

UNE NOUVELLE ÈRE POUR LES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1

NEUVILLE MF (1), PAQUOT N (1), SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Les agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ont une place de choix dans la prise en charge des patients avec un diabète de type 2 (DT2). Non seulement ils améliorent le contrôle glycémique sans provoquer des hypoglycémies et font perdre du poids, mais ils protègent également contre les maladies cardiovasculaires athéromateuses. Une augmentation de la posologie de trois d'entre eux (liraglutide, sémaglutide, dulaglutide) a permis de meilleurs résultats glycémiques et surtout une plus grande perte pondérale. Le liraglutide, à la dose de 3,0 mg/jour, et le sémaglutide, à la dose de 2,4 mg/semaine, ont d'ailleurs reçu l'indication pour le traitement de l'obésité. Une innovation récente consiste dans le développement d'agonistes unimoléculaires doubles ciblant les récepteurs du GLP-1 et du GIP («glucose-dependent insulinotropic polypeptide») (tirzépate) ou les récepteurs du GLP-1 et du glucagon (cotadutide). Le tirzépate, dans le programme SURPASS, a montré des réductions importantes du taux d'hémoglobine glyquée et du poids corporel, supérieures à celles observées avec le dulaglutide ou le sémaglutide. Il a reçu l'indication du traitement du DT2 et est actuellement testé dans l'obésité (programme SURMOUNT). Des triagonistes GIP/GLP-1/glucagon sont également développés pour le traitement du DT2 et de l'obésité, avec des perspectives également dans la stéatopathie hépatique.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - GIP - GLP-1 - Glucagon - Obésité - Tirzépate

A NEW ERA FOR GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS

SUMMARY : Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists have a privileged place in the management of type 2 diabetes (T2D). They not only improve glucose control without inducing hypoglycaemia and trigger weight loss, but also protect against atherosclerotic cardiovascular disease. Increasing the dose of three of them (liraglutide, semaglutide, dulaglutide) allows better glycaemic results and of potential interest a greater weight reduction. Liraglutide at a daily dose of 3.0 mg and semaglutide at a weekly dose of 2.4 mg received the indication for the therapy of obesity. A recent innovation consists in the development of dual unimolecular agonists that target GLP-1 and GIP («glucose-dependent insulinotropic polypeptide») receptors (tirzepatide) or GLP-1 and glucagon receptors (cotadutide). Tirzepatide, in the SURPASS programme, showed impressive reductions in glycated haemoglobin level and body weight, greater than those observed with dulaglutide or semaglutide. Tirzepatide received the indication of the treatment of T2D and is currently tested in obesity (SURMOUNT programme). Interestingly, triagonists GIP/GLP-1/glucagon are currently developed for the management of T2D and obesity, with also perspectives for treating metabolic-associated fatty liver disease.

KEYWORDS : GIP - GLP-1 - Glucagon - Obesity - Tirzepatide - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1), depuis leur commercialisation il y a une quinzaine d'années (1), ont acquis une place privilégiée dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) (2). Ce sont les médicaments antidiabétiques qui sont associés à la réduction la plus importante du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), sans provoquer des hypoglycémies, et du poids corporel. De plus, plusieurs agents de cette classe ont prouvé leur efficacité pour réduire les événements cardiovasculaires majeurs (MACE-3 points : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) dans de grands essais prospectifs *versus* placebo chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire (CV) (2, 3).

Cependant, de nombreux patients n'atteignent pas encore les objectifs thérapeutiques, que ce soit en termes de contrôle glycémique ou de perte de poids. Dès lors, des recherches ont été menées pour optimiser les réponses thérapeutiques aux AR GLP-1 (4). Deux voies d'approche ont été testées. La première, simple et logique en pharmacothérapie, consiste à augmenter la posologie pour accroître l'efficacité, tout en maintenant un niveau de tolérance acceptable. La seconde, plus innovante, est de développer des agonistes unimoléculaires doubles ou triples où les effets de l'AR GLP-1 sont combinés à un effet agoniste sur les récepteurs du GIP («glucose-dependent insulinotropic polypeptide») et/ou sur les récepteurs du glucagon (GCG).

Le but de cet article est de décrire succinctement les résultats obtenus avec l'augmentation des doses pour trois AR GLP-1 (liraglutide, sémaglutide, dulaglutide). Ensuite, nous résumons les résultats d'efficacité et de sécurité rapportés avec un double agoniste des récepteurs GIP-GLP-1, le tirzépate. Enfin, nous mentionnons les espoirs fondés dans les agonistes doubles ou triples ciblant non seulement les récepteurs du GLP-1 mais aussi ceux du GIP et du GCG en cours de développement. Il apparaît

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

que l'utilisation des AR GLP-1 est en train d'évoluer du traitement du DT2 *stricto sensu* vers un traitement plus large de l'obésité et de ses complications, dont la stéatopathie hépatique (5).

AUGMENTATION DE LA POSOLOGIE D'UN AR GLP-1

Trois AR GLP-1 ont été développés à différents dosages, dont deux d'entre eux ont reçu l'indication du traitement de l'obésité avec complications associées (Figure 1). L'augmentation des doses a un effet plus marqué sur la perte pondérale que sur le contrôle glycémique où l'amélioration liée à la majoration posologique est généralement assez modeste (6).

LIRAGLUTIDE 3 MG

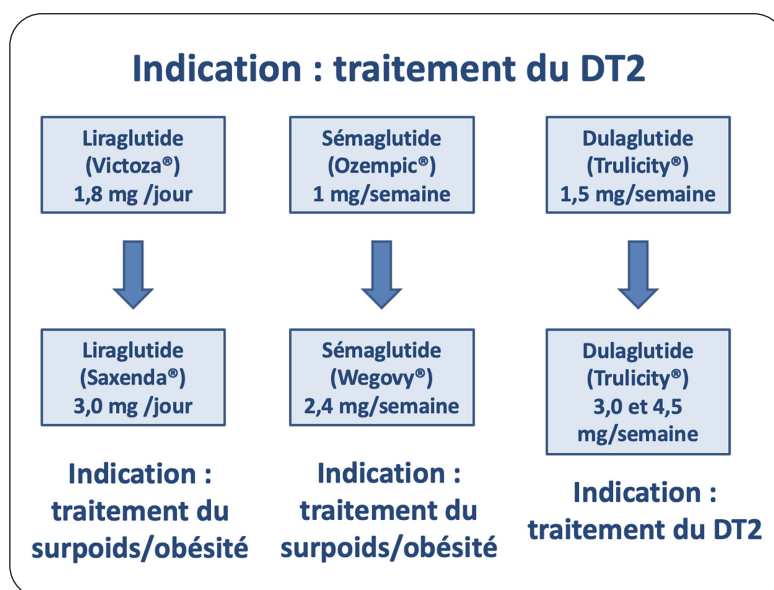
Le liraglutide, à la dose de 3 mg une fois par jour (Saxenda®), a été commercialisé en Belgique en 2016 pour le traitement de l'obésité associée à des complications, mais non remboursé (7). Il a été évalué dans le programme SCALE chez des patients en surpoids ou obèses avec ou sans diminution de la tolérance au glucose ainsi que chez des patients DT2. Les études ont montré une perte de poids, avec une amélioration de la tolérance au glucose chez les patients à risque de diabète (8) et un meilleur contrôle glycémique chez les patients DT2, avec une baisse plus importante du taux d'HbA_{1c}

qu'avec la dose classique de 1,8 mg (9). Une analyse *post hoc* des essais SCALE a démontré la sécurité CV du liraglutide 3,0 mg/jour, avec une réduction des événements CV majeurs par rapport au comparateur, non significative en raison d'un faible nombre d'événements (hasard ratio 0,42; intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % 0,17-1,08) (10). La tolérance digestive du liraglutide 3,0 mg était sensiblement comparable à celle rapportée avec la dose de 1,8 mg, avec des nausées et, plus rarement, des vomissements en début de traitement dont l'incidence est réduite par une titration progressive.

SÉMAGLUTIDE 2,4 MG

Le sémaglutide, à la dose de 2,4 mg une fois par semaine, a reçu l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'obésité avec complications (Wegovy®) de la part de l'Agence Européenne des Médicaments en 2021. Cependant, sa commercialisation en Belgique a été postposée. Il a été évalué dans le programme d'investigation STEP. Le sémaglutide 2,4 mg a été associé à une perte pondérale moyenne de 14,9 à 17,4 % après 68 semaines chez des personnes en surpoids ou obèses sans diabète. Suivant les essais, 69 à 79 % des patients traités avec le sémaglutide 2,4 mg ont réussi à perdre au moins 10 % de leur poids initial, *versus* 12 à 27 % sous placebo (11). En comparant les résultats de STEP et de SCALE, les pertes de poids sont plus importantes avec le sémaglutide

Figure 1. Agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 développés avec différents dosages



2,4 mg/semaine qu'avec le liraglutide 3,0 mg/jour. Parmi les participants avec un prédiabète à l'inclusion, le traitement par sémaglutide 2,4 mg pendant 68 semaines a entraîné une amélioration des différents paramètres de l'homéostasie glycémique, avec une plus forte proportion de patients récupérant une normoglycémie par comparaison au placebo (12). Les effets protecteurs CV du sémaglutide 2,4 mg *versus* placebo sont actuellement en cours d'évaluation dans un essai prospectif (SELECT) chez des patients en surpoids ou obèses non diabétiques (deux tiers prédiabétiques) avec des antécédents d'infarctus du myocarde, d'accident cérébrovasculaire et/ou d'artériopathie périphérique (17.605 patients recrutés) (13). Il s'agit du plus grand essai à visée CV avec un médicament anti-obésité et les résultats sont attendus avec intérêt (14).

DULAGLUTIDE 3,0 MG ET 4,5 MG

Le dulaglutide aux doses de 3,0 et 4,5 mg une fois par semaine a été évalué dans l'essai AWARD-11 en comparaison avec la dose usuelle de 1,5 mg/semaine (15). Chez des patients DT2 insuffisamment équilibrés avec la metformine, l'augmentation de la dose de dulaglutide de 1,5 mg à 3,0 mg ou 4,5 mg par semaine a entraîné des réductions dose-dépendantes des taux d'HbA_{1c} et du poids corporel, avec un profil de tolérance digestive comparable à celui de la dose de 1,5 mg. Force est cependant de reconnaître que les améliorations observées avec les augmentations des doses étaient relativement modérées, même si elles étaient statistiquement significatives (6).

Contrairement au liraglutide 3 mg et au sémaglutide 2,4 mg, le dulaglutide aux posolo-

gies de 3,0 ou 4,5 mg n'a pas été développé pour le traitement de l'obésité, mais bien pour améliorer le contrôle glycémique des patients DT2. Les doses de 3,0 et 4,5 mg de dulaglutide sont disponibles dans divers pays européens, dont la France, mais ces formulations ne sont pas commercialisées en Belgique, actuellement.

AGONISTES BIAISÉS DOUBLES OU TRIPLES

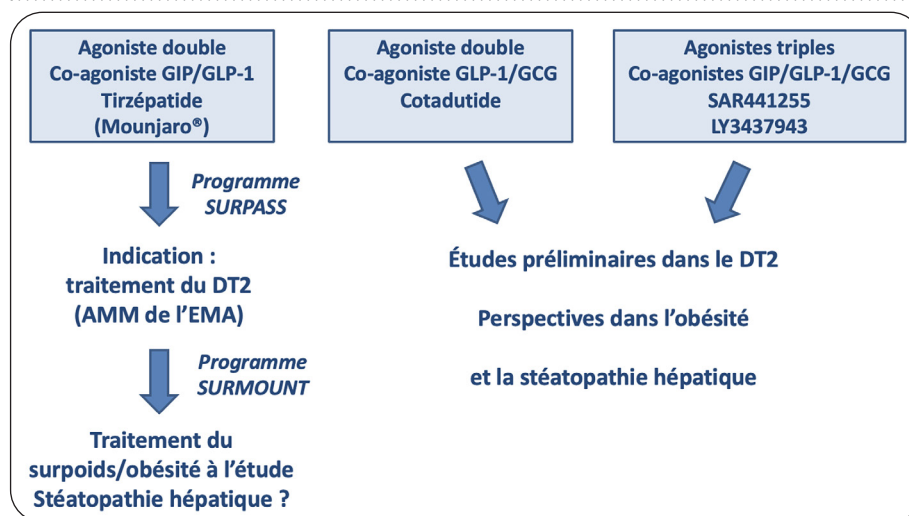
Le GLP-1, le GIP et le glucagon (GCG) sont trois hormones dotées d'activités potentiellement complémentaires, ce qui fait qu'une action agoniste combinée peut s'avérer bénéfique sur le plan métabolique (Tableau I). Divers agonistes biaisés ont été développés au cours des dernières années et peuvent représenter un nouveau paradigme pour traiter le DT2 et l'obésité (14, 16). Il ne s'agit pas d'une combinaison (simple juxtaposition) de deux ou trois agonistes, mais bien de la construction de molécules nouvelles originales, des polypeptides unimoléculaires qui ciblent les récepteurs du GLP-1, du GIP et/ou du GCG (Figure 2). Ils sont dits biaisés car leur action agoniste sur ces divers récepteurs n'est pas univoque, mais peut être différenciée avec une action plus prononcée sur un type de récepteur plutôt que sur l'autre. Ce point est important surtout si l'on veut éviter les effets hyperglycémiant du glucagon, comme discuté plus loin (17, 18). Ces agonistes biaisés, doubles ou triples, ouvrent une nouvelle ère dans le domaine de l'endocrinologie et de la thérapeutique (16-19).

Tableau I. Effets métaboliques des trois hormones : GLP-1, GIP et glucagon

Effets	GLP-1	GIP	Glucagon
Sécrétion insulinaire	Stimulation	Stimulation	Stimulation
Sécrétion de glucagon	Diminution	Variable (fonction de la glycémie)	Sans objet
Vidange gastrique	Ralentissement	Pas d'effet	Ralentissement
Effet anorexigène central	Oui	Oui (indirect ?)	Non
Sensibilité à l'insuline	Augmentation (effet indirect)	Augmentation (via effet sur tissu adipeux)	Diminution
Dépense énergétique	Pas d'effet	Pas d'effet	Augmentation
Poids corporel	Diminution	Diminution	Diminution
Production hépatique du glucose	Diminution (effet indirect)	Diminution (effet indirect)	Augmentation
Hyperglycémie	Diminution	Diminution (modeste)	Augmentation
Stéatose hépatique	Diminution	Pas d'effet	Diminution

GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide. GLP-1: glucagon-like peptide-1.

Figure 2. Agonistes doubles et triples des récepteurs du GLP-1, du GIP et/ou du GCG



AMM: autorisation de mise sur le marché. EMA: Agence Européenne des Médicaments. GCG: glucagon. GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide. GLP-1: glucagon-like peptide-1.

AGONISTE DOUBLE DES RÉCEPTEURS GIP/ GLP-1

Le tirzépatiside (LY3298176) est un peptide de 39 acides aminés conjugué à une structure diacylée d'acide gras à longue chaîne (19). La technique de l'acylation avec un acide gras est bien connue en diabétologie puisqu'elle a déjà été utilisée avec succès pour prolonger la durée d'action de l'insuline ou du GLP-1. Elle permet, en effet, au peptide de se lier à l'albumine, ce qui en augmente la demi-vie biologique. Cette dernière est estimée à 116,7 heures pour le tirzépatiside, ce qui autorise une seule injection sous-cutanée par semaine (20). Il est déjà commercialisé aux Etats-Unis et vient de recevoir l'autorisation de mise sur le marché en Europe sous le nom de Mounjaro® pour le traitement du DT2.

L'efficacité et la sécurité du tirzépatiside ont été évaluées dans un grand programme de développement clinique appelé SURPASS (20, 21). Une supériorité dose-dépendante (de 5 à 15 mg une fois par semaine) existe pour ce qui concerne la diminution du taux d'HbA_{1c} avec le tirzépatiside *versus* les autres comparateurs, le placebo, un AR GLP-1 (dulaglutide et sémaglutide) et l'insuline basale (glargine U100 ou dégludec). Ces différences se traduisent par une chance (exprimée par l'odds ratio ou rapport de cote) d'atteindre l'objectif classique d'un taux d'HbA_{1c} < 7,0 % (53 mmol/mol) ou < 6,5 % (48 mmol/mol) nettement plus élevée avec le tirzépatiside aux doses de 10 ou 15 mg/semaine par rap-

port aux autres comparateurs. En comparaison à un AR GLP-1, la perte de poids s'avère plus forte déjà avec la dose de 5 mg de tirzépatiside (différence de 1,68 kg) et plus encore avec la dose de 15 mg (-7,16 kg). La chance d'obtenir une perte de poids > 5 %, > 10 % ou > 15 % est significativement plus élevée avec le tirzépatiside qu'avec les autres comparateurs. L'effet dose-réponse paraît plus net pour la réduction du poids corporel que pour la baisse du taux d'HbA_{1c}, notamment entre les posologies de 10 mg et 15 mg de tirzépatiside par semaine (22). Dans une analyse *post hoc* de l'essai SURPASS-4 chez des patients avec un DT2 et un haut risque CV, le tirzépatiside a montré un ralentissement du déclin du débit de filtration glomérulaire et une réduction du rapport albumine/créatinine urinaire en comparaison avec l'insuline basale glargine (23).

Le profil de tolérance digestive (nausées, vomissements) du tirzépatiside est sensiblement comparable à celui du dulaglutide ou du sémaglutide, avec cependant une incidence un peu plus élevée de diarrhée. Une méta-analyse pré-spécifiée a montré une bonne sécurité CV du tirzépatiside dans les études du programme SURPASS, avec même une tendance à moins d'événements CV majeurs par rapport aux différents comparateurs (hasard ratio ou HR 0,80; IC 95 % 0,57-1,11) (24). La protection CV du tirzépatiside, en comparaison non avec un placebo mais avec un médicament actif, le dulaglutide,

est en cours d'évaluation dans un vaste essai prospectif SURPASS-CVOT (21).

AGONISTE DOUBLE DES RÉCEPTEURS GLP-1/GCG

Il est sans doute contrintuitif de recourir à un agoniste des récepteurs du GCG pour traiter un DT2 lorsqu'on connaît les effets hyperglycémiant (anti-insuline) du glucagon (25). Pourtant, le glucagon peut avoir des effets favorables sur la dépense énergétique et le métabolisme lipidique hépatique (18). De plus, son activité hyperglycémiant peut être annihilée par la combinaison avec une action agoniste sur les récepteurs du GLP-1 et/ou du GIP, dont on connaît les effets de stimulation de l'insuline (effet de type «incrétine»).

Le cotadutide est un double agoniste biaisé des récepteurs GLP-1/GCG. Une première étude chez des patients obèses avec un DT2 a montré que l'effet anti-hyperglycémiant du cotadutide est médié par une stimulation de l'insulinosécrétion et un ralentissement de la vidange gastrique (26). Dans un essai clinique chez des patients en surpoids ou obèses avec un DT2, le cotadutide a été associé à une réduction significative des taux d'HbA_{1c} et à une perte pondérale *versus* un placebo ($p < 0,001$), que ce soit après 14 ou 54 semaines (27). Ce médicament paraît prometteur pour le traitement de la stéatopathie hépatique (voir plus loin).

AGONISTES TRIPLES DES RÉCEPTEURS GIP/GLP-1/GCG

Plusieurs co-agonistes triples sont actuellement en cours de développement dans l'industrie pharmaceutique. Les effets favorables d'un nouveau triagoniste unimoléculaire GIP/GLP-1/GCG (SAR441255) sur le contrôle glycémique et le poids corporel ont été démontrés dans un modèle animal et les premiers essais de tolérance chez le sujet volontaire sain ont été rapportés récemment (28). Un autre triagoniste est également en développement clinique, le LY3437943 (29). Les résultats d'un premier essai de phase 1b chez des patients DT2 ont été publiés récemment dans le Lancet (30). Ce triagoniste a entraîné des réductions plus importantes des glycémies moyennes journalières, des taux d'HbA_{1c} et du poids corporel (apparemment de façon dose-dépendante) non seulement par rapport à un placebo mais aussi par rapport au dulaglutide. Les données pharmacocinétiques plaident pour une injection sous-cutanée hebdomadaire. Le profil de tolérance était assez comparable à celui du dulaglutide (30). Ces résultats prometteurs ouvrent la voie

pour des études de phase 2, puis éventuellement de phase 3. Cependant, une éventuelle commercialisation de ces triples agonistes n'est pas attendue avant plusieurs années.

PERSPECTIVES DANS LE TRAITEMENT DE LA STÉATOPATHIE HÉPATIQUE

La stéatopathie hépatique ou «Metabolic-Associated Fatty Liver Disease» (MAFLD) est une complication fréquente de l'obésité et du DT2 (31). Il n'est donc pas étonnant que des médicaments efficaces pour traiter l'obésité et le DT2 soient également étudiés chez les patients atteints d'une MAFLD. C'est le cas pour les AR GLP-1 (32), mais aussi pour les nouveaux co-agonistes doubles ou triples.

Dans une étude de 26 semaines, le tirzépate, un agoniste double GIP/GLP-1, a entraîné une réduction significative de plusieurs paramètres biologiques hépatiques de stéatose (transaminases) et de fibrose (kératine-18, procollagène III) par comparaison à un placebo chez des patients DT2 (33). Dans un sous-groupe de SURPASS-3, le tirzépate a montré une réduction significative du contenu en graisse du foie et du tissu adipeux viscéral ainsi qu'une diminution des enzymes ASAT (aspartate aminotransférase), un marqueur de stéatose, en comparaison avec l'insuline basale dégludec chez des patients DT2 (34).

Dans un essai chez des patients DT2 obèses, le cotadutide, un co-agoniste GLP-1/GCG, a été associé à une amélioration des paramètres biologiques hépatiques témoins d'une stéatose, y compris le score de fibrose, ce qui montre son intérêt potentiel pour traiter les patients avec MAFLD (27). Des études animales ont montré que les effets protecteurs hépatiques du cotadutide étaient en relation avec une amélioration de la fonction mitochondriale hépatocytaire et une réduction de la lipogenèse (35). Un essai clinique spécifiquement dévolu à cette pathologie est actuellement en cours avec le cotadutide (PROXYMO-ADV, ClinicalTrials.gov Identifiant: NCT05364931).

Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour confirmer ces effets favorables et démontrer non seulement un effet positif sur la stéatose, mais aussi et surtout sur la fibrose, avant d'obtenir une éventuelle indication pour le traitement de la MAFLD.

CONCLUSION

La biothérapie dans le traitement du DT2 occupe déjà une place de choix avec les AR GLP-1 et celle-ci va sans doute encore progresser dans les toutes prochaines années avec l'avènement des agonistes doubles ou triples. Ceux-ci exercent des effets anti-hyperglycémiant supérieurs à ceux généralement observés avec les AR GLP-1, même lorsque ceux-ci sont prescrits à doses plus élevées. De plus, ils entraînent des pertes de poids jusqu'à présent inégalées avec la pharmacothérapie anti-obésité. Ces médicaments ouvrent également des perspectives pour le traitement de la stéatopathie hépatique, complication fréquemment associée à l'obésité et au DT2.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2007; **62**:217-21.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; **65**:1925-66.
- Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; **20**:189.
- Scheen AJ, Paquot N. Potentialiser la perte de poids avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. *Rev Med Suisse* 2021; **17**:1405-10.
- Updike WH, Pane O, Franks R, et al. Is it time to expand glucagon-like peptide-1 receptor agonist use for weight loss in patients without diabetes? *Drugs* 2021; **81**:881-93.
- Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists: which added value when increasing the dose? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; **9**:546-8.
- Scheen AJ. Le liraglutide à la dose de 3 mg (Saxenda®) : indication dans le traitement de l'obésité. *Rev Med Liege* 2016; **71**:256-61.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; **373**:11-22.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015; **314**: 687-99.
- Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: a post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; **20**:734-9.
- Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: a review. *Diabetes Obes Metab* 2023; **25**:18-35.
- Perreault L, Davies M, Frias JP, et al. Changes in glucose metabolism and glycemic status with once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg among participants with prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care* 2022; **45**: 2396-405.
- Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring)* 2023; **31**:111-22.
- Ryan DH. Drugs for treating obesity. *Handb Exp Pharmacol* 2022; **274**:387-414.
- Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-11). *Diabetes Care* 2021; **44**:765-73.
- Scheen AJ, Paquot N. A new paradigm for treating obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2015; **11**:196-8.
- Darbalaei S, Yuliantie E, Dai A, et al. Evaluation of biased agonism mediated by dual agonists of the GLP-1 and glucagon receptors. *Biochem Pharmacol* 2020; **180**:114-150.
- Finan B, Capozzi ME, Campbell JE. Repositioning glucagon action in the physiology and pharmacology of diabetes. *Diabetes* 2020; **69**:532-41.
- De Block C, Bailey C, Wysham C, et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: an endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab* 2023; **25**:3-17.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Paquot N. Focus sur le tirzépate, un double agoniste unimoléculaire GIP-GLP-1 dans le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2022; **18**:1539-44.
- Scheen AJ. Dual GIP/GLP-1 receptor agonists : new advance for treating type 2 diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2023; in press.
- Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2022; **65**:1251-61.
- Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10**:774-85.
- Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022; **28**:591-8.
- Scheen AJ, Lefebvre PJ. Glucagon, from past to present: a century of intensive research and controversies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; in press. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00349-7.
- Parker VER, Robertson D, Wang T, et al. Efficacy, safety, and mechanistic insights of cotadutide, a dual receptor glucagon-like peptide-1 and glucagon agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; **105**:dgz047.
- Nahra R, Wang T, Gadde KM, et al. Effects of cotadutide on metabolic and hepatic parameters in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes: a 54-week randomized phase 2b study. *Diabetes Care* 2021; **44**:1433-42.
- Bossart M, Wagner M, Elvert R, et al. Effects on weight loss and glycemic control with SAR441255, a potent unimolecular peptide GLP-1/GIP/GCG receptor triagonist. *Cell Metab* 2022; **34**:59-74 e10.
- Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab* 2022; **34**:1234-47 e9.
- Urva S, Coskun T, Loh MT, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet* 2022; **400**:1869-81.
- Scheen AJ, Luyckx FH, Esser N, et al. Stéatohépatite non alcoolique (NASH) : un modèle d'inflammation métabolique («métaflammation»). *Rev Med Liege* 2022; **77**:316-22.
- Rezaei S, Tabrizi R, Nowrouzi-Sohrabi P, et al. GLP-1 receptor agonist effects on lipid and liver profiles in patients with nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021; **2021**:8936865.
- Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020; **43**:1352-5.
- Gastaldelli A, Cusi K, Fernandez Lando L, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10**:393-406.
- Boland ML, Laker RC, Mather K, et al. Resolution of NASH and hepatic fibrosis by the GLP-1R/GcgR dual-agonist cotadutide via modulating mitochondrial function and lipogenesis. *Nat Metab* 2020; **2**:413-31.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be