielle...

Il existe trois molécules actuellement sur le marché : la Dapagliflozine, l'Empagliflozine et la Canagliflozine (non commercialisée en France). (24)

viii. Insuline et analogues d'insuline

Les injections d'insuline ou d'analogues d'insuline sont prescrites lorsque les traitements par voie orale ne contrôlent pas suffisamment la glycémie.

Il existe différents types d'insuline et différents schémas d'administration : rapide, intermédiaire, lente et mélangée (mélange de rapide et d'intermédiaire). (25)

Tableau 1. Les différents types d'insuline et leurs caractéristiques (26)

<p>Insulines ultra-rapides</p> <p>Insuline asparte (NOVORAPID, FIASP)</p> <p>Insuline glulisine (APIDRA)</p> <p>Insuline lispro (HUMALOG)</p> <p>Délai d'action : 10-20min</p> <p>Effet max : 1h-2h</p> <p>Durée d'action : 3-5h</p>	<p>Insulines rapides</p> <p>ACTRAPID (HM), INSUMAN Rapid</p> <p>Délai d'action : 30min</p> <p>Effet max : 2h-4h</p> <p>Durée d'action : 6-9h</p>
<p>Insulines retard/intermédiaire</p> <p>Type NPH (UMULINENPH)</p> <p>Type Zinc (INSULATARD)</p> <p>Délai d'action : 1h30</p> <p>Effet max : 6h-10h</p> <p>Durée d'action : 14h-24h</p>	<p>Insulines mélangées</p> <p>Rapide + Insuline NPH (HUMALOG MIX (25 ou 50), NOVOMIX)</p> <p>Délai d'action : 10-45min</p> <p>Effet max : 40 min puis à nouveau vers 6h-10h</p> <p>Durée d'action : 7h-24h (en fonction du mélange)</p>
<p>Insulines lentes</p> <p>LANTUS, TOUJEO, LEVEMIR, ABASAGLAR</p>	<p>Insulines super lentes</p> <p>TRESIBA</p>

Délai d'action : 1h-2h	Délai d'action : 2h
Effet max : absence de pic d'action	Effet max : absence de pic d'action
Durée d'action : 20h-30h	Durée d'action : 42h

c. Recommandations actuelles de prise en charge – arbre décisionnel

i. Traitement par antidiabétiques oraux et/ou injectables

Les antidiabétiques oraux sont des thérapies à administrer per os, prescrits en première intention. Ils sont composés de 6 classes médicamenteuses : les biguanides, les glinides, les sulfamides hypoglycémiants, les inhibiteurs de SGLT-2, les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les inhibiteurs de la DPP-4.

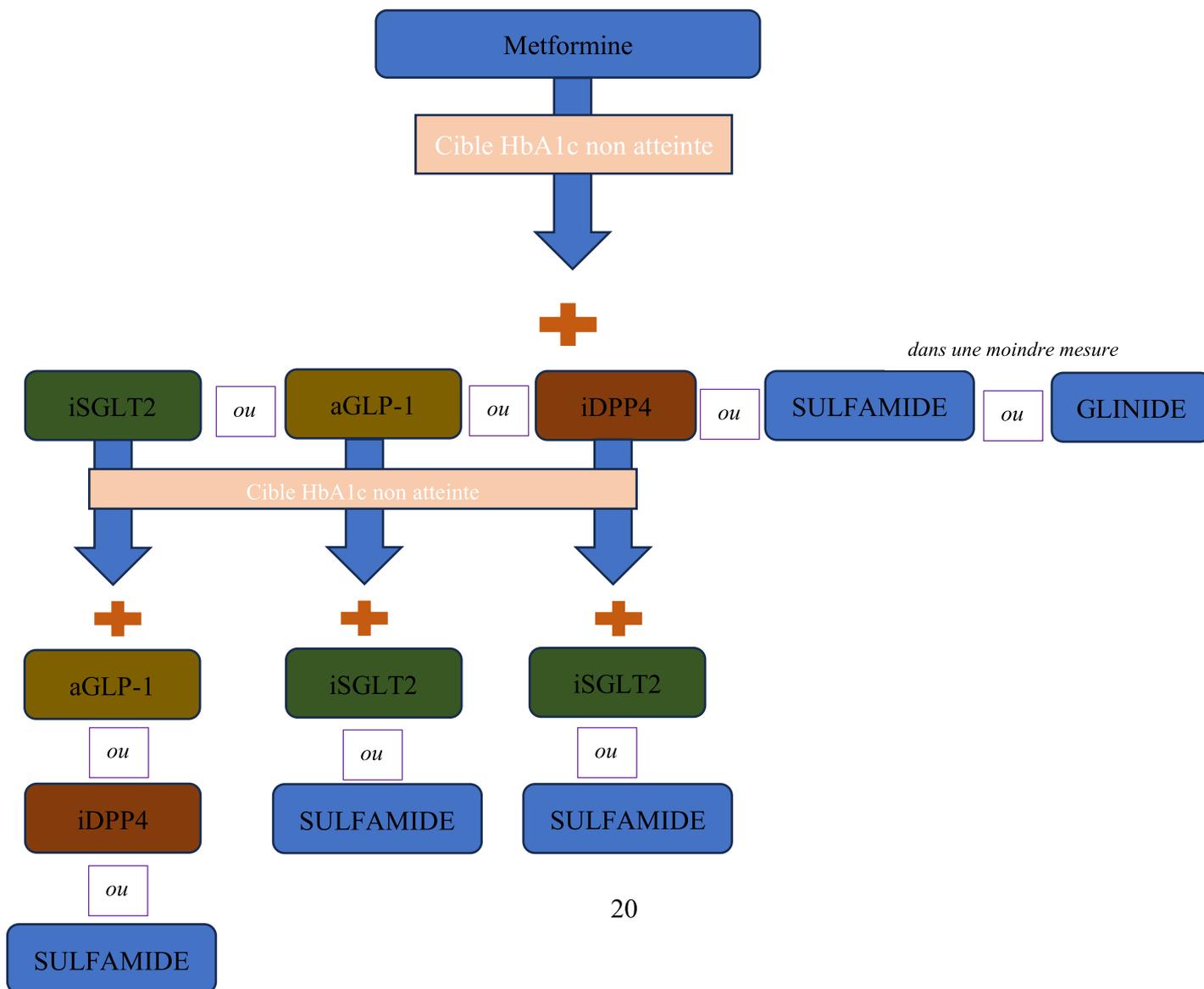
Dernièrement, les traitements par voie parentérale en dehors de l'insuline ont trouvé une place dans les premières lignes des recommandations.

Figure 1. Arbre décisionnel thérapeutique, élaboré d'après les recommandations de la HAS de mai 2024

iSGLT = inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2

aGLP-1 = analogues des GLP1

iDPP4 = inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4



Le traitement de première intention reste toujours les modifications thérapeutiques du mode de vie, à savoir le régime alimentaire et l'activité physique, accompagnés de l'éducation thérapeutique du patient. Celui de deuxième intention est la metformine, avec augmentation progressive du dosage, jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée et optimale, à laquelle on peut associer d'autres molécules en fonction du statut cardiovasculaire et rénal du patient : les iSGLT2 et les aGLP-1 auront un effet cardioprotecteur, et les iSGLT2 auront un effet néphroprotecteur.

- En cas d'antécédents de maladie cardiovasculaire : iSGLT2 ou aGLP-1
- En cas d'insuffisance cardiaque avérée : iSGLT2
- En cas de maladie rénale chronique : iSGLT2

Pour les patients en surpoids ou en obésité, il est préférable d'associer un aGLP-1 à la metformine, en raison de leur impact pondéral.

Les iDPP4 possèdent le meilleur profil de tolérance et une bonne simplicité d'utilisation.

Les sulfamides, quant à eux, sont ceux qui coûtent le moins cher, mais entraînent de fréquentes et fortes hypoglycémies.

ii. Traitement par insuline

Les recommandations HAS indiquent la possibilité de débiter une insulinothérapie si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place d'une trithérapie orale.

Le patient commence par une insuline NPH au coucher, ou bien par une insuline analogue lente si l'on craint une hypoglycémie nocturne. Il est nécessaire de définir l'objectif à atteindre : quelle glycémie à jeun, au réveil, vise-t-on ? Celle-ci doit être surveillée par des mesures de glycémie capillaire deux fois par jour (au réveil et au coucher). Si besoin, une adaptation de dose peut être réalisée, tous les trois jours, de 1 à 2 UI (à augmenter ou diminuer). Si l'objectif n'est toujours pas atteint, il faudra intensifier l'insulinothérapie. Deux schémas sont possibles :

- Un schéma Basal-Bolus : une injection d'insuline, ou analogue d'insuline, lente + 1 à 3 injections d'insuline, ou analogue d'insuline, rapide ou ultrarapide, avant chaque repas
- 2 injections par jour : d'insuline biphasique (rapide ou ultrarapide + intermédiaire ou lente) (27)

PARTIE II. LE TIRZEPATIDE

E) Généralités (28)

a. Synthèse - laboratoire Lilly

Le Tirzépate, de ses noms commerciaux Mounjaro et Zepbound, est une molécule de la famille des analogues de GLP-1, mise au point par le laboratoire Lilly, et commercialisée en mai 2022.

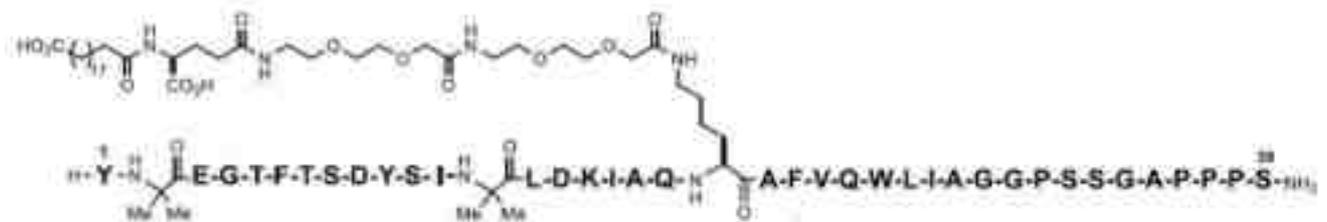
Cette molécule existe en dosages : 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5 et 15 mg, sous forme de stylo injectable pré-rempli.

Elle a été commercialisée sous deux spécialités en raison de leurs indications différentes : le Mounjaro est indiqué dans la prise en charge du diabète de type 2, et le Zepbound est indiqué dans la prise en charge du surpoids.

b. Structure chimique

La formule moléculaire du Tirzépate est la suivante : C₂₂₅H₃₄₈N₄₈O₆₈.

Il s'agit d'une chaîne peptidique de 39 acides aminés, sur laquelle est greffé un acide gras à 20 carbones.



c. Classe thérapeutique – les GL1

Il appartient à la famille des analogues des GLP-1. Il s'agit du premier double-agoniste des récepteurs des GLP-1 et GIP, contrairement à ses camarades, qui sont des agonistes des récepteurs du GLP-1 uniquement. Il va donc mimer leur action afin d'aboutir à une production d'insuline, comme vu dans la partie I.G) b) v.

Il s'agit de la 5^e molécule de cette famille.

F) Aspect pharmacologique (28)

a. Pharmacodynamie

i. Mécanisme d'action

Comme vu au-dessus, il imite les actions des hormones GIP et GLP-1, à savoir la production d'insuline post-prandiale, tout en limitant la production de glucagon, empêchant ainsi les hyperglycémies post-prandiales. De plus, il aura un effet satiétogène par ralentissement de la vidange gastrique.

Son action est similaire au GIP endogène, mais elle est légèrement moins importante par rapport au GLP-1 endogène.

Sa fraction de diacide gras en C20 permet la liaison à l'albumine, ce qui est responsable de sa longue demi-vie (5 jours).

ii. Propriétés pharmacodynamiques

Un impact du Tirzépate sur la tension artérielle a été observé dans les études de phase III du programme SURPASS, programme visant à évaluer le Mounjaro, dont les sujets sont des adultes atteints de diabète de type 2 :

- La pression artérielle systolique a diminué de 6 à 9 mmHg contre en moyenne 2 mmHg chez les sujets traités par placebo dans une étude de phase III Tirzépate vs Placebo
- La pression artérielle diastolique a diminué de 3 à 4 mmHg contre en moyenne 2 mmHg chez les sujets traités par placebo dans une étude de phase III Tirzépate vs Placebo

Le Tirzépate retarde la vidange gastrique, retard qui est maximal à l'injection de la première dose puis l'effet diminue avec l'injection des doses suivantes, mais semble persister.

Le Tirzépate augmente l'insulinosécrétion, et diminue la sécrétion de glucagon (de 28 % au bout de 28 semaines à jeun).

b. Pharmacocinétique

i. Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne en injection sous-cutanée comparé à une injection bolus en IV est de 80,9%, quelle que soit la zone d'injection. La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 8 à 72 heures (=t_{max}), et elle atteint un état d'équilibre au bout de 4 semaines de traitement.

ii. Distribution

Le Tirzépate se lie fortement aux protéines plasmatiques, en l'occurrence l'albumine, à 99 %.

Le volume moyen apparent de distribution est 10,3 L à la suite d'une injection sous-cutanée chez des patients diabétiques de type 2.

iii. Métabolisme

Le Tirzépate est métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique principale, par une B-oxydation ainsi qu'une hydrolyse des amides.

iv. Élimination

La demi-vie du Tirzépate est de 5 jours, avec une clairance de 0,061 L/h. Il est éliminé principalement via les urines et les fèces sous forme de métabolites.

c. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables principaux sont les troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhées, vomissements, dyspepsies. Ils restent cependant d'intensité légère à modérée, et se résorbent généralement avec le temps. Il s'agit tout de même de la première cause d'abandon du traitement.

Ces effets augmentent avec le dosage. On peut citer une fatigue et une perte d'appétit dans les dosages les plus élevés, ainsi qu'une perte de poids.

Le retard de la vidange gastrique est, entre autres, à l'origine du sentiment de satiété, de la perte d'appétit, et par conséquent de la perte de poids, associés au Tirzépate.

Il s'agit des effets adverses reportés durant les études de phase III du programme SURPASS.

Concernant les interactions médicamenteuses, celles-ci sont principalement dues au fait que le Tirzépate ralentit la vidange gastrique et par conséquent l'absorption des autres médicaments administrés per os.

Par ailleurs, il existe un risque accru d'hypoglycémie en cas de traitement concomitant par un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline. Il peut être nécessaire d'abaisser la dose de ces médicaments.

Un traitement concomitant par Tirzépate et une autre incréтино-mimétique (un analogue des GLP-1 ou bien un inhibiteur des DPP4) ne doit pas être envisagé et n'a pas été étudié, en raison des voies d'action similaires.

d. Contre-indications et toxicologie

Cette molécule est contre-indiquée chez les patients ayant souffert dans le passé d'un carcinome médullaire de la thyroïde, ou bien si un membre de leur famille en a souffert, ainsi que chez les patients atteints d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2.

En effet, une étude a été menée sur 2 ans ayant pour but d'évaluer la cancérogénicité du produit. Des rats mâles et femelles ont reçu une injection sous-cutanée de Tirzépate, à raison de deux fois par semaine, à des doses correspondant à 0.1, 0.4, et 1 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (à savoir 15 mg hebdomadaire). Les résultats ont conclu à une augmentation des cas de tumeurs des cellules C de la thyroïde, quelle que soit la dose injectée.

Elle est également contre-indiquée en cas de grossesse ou allaitement. Des malformations externes, viscérales et squelettiques, ont été observées chez les petits des rates à qui on avait injecté du Tirzépate, à raison de deux fois par semaine, à des doses correspondant à 0.03, 0.1, et 0.5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain.

Une augmentation de la mortalité et d'avortements spontanés ont été observés chez lapines gravides à qui on avait injecté des doses correspondant à 0.01, 0.01 et 0.23 fois la dose maximale recommandée chez l'humain.

Le Tirzépatide doit être arrêté un mois avant le début de la grossesse, en raison de la longue demi-vie de la molécule.

e. Mode d'administration et posologie

Le médicament est injecté en sous-cutanée une fois par semaine. L'initiation se fait à 2,5 mg hebdomadaire pendant 4 semaines, puis la dose est augmentée jusqu'à 5 mg.

Si le contrôle du diabète n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée de 2,5 mg toutes les 4 semaines. L'injection se fait dans la cuisse, l'abdomen ou le bras. La zone d'injection doit suivre un schéma de rotation.

En cas d'oubli de dose, celle-ci peut être administrée dans les 4 jours suivants le jour d'administration habituel, sans modifier ce dernier. Si 4 jours sont passés, ne pas administrer la dose et attendre la prochaine.

f. Indications (FDA)

Le Mounjaro et le Zepbound sont commercialisés uniquement aux USA pour le moment.

