

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 8 mars 2022

Le diabète traité par agoniste double GLP-1/GIP

Dr K. Gariani

L'étude du jour, SURPASS-2, a été publiée en 2021 dans le NEJM et s'intéresse à l'utilisation du tirzépate dans le traitement du diabète de type 2 (DT2).

Le tirzépate est agoniste du GLP-1 ET du GIP. L'étude évalue l'efficacité et la sécurité de celui-ci comparé au sémaglutide.

Le GIP est une incrétiline identifiée dans les années 70 (avant le GLP-1) sécrétée par l'intestin grêle lors des repas. Comme le GLP-1, il est dégradé par le DPP-4 et excrété par les reins.

Le GLP-1 agit sur le cerveau (↑ satiété), le pancréas (↑ insuline, ↓ glucagon), l'estomac (↓ vidange gastrique). Il peut parfois donner des nausées.

Le GIP a des effets parallèles et parfois complémentaires: il diminue la nausée, augmente la production d'insuline et celle du glucagon et peut augmenter un peu la masse grasseuse.

Il n'y aurait probablement pas d'intérêt à utiliser uniquement un agoniste du GIP, sans l'effet synergique de la combinaison avec le GLP-1.

Méthode

C'est une étude ouverte de phase 3 sur 10 mois, avec quatre bras: tirzépate 5mg, 10mg ou 15mg ou sémaglutide 1mg, en injections hebdomadaires.

Critères:

- d'inclusion: DT2 sous metformine, hémoglobine glyquée entre 7-10,5%, BMI \geq 25
- d'exclusion: DT1, eGFR < 45 ml/min, antécédent de pancréatite, rétinopathie proliférative, oedème maculaire, rétinopathie non-contrôlée
- de jugement primaire: Hémoglobine glyquée à 40 semaines
- de jugement secondaire: poids à 40 semaines, profil lipidique

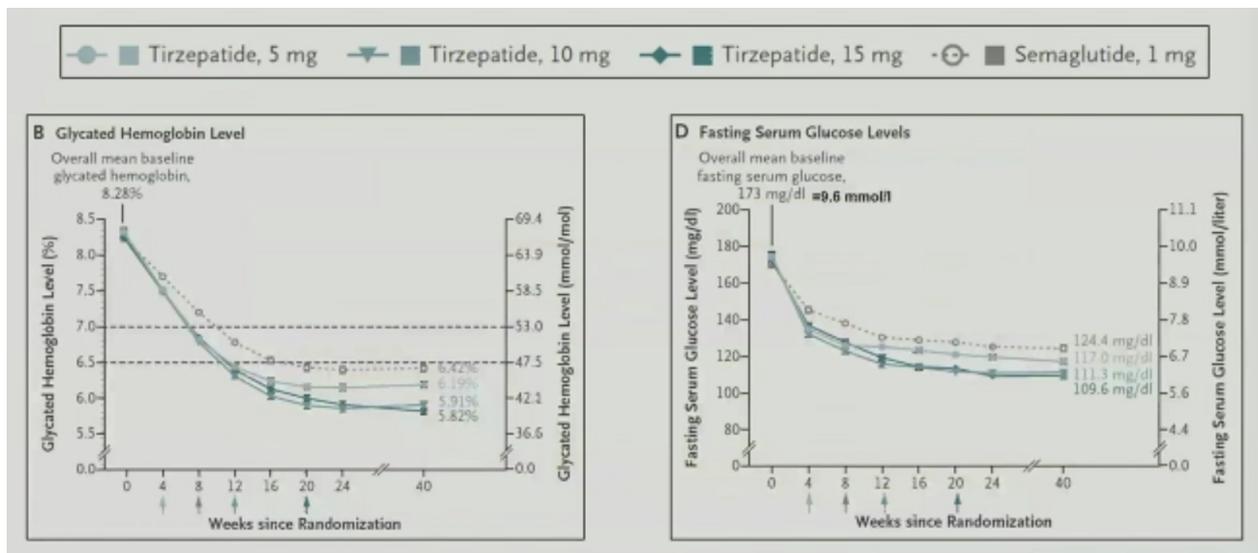
Le tirzépate, comme le sémaglutide, doit être titré très lentement. Il faut 4 semaines pour arriver à 5mg et 20 pour 15 mg. Cela dans le but d'éviter nausées et vomissements et l'arrêt du traitement.

Résultats

L'étude inclut 1800 patients DT2, avec une majorité de femmes. Les moyennes sont, pour: âge: 56 ans, hémoglobine glyquée: 8.3%, BMI: 34, poids: 93 kg, durée du diabète: 9 ans.

Le sémaglutide fonctionne très bien pour abaisser l'hémoglobine glyquée et la glycémie, bien que le tirzépate ait un effet supérieur.

C'est la même constatation pour le poids, avec une baisse de 6.7% pour le sémaglutide vs 13.1% pour le tirzépate 15 mg (-8.5% à 5mg, -11% à 10mg).



L'effet est bénéfique pour tous les profils lipidiques, avec une baisse importante des triglycérides, probablement liée à la perte de poids, une augmentation du HDL et une baisse du LDL.

Les effets secondaires digestifs restent très présents, avec un taux d'arrêt de traitement lié de 4.2% pour le sémaglutide et pour le tirzépate de 6% (5mg), et 8.5% (10 et 15mg).

Limites

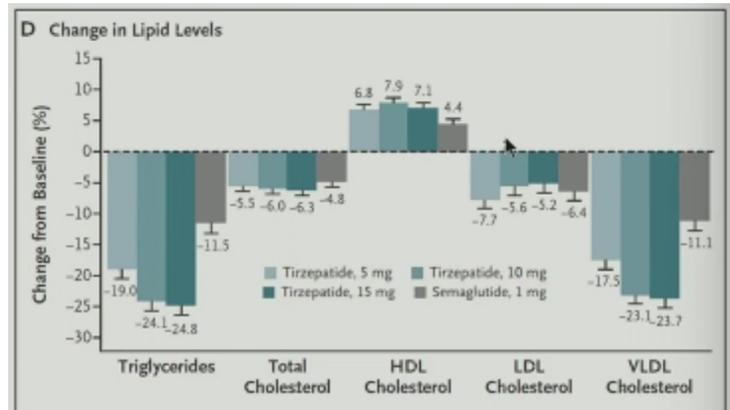
- L'étude est très ciblée au niveau métabolique et il manque des issues cardiovasculaire, rénale et de mortalité.
- En raison de stylo d'injections très spécifique et des titrations, l'étude n'est pas en aveugle..
- La durée est courte avec seulement 16 semaines en état d'équilibre (dose complète) pour le plus haut dosage.

Perspectives

Les études SURPASS continuent et dans quelques années les limites de cette étude seront...surpassées.

Aux USA, une étude augmente la dose de sémaglutide (2.4 mg), avec une perte de poids de 10% vs 2% pour la dose de 1 mg. Ce dosage est approuvé par la FDA.

La molécule de cagrilintide, dérivée de l'amyline, est testée, en combinaison du sémaglutide, dans une étude de phase 1, et montre des effets spectaculaires sur la perte de poids.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
 Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch