

# L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

## ÉTUDE SURMOUNT-OSA : LE TIRZÉPATIDE ▼ AMÉLIORE LE SYNDROME D'APNÉE/HYPOPNÉE OBSTRUCTIVE DU SOMMEIL CHEZ LE SUJET AVEC OBÉSITÉ

SCHEEN AJ (1, 2)

**RÉSUMÉ :** Le tirzépate est un agoniste, unimoléculaire, double des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et du «glucose-dépendent insulino-tropique polypeptide» (GIP) développé en injection sous-cutanée hebdomadaire. Il a fait l'objet de deux vastes programmes de recherche clinique, SURPASS dans le diabète de type 2 et SURMOUNT dans l'obésité. L'obésité se complique assez souvent d'un syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS), lui-même associé à une morbi-mortalité augmentée. L'étude contrôlée SURMOUNT-OSA a été réalisée chez des personnes avec obésité présentant un SAHOS, éventuellement déjà traité par pression positive continue des voies respiratoires (CPAP). Par rapport au placebo, le tirzépate (10 ou 15 mg/semaine) réduit le poids corporel, diminue la fréquence horaire et la sévérité des épisodes d'apnée-hypopnée, atténue le stress hypoxique, abaisse la pression artérielle, diminue l'inflammation systémique et, *in fine*, améliore les paramètres de qualité du sommeil relevés par les patients. Le tirzépate est indiqué dans le traitement de l'obésité ou du surpoids associé à au moins un facteur de comorbidité lié au poids parmi lesquels le SAHOS.

**MOTS-CLÉS :** Apnée du sommeil - Co-agoniste - GLP-1 - Obésité - SAHOS - Tirzépate

### **SURMOUNT-OSA STUDY : TIRZEPATIDE IMPROVES OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA IN PATIENTS WITH OBESITY**

**SUMMARY :** Tirzepatide is a unimolecular dual agonist of both glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors, which is developed as once-weekly subcutaneous injection. It has been developed in two huge research clinical programmes, SURPASS in type 2 diabetes and SURMOUNT in obesity. Obesity is often complicated by an obstructive sleep apnoea (OSA), which is associated with an increased morbidity and mortality. The controlled study SURMOUNT-OSA has been carried out in people with obesity and OSA, possibly already treated with a continuous positive airway pressure (CPAP). When compared to placebo, tirzepatide (10 or 15 mg/week) reduces body weight, diminishes the frequency and severity of sleep apnoea episodes, dampens hypoxia burden, lowers arterial blood pressure, reduces systemic inflammation and, *in fine*, improves the parameters of sleep quality reported by patients. Tirzepatide is indicated in the management of people with obesity or overweight who present at least one weight-related comorbidity factor among which OSA.

**KEYWORDS :** Dual agonist - GLP-1 - Obesity - OSA - Sleep apnoea - Tirzepatide

## INTRODUCTION

L'obésité est associée à une multitude de complications pouvant toucher pratiquement tous les systèmes (1). Une complication fréquemment observée est le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) qui représente de plus en plus un problème de santé publique (2). Il est estimé que jusque 50 % des patients vivant avec une obésité présentent un SAHOS plus ou moins sévère, dont un certain nombre doivent bénéficier d'une thérapie par CPAP («Continuous Positive Airway Pressure») (3, 4). Le SAHOS lui-même a également de nombreuses conséquences négatives, diverses et variées (5). Parmi celles-ci, les complications cardiovasculaires (CV) sont particulièrement graves, comme cela a été souligné dans une prise de position de l'American Heart Association (6). Le SAHOS est également lié à divers troubles métaboliques, dont une insuli-

norésistance avec aggravation d'un diabète de type 2 (DT2) et une stéatopathie hépatique (7). Il a été bien montré qu'une perte de poids relativement importante permet d'améliorer le SAHOS, parfois de façon spectaculaire (3, 8). Cette amélioration a été particulièrement bien documentée chez les patients avec obésité ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique qui a induit un amaigrissement majeur (9, 10).

Le tirzépate est un agoniste double des récepteurs GLP-1 («Glucagon-Like Peptide-1») et GIP («Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide»), d'abord développé pour le traitement du DT2, puis pour la prise en charge de l'obésité avec complications liés au poids (11). Plusieurs études de comparaison directe ou indirecte ont montré que ce co-agoniste s'avère actuellement le médicament le plus puissant pour faire perdre du poids, notamment par rapport aux agonistes purs des récepteurs du GLP-1 (ARGLP-1) (12). Les études des vastes

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

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

programmes de développement clinique avec le tirzépate, SURPASS dans le DT2 et SURMOUNT dans l'obésité, ont été résumées dans un article de la revue fin 2024 (13).

Le but de cet article est de discuter la problématique du SAHOS chez les personnes vivant avec une obésité et l'intérêt d'obtenir un amaigrissement suffisamment important pour améliorer cette complication méconnue ou sous-estimée. Plus particulièrement, les résultats d'une étude clinique ayant testé spécifiquement le tirzépate chez les patients avec obésité présentant un SAHOS publiée dans le New England Journal of Medicine seront présentés et discutés (14).

## ÉTUDE SURMOUNT-OSA

SURMOUNT-OSA comprend, en fait, deux essais de phase 3 menés en double aveugle chez des patients avec obésité et SAHOS d'intensité modérée à sévère : dans le premier essai, les patients n'étaient pas traités par CPAP (non souhaitée ou non tolérée) tandis que dans le second les patients étaient déjà traités par CPAP à l'inclusion. Les patients ont été répartis, en double aveugle, en deux groupes, l'un traité par le tirzépate (10 ou 15 mg en une injection sous-cutanée par semaine), l'autre recevant un placebo, pour une période de 52 semaines. Le rationnel, le protocole et les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été détaillés dans un article préliminaire (15). Les résultats présentés ci-dessous correspondent à aux analyses «treatment-regimen estimand».

Dans l'essai 1, l'index de masse corporelle (IMC) moyen était de 39,1 kg/m<sup>2</sup> (poids corporel moyen de 114,7 kg) et l'index d'apnée/hypopnée (IAH) moyen était de 51,5 ± 31,5 (écart-type) épisodes par heure (63,1 % des patients avec ≥ 30 épisodes d'apnée par heure). Après 52 semaines, la perte pondérale a été de -17,7 % (IC 95 % -19,0 à -16,3 %) sous tirzépate (n = 114) *versus* -1,6 % (IC 95 % -2,9 à -0,2 %) sous placebo (n = 120). Le changement moyen de l'IAH a été de -25,3 épisodes par heure (IC 95 % -29,3 à -21,2) avec le tirzépate et de seulement -5,3 épisodes sous placebo (IC 95 % -9,4 à -1,1). La différence moyenne estimée entre les deux bras de traitement a été de -20,0 épisodes par heure (IC 95 % -25,8 à -14,2; P < 0,001) (Tableau I) (14).

Dans l'essai 2, l'IMC moyen était de 38,7 kg/m<sup>2</sup> (poids corporel moyen de 115,5 kg) et l'IAH moyen était de 49,5 ± 26,7 épisodes par heure (68,2 % des patients avec ≥ 30 épi-

sodes d'apnée par heure). Après 52 semaines, la perte pondérale a été de -19,6 % (IC 95 % -21,0 à -18,2 %) sous tirzépate (n = 119) *versus* -2,3 % (IC 95 % -3,8 à -0,9 %) sous placebo (n = 114). À ce moment, le changement moyen de l'IAH a été de -29,3 épisodes par heure (IC 95 % -33,2 à -25,4, P < 0,001) avec le tirzépate et de seulement -5,5 épisodes sous placebo (IC 95 % -9,9 à -1,2). La différence moyenne estimée entre les deux bras thérapeutiques a été de -23,8 épisodes par heure (IC 95 % -29,6 à -17,9 (P < 0,001) (Tableau II) (14).

En outre, des améliorations significatives de tous les critères de jugement secondaires ont été observées avec le tirzépate par rapport au placebo et ce, dans les deux essais avec ou sans CPAP : perte pondérale, changement du stress hypoxique, diminution de la concentration de la C-réactive protéine ultrasensible (hsCRP) comme marqueur inflammatoire, baisse de la pression artérielle systolique et diastolique (Tableau I et Tableau II) (14).

En groupant les résultats des essais 1 et 2, les impressions des patients analysées par la méthode PROMIS («Patient-Reported Outcomes Measurement Information System») démontrent une amélioration significative des périodes de sommeil empêché (- 3,9, IC 95 % -5,7 à -2,2, P < 0,001) ou de sommeil perturbé (- 3,1, IC 95 % -4,5 à -1,5, P < 0,001) (14).

Les manifestations indésirables les plus communément rapportées avec le tirzépate ont été des troubles gastro-intestinaux, généralement de sévérité légère à modérée. Cependant, il n'y a eu aucune différence entre les deux bras tirzépate *versus* placebo concernant les effets secondaires sérieux (16 *versus* 19 patients, respectivement) ou ceux ayant entraîné l'arrêt du traitement (9 *versus* 10 patients, respectivement) (14).

## DISCUSSION

L'histoire naturelle du SAHOS a été bien étudiée, allant des altérations physiopathologiques, aux mécanismes intermédiaires, aux manifestations subcliniques et, enfin aux pathologies associées, comme illustré dans la Figure 1 (16). Dans ce processus, l'excès de poids et, *a fortiori*, l'obésité, en particulier dans sa composante tronculaire, jouent un rôle majeur (3, 4).

Le tirzépate, d'abord développé pour le traitement du DT2, a démontré une efficacité remarquable pour obtenir un amaigrissement substantiel chez la personne avec une obésité, indépendamment de la présence d'un DT2

**Tableau I. Différence entre le bras tirzépate et le bras placebo concernant les différents critères de jugement dans l'essai 1**

Essai 1 : Patients avec SAHOS sans CPAP	Différence estimée entre les traitements (IC 95 %)
<b>Critère de jugement primaire</b>	
Changement du IAH N° épisodes/heure	-20,0 (-25,8 à -14,2)
<b>Critères de jugement secondaire</b>	
Changement du IAH en pourcentage	-47,7 (-65,8 à -29,6)
Réduction ≥ 50 % IAH	Risque relatif 2,9 (1,8 à 4,8)
Quasi disparition des IAH	Risque relatif 3,3 (2,1 à 5,1)
Changement du poids corporel (%)	-16,1 (-18,0 à -14,2)
Changement de la hsCRP mg/L	-0,7 (-1,2 à -0,2)
Changement du stress hypoxique % min/heure	-70,1 (-90,9 à -49,3)
Changement de la PAS (mm Hg)	-7,6 (-10,5 à -4,8)
Changement de la PAD (mm Hg)	-2,8 (-5,0 à -0,7)

CPAP : «Continuous Positive Airway Pressure». hsCRP : C-réactive protéine hautement sensible. IAH : index d'apnée/hypopnée. IC : intervalle de confiance. PAD : pression artérielle diastolique. PAS : pression artérielle systolique. SAHOS : syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil.

**Tableau II. Différence entre le bras tirzépate et le bras placebo concernant les différents critères de jugement dans l'essai 2**

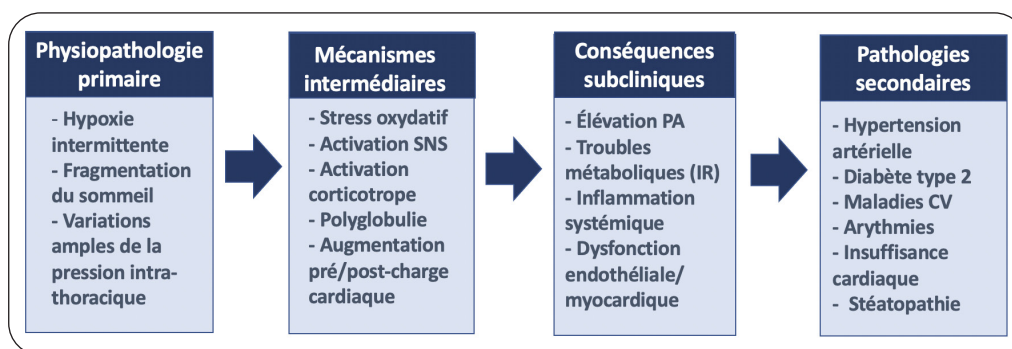
Essai 2 : Patients avec SAHOS traité par CPAP	Différence estimée entre les traitements (IC 95 %)
<b>Critère de jugement primaire</b>	
Changement du IAH N° épisodes/heure	-23,8 (-29,6 à -17,9)
<b>Critères de jugement secondaire</b>	
Changement du IAH en pourcentage	-56,2 (-73,7 à -38,7)
Réduction ≥ 50 % IAH	Risque relatif 3,1 (2,1 à 4,7)
Quasi disparition des IAH	Risque relatif 3,3 (2,0 à 5,4)
Changement du poids corporel (%)	-17,3 (-19,3 à -15,3)
Changement de la hsCRP mg/L	-1,0 (-1,6 à -0,5)
Changement du stress hypoxique % min/heure	-61,3 (-84,7 à -37,9)
Changement de la PAS (mm Hg)	-3,7 (-6,8 à -0,7)
Changement de la PAD (mm Hg)	-1,1 (-3,2 à 1,0)

CPAP : «Continuous Positive Airway Pressure». hsCRP : C-réactive protéine hautement sensible. IAH : index d'apnée/hypopnée. IC : intervalle de confiance. PAD : pression artérielle diastolique. PAS : pression artérielle systolique. SAHOS : syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil.

(11-13). Dans l'étude *princeps* SURMOUNT-1, déjà discutée dans un article précédent de la revue (13), une perte pondérale dose-dépendante a été rapportée avec le tirzépate après un suivi de 72 semaines : -15,0 % (IC 95 % -15,9 à -14,2) avec 5 mg/semaine, -19,5 % (IC 95 % -20,4 à -18,5) avec 10 mg et -20,9 % (IC 95 % -21,8 à -19,9) avec 15 mg *versus* -3,1 % (IC 95 % -4,3 à -1,9) sous placebo (P < 0,001 pour toutes les comparaisons *versus* placebo) (17). Dans une extension de la même étude, ces résultats pondéraux ont été confirmés après

un suivi jusque 176 semaines, ce qui témoigne de la persistance de l'efficacité du tirzépate au long cours (18). L'efficacité sur la perte pondérale a été également démontrée dans une méta-analyse reprenant sept essais contrôlés incluant 4.795 individus suivis de 12 à 72 semaines (19). Ces niveaux d'amaigrissement sont les plus importants en comparaison avec ceux rapportés auparavant avec d'autres approches pharmacologiques (20). Par ailleurs, le profil de sécurité s'est révélé rassurant, avec une tolérance acceptable, contrairement aux aléas

**Figure 1. Illustration des conséquences biologiques, subcliniques et cliniques du SAHOS (adapté de la référence (16))**



CV : cardiovasculaire. IR : insulino-résistance. PA : pression artérielle. SNS : système nerveux sympathique.

observés précédemment avec d'autres médicaments anti-obésité (21). Le sémaglutide, un ARGLP-1 pur, a également prouvé son efficacité pour traiter l'obésité (22), mais le tirzépate entraîne des pertes pondérales encore supérieures, même à la posologie la plus basse de 5 mg par semaine par rapport au sémaglutide 1 mg par semaine (13).

Les manifestations indésirables associées au tirzépate consistent principalement en troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), mais elles sont le plus souvent transitoires et d'intensité légère à modérée (12, 13, 23), comme cela est observé avec le sémaglutide et les autres agonistes des récepteurs du GLP-1 (ARGLP-1) purs. Dans une analyse regroupant les études SURMOUNT 1 à 4, davantage de patients avec obésité ont présenté des troubles digestifs sous tirzépate par rapport au placebo (27,8 à 72,8 % *versus* 12,2 à 32,5 %), mais seulement de 1,0 % à 10,5 % ont stoppé le traitement en raison de ces manifestations indésirables. Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'amaigrissement a été comparable chez les patients avec ou sans troubles digestifs; une analyse de médiation a d'ailleurs montré que la dyspepsie ne contribuait que pour 3,1 % à la perte pondérale totale (23).

La perte pondérale est le moyen le plus efficace pour améliorer le SAHOS chez la personne obèse (8). Dans une première méta-analyse de 32 études consacrées à la chirurgie bariatrique et 2.310 patients avec SAHOS, l'AHI a été réduit significativement de -19,3 épisodes d'apnée par heure (IC 95 % -23,9 à -14,6), concomitamment à une réduction de l'IMC de - 11,9 kg/m<sup>2</sup> (IC 95 % -13,4 à -10,4) (9). Dans une seconde méta-analyse de 10 études incluant 397 patients avec SAHOS ayant bénéficié d'une gastrectomie en manchon («sleeve»), une réduction significative

du AHI a été observée après l'opération (-25,8 épisodes par heure, IC 95 % -32,0 à -19,6], dans le même temps où existait une perte pondérale de -34,9 kg (IC 95 % -39,6 à -30,3) (10). Dans une analyse systématique de la littérature portant sur 27 études chez des patients obèses avec SAHOS soumis à des traitements amaigrissants (pour moitié environ par chirurgie bariatrique, pour moitié environ par mesures hygiéno-diététiques), l'amélioration du AHI a été associée à l'ampleur de la perte pondérale : en moyenne, une réduction de l'IMC de 20 % était associée à une diminution de l'AHI de 57 % tandis qu'un amaigrissement au-delà de 20 % de l'IMC engendrait un effet supplémentaire moins marqué sur l'AHI (8).

Dans une méta-analyse de six études chez 1.067 patients avec SAHOS, les ARGLP-1 ont réduit significativement l'AHI (différence *versus* contrôle : -9,48 épisodes par heure (IC 95 % -12,56 à -6,40), associée à une perte de poids moyenne de -11,0 kg. La réduction de l'AHI a été plus marquée chez les sujets obèses que chez les personnes non obèses. Le tirzépate s'est montré significativement plus efficace que le liraglutide, avec une différence estimée de -21,86 épisodes par heure (IC 95 % -25,93 à -17,79) sous tirzépate *versus* -5,10 épisodes par heure (IC 95 % -6,95 à -3,26) sous liraglutide. L'utilisation d'une CPAP n'altère pas les effets favorables des ARGLP-1 sur l'AHI (24).

Une revue narrative récente conclut que les ARGLP-1 non seulement font perdre du poids de façon soutenue, mais aussi ont le potentiel d'améliorer le SAHOS (25). L'explication mécanistique proposée est que les ARGLP-1 améliorent les symptômes du SAHOS en réduisant le dépôt de graisse autour des voies aériennes supérieures et diminuent également l'inflammation systémique. Si l'amélioration du SAHOS

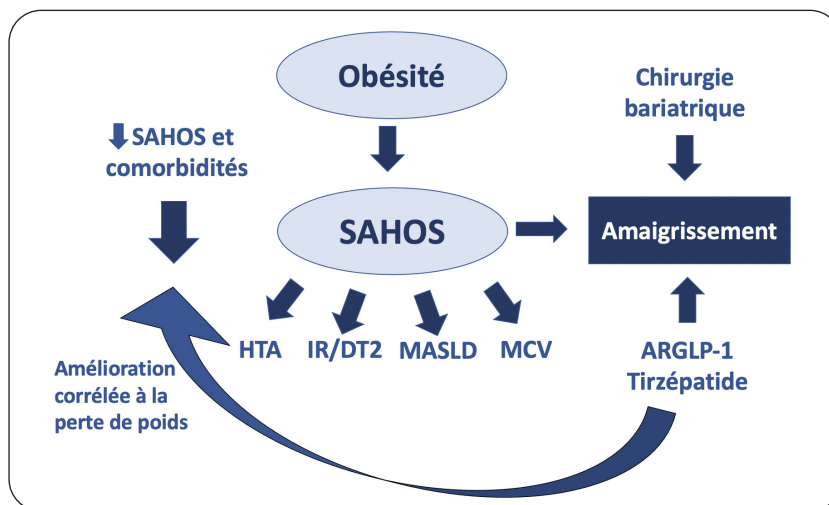
rapporté avec les ARGLP-1 et le tirzépate dépend uniquement de la perte de poids reste, cependant, une question ouverte. Par ailleurs, les ARGLP-1 améliorent aussi d'autres comorbidités associées à l'obésité dont l'hypertension artérielle, le DT2 (ou prédiabète), la stéatopathie (MASLD : «Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease») et les maladies CV, qui sont communément associées au SAHOS (Figure 2) (25).

Si la réduction du AHI rapporté avec le tirzépate dans l'étude SURMOUNT-OSA a certainement une relevance clinique, son impact sur la mortalité CV, à ce jour, reste peu évident. Cependant, comme discuté dans un article récent, plusieurs études ont montré que le stress hypoxique est corrélé à la mortalité CV indépendamment des modifications du AHI (26). Dans les deux études de SURMOUNT-OSA, outre une diminution de l'AHI, le tirzépate est également associé à une réduction significative du stress hypoxique (Tableaux I et II). Il a été spéculé que cette diminution du stress hypoxique pourrait contribuer à une réduction de la mortalité CV sous tirzépate chez les patients avec obésité et SAHOS. Cependant, les effets du tirzépate sur les facteurs de risque CV sont beaucoup plus larges, et comprennent une amélioration du contrôle glycémique, une baisse de la pression artérielle, des effets favorables sur le profil lipidique, une réduction de l'inflammation (26). Au vu de ces effets pléiotropes, on atten-

dra avec un intérêt tout particulier les résultats d'une grande étude à visée CV actuellement en cours et qui compare les effets du tirzépate *versus* un placebo dans une population obèse à risque (SURMOUNT-MMO : «Study of Tirzepatide (LY3298176) on the Reduction on Morbidity and Mortality in Adults With Obesity»; ClinicalTrials.gov NCT05556512). Cet essai avec des critères de jugement clinique «durs» complétera l'autre grande étude à visée CV dans la population avec DT2 comparant le tirzépate avec le dulaglutide (SURPASS-CVOT) dont les résultats devaient être bientôt disponibles (27).

Quoi qu'il en soit, dès à présent, dans l'éditorial du New England Journal of Medicine consacré à l'étude SURMOUNT-OSA, l'éditorialiste conclut que les résultats obtenus avec le tirzépate laissent entrevoir une entrée dans une nouvelle ère pour la prise en charge du SAHOS lié à l'obésité (28). L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a reconnu pour le tirzépate (Mounjaro®) l'indication suivante dans le domaine de l'obésité : «Mounjaro® est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un IMC initial  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obésité) ou  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  et  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (par exemple, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un SAHOS, une maladie CV, un

**Figure 2. Relations entre l'obésité et le SAHOS et effets positifs de l'amaigrissement induit par la chirurgie bariatrique et la pharmacothérapie (ARGLP-1 ou tirzépate)**



ARGLP-1 : agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1. SAHOS : syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil. HTA : hypertension artérielle. IR : insulino-résistance. DT2 : diabète de type 2. MASLD : «Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease». MCV : maladies cardiovasculaires.

prédiabète ou un DT2)». LE SAHOS, lié à une obésité ou un surpoids, est donc une indication officiellement reconnue. Le tirzépate n'est pas remboursé en Belgique actuellement, mais est disponible en pharmacie sur prescription médicale depuis le 15 novembre 2024 (dosages de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg).