Le Mounjaro est indiqué chez les patients diabétiques de type 2 dans l'amélioration du contrôle glycémique, comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'exercice physique, en association (à la metformine / ou bien metformine + sulfamide hypoglycémiant / ou bien metformine + inhibiteur d'un SGLT2 / ou bien à l'insuline basale avec ou sans metformine), ou alors en monothérapie s'il y a contre-indication ou intolérance à la metformine.

Cette spécialité existe en 6 dosages :

- Mounjaro 2.5
- Mounjaro 5
- Mounjaro 7.5
- Mounjaro 10
- Mounjaro 12.5
- Mounjaro 15 mg

Le Zepbound est indiqué dans la prise en charge du surpoids chez les patients adultes ayant un IMC > 30 kg/m², ou bien > 27 kg/m² mais accompagnée d'une comorbidité liée au surpoids (hypertension, diabète de type 2, dyslipidémie, maladie cardiovasculaire, apnée du sommeil obstructive). (29)

Cette spécialité existe en 6 dosages :

- Zepbound 2.5
- Zepbound 5
- Zepbound 7.5
- Zepbound 10
- Zepbound 12.5
- Zepbound 15 mg

G) Aspect réglementaire

La molécule du Tirzépate a obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug Administration), pour la première fois, en mai 2022, sous le nom commercial Mounjaro.

La spécialité Zepbound l'a obtenue en novembre 2023.

Les recommandations américaines préconisent la metformine en première intention. Le Tirzépate, comme ses autres camarades analogues des GLP-1, sont recommandés, en plus de la metformine :

- en cas de facteurs de risques cardiovasculaires
- en cas de surpoids
- dans le but de minimiser les risques hypoglycémiques

En Europe, le Tirzépate a reçu une autorisation de commercialisation par la Commission Européenne, sous une seule spécialité, le Mounjaro, qui aura les deux indications : la maîtrise glycémique du diabète de type 2 (autorisation reçue fin 2022) ainsi que la prise en charge de l'obésité (autorisation reçue en avril 2024). Le Mounjaro devrait être produit en Alsace d'ici 2026, et ainsi être commercialisé sur le territoire français.

En septembre 2024, la HAS a émis un avis favorable quant au remboursement de Mounjaro, dans les deux indications, sous certaines conditions.

H) Le programme SURPASS (28)

Il s'agit d'un programme mondial, de cinq essais cliniques de phase III, menés sur 6 278 personnes, afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du Tirzépate sur la maîtrise glycémique chez les patients diabétiques de type 2. Il a été mené par le laboratoire Lilly, et a débuté fin de l'année 2018. Dans ce cadre, le Tirzépate a été étudié en monothérapie et en association, vs placebo, vs Sémaglutide et vs insulines.

Dans chacun des essais, le paramètre d'évaluation principal était la variation du taux d'HbA1c, et les paramètres secondaires étaient le pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c < 7 %, le pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c < 5,7 %, la glycémie à jeun et le poids corporel.

a. SURPASS-1

Tirzépatide vs placebo (patients non traités)

Une étude en double aveugle avec répartition aléatoire sur une durée de 40 semaines. 478 patients diabétiques, sans traitement médicamenteux, pour qui les règles d'hygiène n'ont pas suffi à contrôler la glycémie, ont été divisés en 4 bras :

- Mounjaro (Tirzépatide) 5 mg
- Mounjaro (Tirzépatide) 10 mg
- Mounjaro (Tirzépatide) 15 mg
- Placebo

Tableau 2. Résultats de l'étude SURPASS-1 :

Bras	A	B	C	D
Population N	121	121	120	113
Caractéristiques démographiques	52% d'hommes, 48% de femmes 54 ans (18 à 88 ans) Diabétiques depuis 4,7 ans IMC 32 kg/m ² 36% de caucasiens, 43% d'hispaniques/latinos Aucun traitement de fond			
Administration hebdomadaire en sous-cutané	Tirzépatide 5 mg	Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg	Placebo
Valeur initiale moyenne d'HbA1c en pourcentage d'hémoglobine	8	7,9	7,9	8,1
Variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale en moyenne en pourcentage	- 1, 8*	- 1,7	- 1,7	- 0,1
Variation du taux d'HbA1c par rapport au placebo en moyenne	-1,7	-1,6	-1,6	/
Valeur initiale moyenne de la glycémie à jeun en mmol/L	8,5	8,5	8,5	8,6

Variation de la glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale en moyenne en mmol/L	- 2,2*	- 2,2	- 2,1	0,2
Variation de la glycémie à jeun par rapport au placebo en moyenne en mmol/L	- 2,4	- 2,4	- 2,3	/
Valeur initiale moyenne du poids corporel en kg	87	86,2	85,5	84,5
Variation du poids corporel par rapport au poids initial en moyenne en kg	-6,3	- 7	- 7,8*	-1,0
Variation du poids corporel par rapport au placebo en moyenne en kg	- 5,3	- 6	- 6,8	/

Les patients traités par Tirzépate présentent une baisse significative du taux d'HbA1c (jusqu'à 1,8%), de la glycémie à jeun (jusqu'à 2,2 mmol/L), ainsi qu'une perte de poids (jusqu'à 7,8 kg).

L'augmentation du dosage de Tirzépate administré ne semble pas avoir d'effet plus puissant sur le taux d'HbA1c et la glycémie à jeun, par rapport aux dosages plus faibles. Cependant, un dosage plus important est corrélé à une perte de poids plus importante : une perte de 1,5 kg en plus lors de l'administration de 15 mg par rapport à 5 mg.

Parallèlement, les patients sous placebo ne présentent aucun de ces résultats.

b. SURPASS-2

Tirzépate vs Sémaglutide (patients sous metformine)

Une étude en double aveugle avec répartition aléatoire sur une durée de 40 semaines. 1879 patients diabétiques, pour qui le traitement par metformine ne suffisait pas à maîtriser la glycémie, ont été répartis en 4 bras :

- Mounjaro (Tirzépate) 5 mg
- Mounjaro (Tirzépate) 10 mg
- Mounjaro (Tirzépate) 15 mg
- Sémaglutide 1 mg

Tableau 3. Résultats de l'étude SURPASS-2 :

Bras	A	B	C	D
------	---	---	---	---

Population N	470	469	469	468
Caractéristiques démographiques	47% d'hommes, 53% de femmes 57 ans en moyenne Diabétiques depuis 8,6 ans en moyenne IMC 34 kg/m ² en moyenne 83% de caucasiens Traités par metformine			
Administration hebdomadaire en sous-cutané	Tirzépate 5 mg	Tirzépate 10 mg	Tirzépate 15 mg	Sémaglutide 1 mg
Valeur initiale moyenne d'HbA1c en pourcentage d'hémoglobine	8,3	8,3	8,3	8,3
Variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale en moyenne en pourcentage	- 2	- 2,2	- 2,3*	- 1,9
Variation du taux d'HbA1c par rapport au sémaglutide en moyenne	-0,2	-0,4	-0,5	/
Valeur initiale moyenne de la glycémie à jeun en mmol/L	9,7	9,7	9,6	9,5
Variation de la glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale en moyenne en mmol/L	- 3	- 3,3*	- 3,3*	- 2,7
Valeur initiale moyenne du poids corporel en kg	92,5	94,8	93,8	93,7
Variation du poids corporel par rapport au poids initial en moyenne en kg	- 7,6	- 9,3	- 11,2*	- 5,7
Variation du poids corporel par rapport au sémaglutide en moyenne en kg	- 1,9	- 3,6	- 5,5	/

Les patients traités par Tirzépate présentent, encore une fois, une baisse significative du taux d'HbA1c (jusqu'à 2,3%), de la glycémie à jeun (jusqu'à 3,3 mmol/L), ainsi que du poids corporel (jusqu'à 11,2 kg).

Cependant, en comparant ces résultats à ceux du Sémaglutide, nous remarquons que la baisse du taux d'HbA1c et de la glycémie à jeun n'est que légèrement plus importante chez les bras A-B-C par rapport au bras D. Seule la variation du poids corporel semble différer entre les patients traités par Tirzépate et ceux traités par Sémaglutide : la différence de cette variation allant jusqu'à 5,5 kg.

Le Tirzépate entraîne donc une perte de poids plus importante que le Sémaglutide.

c. SURPASS-3

Tirzépate vs insuline dégludec (patients sous metformine +/- inhibiteur SGLT2)

Une étude en double aveugle avec répartition aléatoire sur une durée de 52 semaines. 1444 patients diabétiques, pour qui le traitement par metformine, avec ou sans inhibiteur des SGLT2, ne suffisait pas à maîtriser la glycémie, ont été répartis en 4 bras :

- Mounjaro (Tirzépate) 5 mg
- Mounjaro (Tirzépate) 10 mg
- Mounjaro (Tirzépate) 15 mg
- Insuline dégludec 100 U/mL (dose d'administration débutée à 10 U et augmentée progressivement, jusqu'à 49 U à la 52e semaine).

Tableau 4. Résultats de l'étude SURPASS-3 :

Bras	A	B	C	D
Population N	358	360	358	359
Caractéristiques démographiques	59% d'hommes, 41% de femmes 57 ans en moyenne Diabétiques depuis 8,4 ans en moyenne IMC 34 kg/m ² en moyenne 91% de caucasiens Traités par metformine pour la totalité, et par inhibiteur des SGLT2 pour 32% d'entre eux			
Administration hebdomadaire en sous-cutané	Tirzépate 5 mg	Tirzépate 10 mg	Tirzépate 15 mg	Insuline dégludec 100U/mL
Valeur initiale du taux d'HbA1c en moyenne en pourcentage d'hémoglobine	8,2	8,2	8,2	8,1

Variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale en moyenne en pourcentage	- 1,9	- 2	- 2,1*	- 1,3
Variation du taux d'HbA1c par rapport à l'insuline en moyenne	- 0,6	-0,8	-0,9	/
Valeur initiale moyenne de la glycémie à jeun en mmol/L	9,5	9,5	9,4	9,3
Variation de la glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale en moyenne en mmol/L	- 2,6	- 2,8	- 3*	- 2,8*
Valeur initiale moyenne du poids corporel en kg	94,4	93,8	94,9	94
Variation du poids corporel par rapport au poids initial en moyenne en kg	- 7	- 9,6	- 11,3*	1,9
Variation du poids corporel par rapport à l'insuline en moyenne en kg	- 8,9	- 11,5	- 13,2	/

Les patients traités par Tirzépatide présentent, encore une fois, une baisse significative du taux d'HbA1c (jusqu'à 2,1%), de la glycémie à jeun (jusqu'à 3 mmol/L), ainsi que du poids corporel (jusqu'à 11,3 kg). En comparant ces résultats à ceux de l'insuline dégludec, nous remarquons que la baisse du taux d'HbA1c est légèrement plus importante chez les bras A-B-C que chez le bras D : une différence de variation allant de 0,6% à 0,8% du taux d'HbA1c.

Quant à la glycémie à jeun, il n'y a aucune différence significative entre les différents bras.

Enfin, quant à la variation du poids corporel, les patients traités par insuline semblent, au contraire, avoir pris du poids (1,9 kg), contrairement à ceux traités par Tirzépatide.

d. SURPASS-4

Tirzépatide vs insuline glargine (patients à haut risque cardiovasculaire, sous metformine +/- inhibiteur SGLT2 ou sulfamide hypoglycémiant).

Une étude en double aveugle avec répartition aléatoire sur une durée de 104 semaines. 2002 patients diabétiques avec un risque cardiovasculaire élevé, traités par metformine, et/ou inhibiteur des SGLT2, et/ou sulfamide hypoglycémiant, mais qui ne suffisaient pas à maîtriser la glycémie, ont été répartis en 4 bras :

- Mounjaro (Tirzépatide) 5 mg
- Mounjaro (Tirzépatide) 10 mg
- Mounjaro (Tirzépatide) 15 mg
- Insuline glargine 100 U/mL (dose d'administration débutée à 10U/jour et augmentée progressivement, jusqu'à 44 U à la 52e semaine).

Tableau 5. Résultats de l'étude SURPASS-4 : (obtenus au bout de 52 semaines)

Bras	A	B	C	D
Population N	328	326	337	998
Caractéristiques démographiques	63% d'hommes, 37% de femmes 64 ans Diabétiques depuis 11,8 ans IMC 33 kg/m ² 82% de caucasiens Traités par metformine, +/- inhibiteur des SGLT2, +/- sulfamide hypoglycémiant			
Administration hebdomadaire en sous-cutané	Tirzépatide 5 mg	Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg	Insuline glargine 100U/mL
Valeur initiale du taux d'HbA1c en moyenne en pourcentage d'hémoglobine	8,5	8,6	8,5	8,5
Variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale en moyenne en pourcentage	- 2,1	- 2,3	- 2,4*	- 1,4
Variation du taux d'HbA1c par rapport à l'insuline en moyenne	- 0,7	-0,7	-1,0	/
Valeur initiale moyenne de la glycémie à jeun en mmol/L	9,6	9,8	9,7	9,4
Variation de la glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale en moyenne en mmol/L	- 2,5	- 2,8*	- 3	- 2,7*
Valeur initiale moyenne du poids corporel en kg	90,3	90,6	90,0	90,2

Variation du poids corporel par rapport au poids initial en moyenne en kg	- 6,4	- 8,9	- 10,6*	1,7*
Variation du poids corporel par rapport à l'insuline en moyenne en kg	- 8,1	- 10,6	- 12,2	/

Les patients traités par Tirzépate présentent, encore une fois, une baisse significative du taux d'HbA1c (jusqu'à 2,4%), de la glycémie à jeun (jusqu'à 3 mmol/L), ainsi que du poids corporel (jusqu'à 10,6 kg). En comparant ces résultats à ceux de l'insuline glargine, nous remarquons que la baisse du taux d'HbA1c est plus importante chez les bras A-B-C que chez le bras D : une différence de variation allant de 0,7% à 1% du taux d'HbA1c.

Quant à la glycémie à jeun, il n'y a aucune différence significative entre les différents bras.

Enfin, quant à la variation du poids corporel, les patients traités par insuline semblent, au contraire, avoir pris du poids (1,7 kg), contrairement à ceux traités par Tirzépate.

e. SURPASS-5

Tirzépate vs placebo (patients sous insuline glargine +/- metformine)

Une étude en double aveugle avec répartition aléatoire sur une durée de 40 semaines. 475 patients diabétiques pour le traitement par insuline glargine, avec ou sans metformine, ne suffisait pas à maîtriser la glycémie, ont été répartis en 4 bras :

- Mounjaro (Tirzépate) 5 mg
- Mounjaro (Tirzépate) 10 mg
- Mounjaro (Tirzépate) 15 mg
- Placebo

Tableau 6. Résultats de l'étude SURPASS-5 :

Bras	A	B	C	D
Population N	116	118	118	119
Caractéristiques démographiques (en moyenne)	56% d'hommes, 44% de femmes 61 ans en moyenne Diabétiques depuis 13,3 ans IMC 33 kg/m ² 80% de caucasiens Traités par insuline glargine +/- metformine			

Administration hebdomadaire en sous-cutané	Tirzépate 5 mg	Tirzépate 10 mg	Tirzépate 15 mg	Placebo
Valeur initiale du taux d'HbA1c en moyenne en pourcentage d'hémoglobine	8,3	8,4	8,2	8,4
Variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale en moyenne en pourcentage	- 2,1	- 2,4*	- 2,3	- 0,9
Variation du taux d'HbA1c par rapport au placebo en moyenne	- 1,2	- 1,5	-1,5	/
Valeur initiale moyenne de la glycémie à jeun en mmol/L	9	9	8,9	9,1
Variation de la glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale en moyenne en mmol/L	- 3,2	- 3,6*	- 3,5	- 2,2
Valeur initiale moyenne du poids corporel en kg	95,8	94,6	96	94,2
Variation du poids corporel par rapport au poids initial en moyenne en kg	- 5,4	- 7,5	- 8,8*	1,6
Variation du poids corporel par rapport au placebo en moyenne en kg	- 7,1	- 9,1	- 10,5	/

Les patients traités par Tirzépate présentent, encore une fois, une baisse significative du taux d'HbA1c (jusqu'à 2,4%), de la glycémie à jeun (jusqu'à 3 mmol/L), ainsi que du poids corporel (jusqu'à 10,6 kg). En comparant ces résultats à ceux des patients ayant reçu un placebo, nous remarquons que la baisse du taux d'HbA1c et de la glycémie à jeun sont plus importantes chez les bras A-B-C que chez le bras D : une différence de variation allant de 1,2 à 1,5 % du taux d'HbA1c, et une différence de variation allant de 1 à 1,4 mmol/L de la glycémie.

Quant à la variation du poids corporel, les bras D semble, au contraire, avoir pris du poids (1,6 kg), contrairement aux bras A-B-C. Cela s'explique par le fait que les patients du bras D étaient déjà traités par insuline glargine.

En conclusion, aux travers de ces différentes études, nous pouvons dire que le Tirzépate a un impact positif supérieur aux antidiabétiques par voie orale sur les paramètres suivants : taux d'HbA1c, glycémie à jeun, et perte de poids.

Il a également un effet supérieur aux insulines, quelles qu'elles soient, sur le taux d'HbA1c et la perte de poids. Cependant, leurs impacts sont identiques sur la glycémie à jeun.

Enfin, en comparaison au Sémaglutide, une molécule appartenant à la même classe thérapeutique que le Tirzépate, la diminution du taux d'HbA1c et de la glycémie ne sont pas significativement différentes. Cependant, l'impact sur la perte de poids est bien supérieur. L'ampleur de cet impact augmente parallèlement au dosage de Tirzépate.

D'autres études du programme SURPASS sont en cours, notamment la SURPASS-CVOT, étude clinique de phase III destinée à comparer l'efficacité et la sécurité du Tirzépate chez les patients diabétiques de type 2 avec un risque cardiovasculaire accru, par rapport au dulaglutide. En effet, pour le moment, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire significatif par le Tirzépate.

PARTIE III. TIRZEPATIDE : QUEL IMPACT SUR LA PERTE DE POIDS ?

A) Définition du surpoids et de l'obésité

Le surpoids est « un état caractérisé par un excès de tissu adipeux » (définition de l'OMS), qui est défini par un IMC égal ou > à 25.

L'obésité est « une maladie chronique complexe qui se définit par un dépôt excessif de tissu adipeux pouvant nuire à la santé. L'obésité peut augmenter le risque de diabète de type 2 et de cardiopathie, elle peut affecter la santé des os et la procréation, et elle augmente le risque de certains cancers. L'obésité a une influence sur la qualité de vie, comme le sommeil ou la mobilité. » (Définition de l'OMS). Elle se définit par un IMC égal ou > à 30.

L'IMC correspond à l'Indice de Masse Corporelle, et sa formule est la suivante : poids (kg) / taille² (m²). Cet indice « permet d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps » (définition de la HAS).

Classification de l'IMC d'après l'OMS :

Classification	IMC
Poids normal	18,5-24,9
Surpoids	25-29,9
Obésité classe I	30-34,9
Obésité classe II (sévère)	35-39,9
Obésité classe III (massive)	> 40

B) Rappel sur le lien entre diabète type II et surpoids

La sédentarité croissante et l'alimentation déséquilibrée de notre monde occidental actuel ont eu (entre autres) pour conséquence une augmentation des cas d'obésité et, par la même, de diabète. Ce lien existe de deux manières :

- Une demande de production d'insuline plus importante suite à une masse grasseuse plus importante, ce qui mènera à l'épuisement du pancréas (8)
- L'accumulation de tissu adipeux au niveau de la ceinture abdominale favorise la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie. (7)

C) Particularité de la prise en charge en cas de surpoids

La différence de la prise en charge réside dans l'instauration d'un analogue du GLP-1 chez les patients en surpoids par rapport au patient lambda.

La prise en charge initiale est identique, à savoir une monothérapie par metformine.

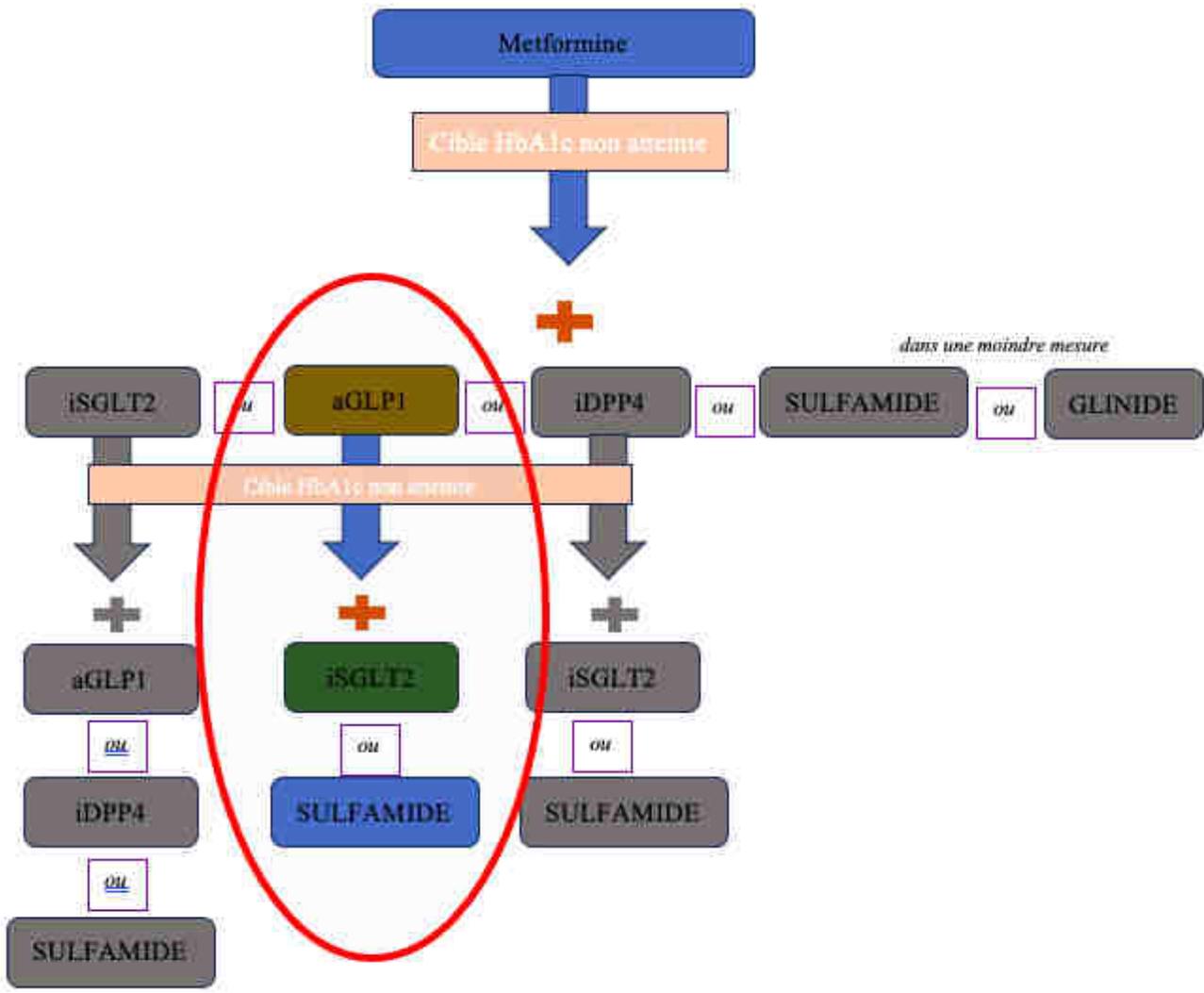
La prise en charge se différencie au stade de la bithérapie : si l'HbA1c est supérieur à l'objectif individualisé, ou que l'IMC est > ou égal à 30, on rajoutera une seconde molécule, par ordre de préférence :

- Metformine + analogue du GIP/GLP-1, en raison de leur efficacité supérieure sur la perte de poids
- Metformine + iSGLT2.

Chez le patient intolérant à la metformine, le choix se portera de la même manière, sur un aGLP-1, un iSGLT2 puis sur un iDPP4, en monothérapie.

Figure 2. Arbre décisionnel thérapeutique, élaboré d'après les recommandations de la HAS de mai 2024 pour un patient en surpoids ou obésité

iSGLT = inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2
aGLP1 = analogues des GLP1
iDPP4 = inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4



Concernant les recommandations du Tirzépate, la HAS a émis un avis favorable quant à son remboursement sous les conditions suivantes :

- En bithérapie avec la metformine
- En trithérapie avec la metformine + sulfamide hypoglycémiant
- En trithérapie avec la metformine + insuline basale.