## CONCLUSION

Dans l'étude SURMOUNT-OSA réalisée chez les personnes avec obésité présentant un syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS), le tirzépate, un agoniste double des récepteurs du GLP-1 et du GIP, réduit le poids corporel, diminue la fréquence horaire des épisodes d'apnée-hypopnée, atténue le stress hypoxique, abaisse la pression artérielle, diminue l'inflammation systémique et, *in fine*, améliore les paramètres de qualité du sommeil relevés par les patients.

## BIBLIOGRAPHIE

- Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes Obes Metab* 2021;**23**(Suppl 1):3-16.
- Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, et al. Obstructive sleep apnea and obesity: implications for public health. *Sleep Med Disord* 2017;**1**:00019.
- Messineo L, Bakker JP, Cronin J, et al. Obstructive sleep apnea and obesity: a review of epidemiology, pathophysiology and the effect of weight-loss treatments. *Sleep Med Rev* 2024;**78**:101996.
- Tai JE, Phillips CL, Yee BJ, et al. Obstructive sleep apnoea in obesity: a review. *Clin Obes* 2024;**14**:e12651.
- Harding SM. Complications and consequences of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 2000;**6**:485-9.
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;**144**:e56-e67.
- Li M, Li X, Lu Y. Obstructive sleep apnea syndrome and metabolic diseases. *Endocrinology* 2018;**159**:2670-5.
- Malhotra A, Heilmann CR, Banerjee KK, et al. Weight reduction and the impact on apnea-hypopnea index: A systematic meta-analysis. *Sleep Med* 2024;**121**:26-31.
- Al Oweidat K, Toubasi AA, Tawileh RBA, et al. Bariatric surgery and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2023;**27**:2283-94.
- Cao P, Li J, Wang G, et al. Effects of sleeve gastrectomy on populations with obesity and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2025;**21**:288-300.
- Scheen A. Une nouvelle ère pour les incrétines : des agonistes des récepteurs du GLP-1 aux co-agonistes et poly-agonistes. *Rev Med Liege* 2024;**79**:605-12.
- Hamza M, Papamargaritis D, Davies MJ. Tirzepatide for overweight and obesity management. *Expert Opin Pharmacother* 2025;**26**:31-49.
- Scheen A. Le médicament du mois. Le tirzépate : résumé des études cliniques SURPASS dans le diabète de type 2 et SURMOUNT dans l'obésité. *Rev Med Liege* 2024;**79**:812-20.
- Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *N Engl J Med* 2024;**391**:1193-205.
- Malhotra A, Bednarik J, Chakladar S, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea: Rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT-OSA phase 3 trial. *Contemp Clin Trials* 2024;**141**:107516.
- Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. *JAMA* 2020;**323**:1389-400.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;**387**:205-16.
- Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *N Engl J Med* 2025;**392**:958-71.
- Qin W, Yang J, Ni Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide for weight management compared to placebo: An updated systematic review and meta-analysis including the latest SURMOUNT-2 trial. *Endocrine* 2024;**86**:70-84.
- Pan XH, Tan B, Chin YH, et al. Efficacy and safety of tirzepatide, GLP-1 receptor agonists, and other weight loss drugs in overweight and obesity: a network meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2024;**32**:840-56.
- Scheen AJ, De Flines J, Paquot N. Médicaments anti-obésité : des déceptions aux espoirs. *Rev Med Liege* 2023;**78**:147-52.
- Scheen AJ, Delanaye P, Lancellotti P. Nouvelles études cliniques avec le sémaglutide injectable dans différentes populations à risque. *Rev Med Liege* 2024;**79**:676-82.
- Rubino DM, Pedersen SD, Connery L, et al. Gastrointestinal tolerability and weight reduction associated with tirzepatide in adults with obesity or overweight with and without type 2 diabetes in the SURMOUNT-1 to -4 trials. *Diabetes Obes Metab* 2025;**27**:1826-35.
- Li M, Lin H, Yang Q, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep* 2024; Nov 29:zsae280. doi: 10.1093/sleep/zsae280.
- El-Solh AA, Gould E, Aibangbee K, et al. Current perspectives on the use of GLP-1 receptor agonists in obesity-related obstructive sleep apnea: a narrative review. *Expert Opin Pharmacother* 2025;**26**:51-62.
- Beccuti G, Bioletto F, Parasiliti-Caprino M, et al. Estimating cardiovascular benefits of tirzepatide in sleep apnea and obesity: insight from the SURMOUNT-OSA trials. *Curr Obes Rep* 2024;**13**:739-42.
- Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024;**267**:1-11.
- Patel SR. Entering a new era in sleep-apnea treatment. *N Engl J Med* 2024;**391**:1248-9.

Dualités d'intérêt : Cet article a été réalisé avec le soutien financier d'Eli Lilly. Tous les textes sont et restent la responsabilité de l'auteur.

PP-TR-BE-0303 – Avril 2025 – Eli Lilly Benelux – Rue du Marquis ¼, 1000, Bruxelles.

Ce matériel est réservé aux personnes habilitées légalement à prescrire ou délivrer des médicaments. Médicament soumis à prescription médicale.

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

**INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP** Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Mounjaro 2,5 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 5 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 7,5 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 10 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 12,5 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 15 mg solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 2,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 7,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 10 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 12,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli Mounjaro 15 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo prérempli

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** stylo pré-rempli, unidose Mounjaro 2,5 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 2,5 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (5 mg/mL). Mounjaro 5 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 5 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (10 mg/mL). Mounjaro 7,5 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 7,5 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (15 mg/mL). Mounjaro 10 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 10 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (20 mg/mL). Mounjaro 12,5 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 12,5 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (25 mg/mL). Mounjaro 15 mg solution injectable en stylo prérempli Chaque stylo prérempli contient 15 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (30 mg/mL). Flacon, unidose Mounjaro 2,5 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 2,5 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (5 mg/mL). Mounjaro 5 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 5 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (10 mg/mL). Mounjaro 7,5 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 7,5 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (15 mg/mL). Mounjaro 10 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 10 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (20 mg/mL). Mounjaro 12,5 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 12,5 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (25 mg/mL). Mounjaro 15 mg solution injectable en flacon Chaque flacon contient 15 mg de tirzépate dans 0,5 mL de solution (30 mg/mL).

**3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

**4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques**

**Diabète de type 2** Mounjaro est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique ; en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

**Contrôle du poids** Mounjaro est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> et  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> (surpoids) ou  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (par exemple, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, une maladie cardiovasculaire, un prédiabète ou un diabète de type 2). Pour les résultats des essais concernant le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), voir la rubrique 5.1.

**4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La dose initiale de tirzépate est de 2,5 mg une fois par semaine. Après 4 semaines, la dose doit être augmentée à 5 mg une fois par semaine. Si nécessaire, des augmentations de dose peuvent être effectuées par paliers de 2,5 mg après un minimum de 4 semaines à la dose en cours. Les doses d'entretien recommandées sont de 5 mg, 10 mg et 15 mg. La dose maximale est de 15 mg une fois par semaine. Lorsque le tirzépate est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), la dose en cours de metformine et/ou d'SGLT2 peut être conservée. Lorsque le tirzépate est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant et/ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant et/ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une auto-surveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant et d'insuline. L'adoption d'une approche progressive de la réduction de la dose d'insuline est recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.8). **Doses oubliées** En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible dans les 4 jours suivant la dose oubliée. Si plus de 4 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. **Modification du schéma d'administration** Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, à condition que l'intervalle entre deux doses soit d'au moins 3 jours.

**Populations particulières** Patients âgés, sexe, race, origine ethnique ou poids corporel Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, de la race, de l'origine ethnique ou du poids corporel (voir rubriques 5.1 et 5.2). Seules des données très limitées sont disponibles chez les patients âgés de  $\geq 85$  ans. **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris une insuffisance rénale terminale (IRT). L'expérience de l'utilisation du tirzépate chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une IRT est limitée. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients par tirzépate (voir rubrique 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'expérience de l'utilisation du tirzépate chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients par tirzépate (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du tirzépate chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Mounjaro doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. Les sites d'injection doivent être alternés à chaque administration. Si un patient s'injecte également de l'insuline, il doit injecter Mounjaro dans un site d'injection différent. Il doit être conseillé aux patients de lire attentivement les instructions d'utilisation incluses dans la notice avant d'administrer le médicament.

**Flacon** Les patients et leurs soignants doivent être formés à la technique d'injection sous-cutanée avant d'administrer Mounjaro. Pour plus d'informations avant administration, voir la rubrique 6.6. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables**

**Résumé du profil de sécurité** Dans 12 études de phase 3 terminées, 8 158 patients ont été exposés au tirzépate seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiantes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux principalement d'intensité légère à modérée. L'incidence des nausées, des diarrhées et des vomissements était plus élevée pendant la période d'escalade de dose ou plus diminuant au cours du temps (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables suivants sont issus des études cliniques et sont listés par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$  ;  $< 1/100$  ; peu fréquent :  $< 1/1000$  ;  $< 1/10000$  ; rare :  $\geq 1/10000$  ;  $< 1/10000$  ; très rare :  $< 1/100000$ ). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. **Tableau 1. Effets indésirables affectant des systèmes immunitaire**