D) L'action du Tirzépate sur le poids

Les incrétines GLP-1 et GIP sont deux hormones qui jouent un rôle-clé non seulement dans la régulation de la glycémie, mais également dans la perte de poids. (22)

Le Tirzépate étant un agoniste de leurs récepteurs, voici comment il contribue à la perte de poids :

- Ralentissement de la vidange gastrique : cela va prolonger le sentiment de satiété et ralentir l'apparition de sensation de faim
- Augmentation de la satiété : les GLP-1 jouent un rôle dans la régulation de la prise alimentaire de par la présence de leurs récepteurs dans le tronc cérébral et l'hypothalamus
- Effets sur le métabolisme des graisses : le Tirzépate aurait un effet direct sur les adipocytes via la présence des récepteurs aux incrétines dans les tissus adipeux, ainsi qu'une augmentation de la dépense énergétique. Cependant, ces effets ne sont pas encore élucidés. (30)

E) Le programme SURPASS

Les différentes études du programme SURPASS (surpass-1 à surpass-5) ont toutes démontré un impact sur le poids, plus précisément une perte de poids allant de 5,4 kg jusqu'à 11,3 kg. Cette perte de poids est d'autant plus importante que le dosage du Tirzépate est élevé. Ces études étaient dédiées à évaluer l'impact du Tirzépate sur l'amélioration du contrôle glycémique des personnes adultes diabétiques. Elles ont permis la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché par la FDA, pour la spécialité Mounjaro. (28)

F) Le programme SURMOUNT

Le but de ce programme est d'évaluer l'impact d'un traitement par Tirzépate sur la perte de poids chez les patients en obésité, qu'ils soient diabétiques ou non. Ce sont les résultats de ces études qui ont permis l'autorisation de mise sur le marché délivrée par la FDA, pour la spécialité Zepbound. (29)

a. SURMOUNT-1

Tirzépate vs placebo chez patients non diabétiques en surpoids (IMC > 27)

Une étude de phase III, en double-aveugle, avec répartition aléatoire pour une durée de 72 semaines, sur 119 sites, dans 9 pays différents.

2539 participants ; ayant un IMC > 30, ou bien > 27 accompagné d'une complication liée à leur poids, excepté le diabète ; pour qui les règles d'hygiéno-diététiques n'ont pas suffi à contrôler le poids, ont été répartis en 4 bras :

- Zepbound (Tirzépatide) 5 mg
- Zepbound (Tirzépatide) 10 mg
- Zepbound (Tirzépatide) 15 mg
- Placebo

Les paramètres d'évaluation principaux sont la perte de poids, la variation entre le placebo et le Tirzépatide en termes de perte de poids, ainsi que le pourcentage de participants ayant perdu au moins 5% de leur poids corporel. Nous n'évoquerons pas les paramètres secondaires, à savoir le tour de taille, la variation de la tension artérielle, ainsi que la variation des taux d'acides gras.

Le dosage du Tirzépatide a été graduellement augmenté, chaque semaine : il a été initié à 2,5 mg, puis augmentation de 2,5 mg toutes les quatre semaines, jusqu'à arriver à 5, 10 et 15 mg.

Tableau 7. Résultats de l'étude SURMOUNT-1 : (31)

Bras		A	B	C	D
Population N		630	636	630	643
Caractéristiques démographiques (en moyenne)		32,5% d'hommes, 67,5% de femmes 44,9 ans en moyenne 70,6% de caucasiens 40,6% de prédiabétiques Suivis par un diététicien pour réaliser un déficit calorique de 500 calories / jour + 2h30 d'activité physique par jour			
Pourcentage en moyenne de participants appartenant à chaque catégorie d'IMC en kg/m ²	< 30	5,5			
	≥ 30 à < 35	34,5			
	≥ 35 à < 40	28,4			
	≥ 40	31,6			
Administration hebdomadaire en sous-cutané		Zepbound (Tirzépatide) 5 mg	Zepbound (Tirzépatide) 10 mg	Zepbound (Tirzépatide) 15 mg	Placebo
Poids initial en kg en moyenne		102,9	105,8	105,6	104,8

Variation du poids corporel par rapport au poids initial en moyenne en pourcentage		- 15	- 19,5	- 20,9*	- 3,1
Variation du poids corporel par rapport au placebo en moyenne en pourcentage		- 11,0	- 16,4	- 17,8	/
Pourcentage de participants perdant :	≥ 5 % de leur poids corporel	85,1	88,9	90,9	34,5
	≥ 10% de leur poids corporel	68,5	78,1	83,5	18,8
	≥ 15% de leur poids corporel	48	66,6	70,6	8,8
	≥ 20% de leur poids corporel	30	50,1	56,7	3,1
HbA1c (% d'hémoglobine)		5,6	5,5	5,6	5,6
Variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale en moyenne en pourcentage		-0,3	-0,4	-0,4	/

Le régime hygiéno-diététique installé a permis une perte de poids de 3,1 % du poids corporel, chez les participants sous placebo. En revanche, les participants sous Tirzépate ont perdu jusqu'à 20,9 % de leur poids. Son effet sur le poids est donc bien considérable.

Encore une fois, nous pouvons remarquer que la perte de poids est plus importante lorsque la dose est augmentée : 20,9% du poids en moins avec 15 mg de Tirzépate contre 15 % avec 5 mg de Tirzépate.

À la suite de cette étude, les patients ont eu une consultation de suivi quatre semaines après la fin de l'étude : ceux qui se trouvaient déjà en prédiabète auparavant ont continué le traitement pendant deux années supplémentaires tout en étant suivis.

Les résultats du suivi de ces patients, au bout de 176 semaines, ont été publiés fin août 2024. Cette fois-ci, le laboratoire a souhaité évaluer non seulement l'efficacité du Tirzépate à maîtriser le poids mais également la possibilité de retarder la survenue du diabète chez les patients en pré-diabète.

Les participants étaient au nombre de 1032 adultes, qui étaient déjà en état de pré-diabète au moment de la sélection au début de l'étude Surmount-1, en 2019.

Tableau 8. Résultats de l'étude SURMOUNT-1 au bout de 176 semaines : (32)

Bras	A	B	C	D
Population N	?	?	?	?
Administration hebdomadaire en sous-cutané	Zepbound (Tirzépatide) 5 mg	Zepbound (Tirzépatide) 10 mg	Zepbound (Tirzépatide) 15 mg	Placebo
Variation du poids corporel par rapport au poids initial en moyenne en pourcentage, à la 176 ^e semaine	- 15,4	- 19,9	- 22,9*	- 2,1
Réduction du risque de la progression du diabète de type 2 en %	94			/

104 semaines de traitement supplémentaires ont permis une baisse de poids allant jusqu'à 22,9 % du poids corporel initial pour les patients à qui l'on injectait 15 mg de Tirzépatide.

Un autre résultat important est la réduction de la progression du pré-diabète en diabète, risque réduit de 94 %. En effet, 1,2 % des participants traités par Tirzépatide ont vu leur pré-diabète évoluer en diabète, contre 12,6 % de ceux sous placebo.

Pour information ou rappel, le concept de réduction de risque relatif est calculé tel quel :

$$RRR = ((\text{Taux d'événements dans le groupe témoin} - \text{taux d'événement dans le groupe traitement}) / \text{taux d'événement dans le groupe témoin}) \times 100$$

Ces participants ont, par la suite, continué à être suivis pendant 17 semaines supplémentaires, sans traitement. Il a été mis en évidence que les participants ont regagné 7 % de leur poids en moyenne. De plus, la progression du diabète de type 2 a repris : le taux d'HbA1c est revenu au taux initial.

Notons que pour le moment, les détails de ces résultats, notamment les chiffres de la progression du diabète, n'ont pas été publiés.

Il nous manque également l'information concernant le nombre de participants dans chacun des bras.

b. SURMOUNT-2

Tirzépatide vs placebo chez patients diabétiques en surpoids (IMC > 27).

Une étude de phase III, en double-aveugle, avec répartition aléatoire pour une durée de 72 semaines.

938 participants ; ayant un IMC > 27 souffrants également de diabète de type 2 ; pour qui les règles d'hygiéno-diététiques n'ont pas suffi à contrôler le poids, et qui étaient traités par des antidiabétiques

par voie orale à l'exception des inhibiteurs de DPP4. Les patients traités par insuline et/ou par analogue de GPL-1 ont été exclus. Les participants ont été répartis en 3 bras :

- Zepbound (Tirzépatide) 10 mg
- Zepbound (Tirzépatide) 15 mg
- Placebo

Les paramètres d'évaluation principaux sont la perte de poids, la variation entre le placebo et le Tirzépatide en termes de perte de poids, ainsi que le pourcentage de participants ayant perdu au moins 5% de leur poids corporel.

Le dosage du Tirzépatide a été graduellement augmenté, chaque semaine : il a été initié à 2,5 mg, puis augmentation de 2,5 mg toutes les quatre semaines, jusqu'à arriver à 10 et 15 mg.

Tableau 9. Résultats de l'étude SURMOUNT-2 : (29)

Bras		A	B	C
Population N		312	311	315
Caractéristiques démographiques (en moyenne)		49% d'hommes, 51% de femmes 54 ans en moyenne 76% de caucasiens Diabétiques de type 2 IMC 36,1 kg/m ² Suivis par un diététicien pour réaliser un déficit calorique de 500 calories / jour + 2h30 d'activité physique par jour		
Pourcentage en moyenne de participants appartenant à chaque catégorie d'IMC kg/m ²	< 30	5,5		
	≥ 30 à < 35	34,5		
	≥ 35 à < 40	28,4		
	≥ 40	31,6		
Administration hebdomadaire en sous-cutané		Zepbound (Tirzépatide) 10 mg	Zepbound (Tirzépatide) 15 mg	Placebo
Poids initial en kg en moyenne		100,9	99,6	101,7

Variation du poids corporel par rapport au poids initial en moyenne en pourcentage		- 12,8	- 14,7*	- 3,2
Variation du poids corporel par rapport au placebo en moyenne en pourcentage		- 9,6	- 11,6	/
Pourcentage de participants ayant perdu :	≥ 5 % de leur poids corporel	79,2	82,8*	32,5
	≥ 10 % de leur poids corporel	60,5	64,8	9,5
	≥ 15 % de leur poids corporel	39,7	48	2,7
	≥ 20 % de leur poids corporel	21,5	45,4*	1

Après 72 semaines de traitement, nous remarquons une baisse significative du poids chez les patients des bras A et B : jusqu'à 14,7% en moyenne pour le bras B (Tirzépate 15 mg). La différence est encore plus considérable lorsque l'on calcule le pourcentage de patients ayant perdu plus de 20% de leur poids initial : 45,4% pour ceux traités par 15 mg de Tirzépate, contrairement au placebo (1%).

Concernant les paramètres d'évaluation secondaires, il a été mis en évidence une baisse de la tension artérielle et de la lipidémie chez les patients traités par Tirzépate, quel que soit le dosage, en comparaison aux patients traités par placebo, en moyenne : (29)

- Pression systolique : -7,1 mmHg chez le bras B contre -1,2 mmHg chez le bras C (placebo)
- Pression diastolique : -2,9 mmHg chez le bras B contre - 0,3 mmHg chez le bras C (placebo)
- Triglycéridémie : - 27,3 mg/dL chez le bras B contre - 3,3 chez le bras C (placebo)
- Cholestérol total : -1 mg/dL chez le bras B contre + 2,8 chez le bras C (placebo)

c. SURMOUNT-3 et SURMOUNT-4

L'étude SURMOUNT -3 avait pour but d'évaluer l'efficacité du Tirzépate dans la perte de poids chez des patients ayant au préalable suivi un changement intensif de leur mode de vie, à savoir une réduction calorique journalière (entre 1200-1500 kCal), une activité physique intense (> 150 min/semaine), et une thérapie comportementale (> 14 séances sur 6 mois). Nous ne détaillerons pas cette étude ici.

L'étude SURMOUNT-4 vise à évaluer la durabilité de la perte de poids causée par le Tirzépate à long-terme.

Une étude de phase III comptant 783 participants ayant reçu du Tirzépate pendant une période de 36 semaines, suivie par une période de 52 semaines, en double-aveugle et répartition aléatoire, durant laquelle un bras des participants a continué à recevoir le traitement, tandis que l'autre bras a basculé vers un placebo.

Les participants éligibles ont un IMC > 30 ou bien > 27 accompagné d'une comorbidité amputable au poids, à l'exclusion du diabète de type 2.

Les participants ont été répartis en 2 bras durant la première période de 36 semaines :

- Zepbound (Tirzépate) 10 mg
- Zepbound (Tirzépate) 15 mg

Puis en 3 bras durant la seconde période de 52 semaines après répartition aléatoire :

- Zepbound (Tirzépate) 10 mg
- Zepbound (Tirzépate) 15 mg
- Placebo

Les résultats indiquent une perte de poids moyenne de 20,9 % à la 36^{ème} semaine, et de 25,3 % à la 88^{ème} semaine, chez les patients traités par Tirzépate, contre 9,9 % chez ceux traités par placebo, à la 88^{ème} semaine.

Le paramètre d'évaluation principal est la perte de poids depuis la répartition à la 36^{ème} semaine, jusqu'à la 88^{ème} semaine. Les résultats indiquent :

- Une perte de poids additionnelle moyenne de 5,5 % chez les patients traités par Tirzépate
- Un gain de poids moyen de 14 % chez ceux ayant reçu un placebo.

Les paramètres d'évaluation secondaire comprennent, entre autres :

- Le pourcentage de participants ayant maintenu, à la 88^{ème} semaine, au moins 80% du poids perdu durant la première période de 36 semaines, soit :
 - o 89,5 % des patients traités par Tirzépate
 - o 16,6 % des patients traités par placebo

Les résultats de SURMOUNT-4 nous illustrent la nécessité de continuer le traitement par Tirzépate afin d'empêcher un regain de poids, démontrant que l'obésité est une maladie chronique exigeant une thérapie à long-terme. (33)

- d. Tirzépate et les autres molécules sur le marché dans la prise en charge du surpoids et de l'obésité chronique

La FDA a autorisé, au fil des années, la commercialisation de plusieurs molécules indiquées dans la prise en charge du surpoids et/ou obésité chronique. Il n'y a pas eu d'étude comparant ces dernières au Tirzépate. Cependant, au travers des études menées pour chacune de ces molécules, nous pouvons prétendre à une estimation de comparaison.

Tableau 10. Comparaison de l'efficacité des 5 molécules indiquées dans la prise en charge du surpoids chronique et/ou de l'obésité, se basant sur les résultats d'études obtenues après plus ou moins un an de traitement :

Molécule	Naltrexone/ Bupropion (MYSYIMBA) (32)	Orlistat (XENICAL) (34)	Phentermine/ Topiramate (QSYMIA) (35)	Semaglutide (WEGOVY) (36)	Tirzépate (ZEPBOUND)
Nombre de participants, études et dosages confondus	4636	3304	2201	3379	3477
Fourchette de la perte de poids en % par rapport au poids initial	3,7 – 11,5	3,49 – 4,66	5,1 – 10,9	9,6 - 16	12,8 – 20,9*
Fourchette du % de participants ayant perdu plus de ≥ 5 % de leur poids initial	28 - 80	43,6 - 49,1	45 - 70	67,4 – 83,5	79,2 - 90,9*
Fourchette du % de participants ayant perdu plus de ≥ 10 % de leur poids initial	13 - 55	17,6 – 18,8	19 - 48	44,5 - 73	60,5 - 83,5*

Bien que ces études ne soient pas comparables, en raison des différences de caractéristiques et de méthodes, leurs résultats nous permettent tout de même d'avoir une idée d'ensemble quant à la

différence d'efficacité de ces molécules. Le Tirzépate apporte des résultats supérieurs aux autres spécialités. La molécule qui s'en rapproche le plus est le Sémaglutide, un autre analogue des GLP-1.

CONCLUSION

Le Tirzépate est une molécule très récente mais très prometteuse, pouvant permettre aux patients de perdre jusqu'à 22,9 % de leur poids initial au bout de trois ans de traitement, ce qu'aucune autre molécule n'a pu faire jusqu'à présent. Malheureusement, il existe des limites : cet effet n'est pas rémanent. En effet, si le traitement est arrêté, le patient se remet à prendre du poids. De plus, les premiers effets indésirables gastro-intestinaux sont difficilement supportables et sont à l'origine de la plupart des arrêts précoces de traitement.

Nous pouvons donc supposer que, actuellement, les analogues des GLP-1 sont la famille la plus prometteuse en matière de recherche sur la perte de poids. Des études sont déjà menées sur des doubles et triples agonistes. Le Survodutide, par exemple, est un double agoniste du récepteur du glucagon et du GLP-1 en essai de phase III sur la prise en charge de l'obésité. En effet, le glucagon jouant un rôle la dépense énergétique, il pourrait favoriser une perte pondérale. Les résultats ont démontré une perte de poids allant jusqu'à 19 % du poids initial en comparaison au placebo, ce qui se rapproche fortement des résultats du Tirzépate, à savoir une perte de poids de 22,9 %. De plus, il entraînerait une baisse de l'HbA1c de 1,7 % au bout de 16 semaines, contre 2,24 % par le Tirzépate au bout de 40 semaines. Le Survodutide aurait également démontré des bénéfices sur la santé cardiovasculaire. Cependant, il entraînerait des effets indésirables gastro-intestinaux plus intenses que les agonistes GLP-1 simples. Il pourrait néanmoins concurrencer bientôt le Tirzépate, au vu de ces résultats. (37)

Le Rétatrutide, quant à lui, est un triple agoniste aux récepteurs du GLP-1/GIP/Glucagon, ayant débuté sa phase III d'essai clinique. Il a démontré des résultats encore plus fascinants que ceux du Tirzépate : une perte de poids moyenne allant jusqu'à 24 % du poids initial au bout de 48 semaines de traitement chez les patients en situation d'obésité, dans une étude de phase II. (38)

Par ailleurs, une des limites des analogues GLP-1, à savoir leur mode d'administration par injection sous-cutané, pourrait être remédiée par une administration per os : la Sémaglutide est déjà commercialisée, sous le nom de spécialité Rybeslub, sous forme orale. Le bénéfice sur le contrôle glycémique seul et le poids serait identique à la forme injectable. Les effets indésirables, majoritairement gastro-intestinaux, restent, malheureusement, eux aussi, identiques à ceux de la forme injectable.

Pour finir, il faudrait prendre en compte le risque de mésusage : rappelons-nous le détournement, au cours de ces dernières années, de sa cousine, le Sémaglutide, connue sous le nom de spécialité Ozempic, via des fausses ordonnances présentées à répétition en officine, par des personnes non diabétiques désireuses de perdre du poids rapidement.

Malgré tout, les résultats surprenants de l'efficacité du Tirzépate sur le contrôle glycémique et la perte de poids en font une molécule « unique en son genre ».

BIBLIOGRAPHIE

1. Arnlov J. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023 Jun 22;
2. Prévalence et incidence du diabète. *Santepubliquefrance*. 2021 Nov 10;
3. Diabète dans les DROM : une prévalence deux fois supérieure à celle de l'Hexagone et une population de personnes vivant avec un diabète aux spécificités marquées. *Santepubliquefrance*. 2023 Nov 14;
4. Skyler JS. Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment strategies. *American Chemical Society*. 2004 Aug 12;
5. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *American diabetes association*. 1992 Mar 15;
6. diabete.fr [Internet]. 2022. QUELLE HÉRÉDITÉ POUR QUEL DIABÈTE ?
7. Référentiel des pratiques :Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. HAS; 2014 Oct.
8. Diabète et obésité. *Institut Pasteur de Lille*.
9. Holman RR. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of medicine*. 2008 Oct 9;
10. LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DU DIABÈTE. federationdesdiabetiques.org.
11. Équipe de professionnelles de la santé de Diabète Québec. Les urgences hyperglycémiques. diabte.qc.ca. 2023 Jul;
12. Lewis JL. Acidose lactique. *Le manuel msd*. 2023 Jul;
13. Jeanine Wakim El Khoury, Décosterd D. Toxicité de la metformine : pour ou contre une restriction de ses contre-indications ? *Revue médicale Suisse*. 2013 Aug 14;
14. Brutasaert EF. Etat hyperglycémique hypersomolaire (EHH). *Le manuel msd*. 2023 Oct;
15. Novo Nordisk. Le diabète et l'hypoglycémie [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 20]. Available from: diabete.fr
16. Comment faire face à une hypoglycémie ? federationdesdiabetiques.org.
17. Se nourrir en cas de diabète de type 2. Vidal.fr.
18. Quels sont les médicaments du diabète de type 2? Vidal.fr.
19. Kim A. Site du Collège National de Pharmacologie médicale. 05/24. Sulfamides hypoglycémisants.
20. Patel, Akmal manahil. Alpha Glucosidase Inhibors. *Statpearls*. 2024 Feb 28;
21. Site du Collège National de Pharmacologie médicale [Internet]. 2018. Inhibiteurs des alpha-glucosidases.
22. LECOQ AL. Site du Collège National de Pharmacologie médicale. 2023. Agonistes des GLP-1.
23. Pr Scheen AJ, Pr Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 : focus sur le rein et la néphroprotection. *Revue médicale Suisse*. 2021;
24. Delanaye P, Burtey S, Scheen AJ. DU BON USAGE DES INHIBITEURS DES SGLT2 EN NÉPHROLOGIE CLINIQUE. *SFNDDT*; 2022 Dec.
25. Site web de la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. 11/16. Les insulines. Available from: hug.ch
26. Pernet A, Gheno N. Diabète de type 2 : guide pratique pour débiter une insulinothérapie ambulatoire. *Revue médicale Suisse*. 2006 May 31;
27. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 - Recommandation de bonne pratique. HAS; 2013 Jan.
28. Monographie de Mounjaro. *Laboratoire Lilly*; 2024.
29. Monographie de Zepbound. *Laboratoire Lilly*;
30. Verges Bruno. Effet du bi-agoniste GLP-1/GIP sur le poids, le tissu adipeux et les lipidesEffect

of a dual-agonist GLP-1/GIP on weight, adipose tissue and lipids. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2023 Sep;

31. Ania Jastreboff, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *Nejm*. 2022 Jun 4;
32. Tirzepatide reduced the risk of developing type 2 diabetes by 94% in adults with pre-diabetes and obesity or overweight. Lilly. 2024 Aug 20;
33. Louis J. Aronne et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA Network*. 2023 Dec 11;
34. Monographie de XENICAL.
35. Monographie de QSYMIA.
36. Monographie de WEGOVY.
37. Abdelmoneim B. Yousif. « Survodutide, a new horizon in the treatment of obesity and Type 2 diabetes mellitus: A narrative review » *Yemen Journal of Medicine*. 2024 Jul 14;
38. Ania Jastreboff et al. Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *Nejm*. 2023 Jun 26;

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1. Les différents types d'insuline et leurs caractéristiques

Figure 1. Arbre décisionnel thérapeutique, élaboré d'après les recommandations de la HAS de mai 2024

Tableau 2. Résultats de l'étude SURPASS-1

Tableau 3. Résultats de l'étude SURPASS-2

Tableau 4. Résultats de l'étude SURPASS-3

Tableau 5 Résultats de l'étude SURPASS-4

Tableau 6. Résultats de l'étude SURPASS-5

Figure 2. Arbre décisionnel thérapeutique, élaboré d'après les recommandations de la HAS de mai 2024 pour un patient en surpoids ou obésité

Tableau 7. Résultats de l'étude SURMOUNT-1

Tableau 8. Résultats de l'étude SURMOUNT-1 au bout de 176 semaines

Tableau 9. Résultats de l'étude SURMOUNT-2

Tableau 10. Comparaison de l'efficacité des 5 molécules indiquées dans la prise en charge du surpoids chronique et/ou de l'obésité, se basant sur les résultats d'études obtenues après plus ou moins un an de traitement

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : TOLIKOVA

Prénom : Aïchat

Nom d'usage (marital ou autre) : TOLIKOVA

Née le 01 aout 1997

à Grozny (Tchéchénie)

TITRE DE LA THÈSE :

Le Tirzépate : intérêt dans la prise en charge du diabète de type II, en particulier chez les patients en surpoids

Date et lieu de la soutenance : le 26 novembre 2024 à la Faculté de Pharmacie de l'Université de
Strasbourg

N° d'ordre :

RÉSUMÉ :

Le marché des thérapeutiques visant la perte de poids n'était pas très prometteur, jusqu'à l'arrivée des analogues de GLP-1 il y a quelques années. Le dernier en date est le Tirzépate, commercialisé aux USA au printemps 2022. Il a démontré de formidables résultats dans le contrôle de la mesure glycémique, ainsi que dans la perte de poids pour les patients diabétiques et non diabétiques, et a donc été commercialisé pour ces deux indications sous les noms Mounjaro et Zepbound.

En effet, les patients suivis ont perdu, en moyenne, jusqu'à 14,7 % de leur poids initial au bout d'un an de traitement, et 22,9 % de leur poids au bout de trois ans de traitement. Quant au taux d'HbA1c, il a diminué, en moyenne, jusqu'à 2,4 mmol/L au bout d'un an de traitement.

Il y a cependant des points négatifs importants à souligner, à savoir les effets indésirables digestifs et le manque de rémanence des effets suivant la fin du traitement.

MOTS-CLEFS

Diabète type 2, surpoids, obésité, Tirzépate, analogue GLP-1, HbA1c, perte de poids, indice de masse corporelle, programmes d'études cliniques, arbre décisionnel

Nom du Directeur de Thèse : Pr Valérie SCHINI-KERTH

Dernière version : 11-2024