**Fréquent** Réactions d'hypersensibilité Réaction anaphylactique, Angioedème **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent Hypoglycémie\* en cas d'utilisation avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline **Fréquent** Hypoglycémie\*\* en cas d'utilisation avec la metformine et un inhibiteur du SGLT2, Diminution de l'appétit **Peu fréquent** Hypoglycémie\* en cas d'utilisation avec la metformine, Perte de poids **Affectons du système nerveux** Fréquent Sensations vertigineuses **Peu fréquent** Dysgueusie, Dyshésésie **Affectons vasculaires** Fréquent Hypotension **Affectons gastro-intestinales** Très fréquent Nausée, Diarrhée, Vomissement, Douleur abdominale, Constipation **Fréquent** Dyspepsie, Distension abdominale, Eructation, Flatulence, Reflux gastro-œsophagien **Peu fréquent** Hémorragie biliaire, Cholestyestrie, Pancréatite aiguë, Retard de la vidange gastrique **Affectons de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent Perte de cheveux **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent Fatigue, Réactions au site d'injection **Peu fréquent** Douleur au site d'injection **Investigations** Fréquent Augmentation de la fréquence cardiaque, Élévation de la lipase, Élévation de l'activité sérique de la calcitonine sérique **Rapport après la commercialisation** **Hypoglycémie** définie ci-dessous. **Fatigue** comprend les termes fatigue, asthénie, malaise et léthargie. **Effet indésirable qui s'applique uniquement aux patients ayant un diabète de type 2 (DT2)** **Effet indésirable qui s'applique principalement aux patients en surpoids ou en situation d'obésité, avec ou sans DT2** **La fréquence de survenue de l'effet indésirable était très fréquente dans les essais dédiés au contrôle du poids et au SAHOS, et fréquente dans les essais dédiés au DT2.** **La fréquence de survenue de l'effet indésirable était fréquente dans les essais dédiés au contrôle du poids, et peu fréquente dans les essais dédiés au DT2 et au SAHOS.** **Description de certains effets indésirables** **Réactions d'hypersensibilité** Dans l'ensemble des essais contrôlés versus placebo dédiés au DT2, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le tirzépate, et parfois sévères (par exemple, urticaire et eczéma), des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 3,2 % des patients traités par tirzépate et chez 1,7 % des patients traités par placebo. Des cas rares de réaction anaphylactique et d'angioedème ont été rapportés après la commercialisation du tirzépate. Dans 3 essais contrôlés versus placebo dédiés au contrôle du poids et dans 2 essais contrôlés versus placebo dédiés au SAHOS, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le tirzépate, parfois sévères (par exemple, éruption cutanée et dermatite), des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 3,0-5,0 % des patients traités par tirzépate et chez 2,1-3,8 % des patients traités par placebo. **Hypoglycémie** **chez les patients ayant un diabète de type 2** **Études dédiées au diabète de type 2** Une hypoglycémie cliniquement significative (glycémie  $< 3,0$  mmol/L ( $< 54$  mg/dL) ou une hypoglycémie sévère (nécessitant l'assistance d'une tierce personne)) est survenue chez 10 à 14 % des patients (0,14 à 0,16 événements/patient-année) lorsque le tirzépate a été ajouté à un sulfamide hypoglycémiant et chez 14 à 19 % des patients (0,43 à 0,64 événements/patient-année) lorsque le tirzépate a été ajouté à l'insuline basale. Le taux d'hypoglycémies cliniquement significatives avec l'administration du tirzépate en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques oraux ne dépassait pas 0,04 événement/patient-année (voir tableau 1 et rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). Dans les études cliniques de phase 3, 10 patients (0,2 %) ont rapporté 12 épisodes d'hypoglycémie sévère. Parmi ces 10 patients, 5 (0,1 %) étaient sous insuline glargine ou un sulfamide hypoglycémiant et ont rapporté 1 épisode chacun. **Étude dédiée au contrôle du poids** Dans un essai de phase 3 contrôlé versus placebo dédié au contrôle du poids chez des patients avec un diabète de type 2, une hypoglycémie (glycémie  $< 3,0$  mmol/L ( $< 54$  mg/dL)) a été rapportée chez 4,2 % des patients traités par tirzépate contre 1,3 % des patients traités par placebo. Dans cet essai, les patients prenant du tirzépate en association avec un sécrétagogue de l'insuline (par exemple, un sulfamide hypoglycémiant) présentaient une incidence d'hypoglycémie plus élevée (10,3 %) par rapport aux patients traités par tirzépate ne prenant pas de sulfamide hypoglycémiant (2,1 %). Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été signalé. **Réactions indésirables gastro-intestinales** Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, les troubles gastro-intestinaux ont été augmentés de manière dose-dépendante dans les groupes tirzépate 5 mg (37,1 %), 10 mg (39,6 %) et 15 mg (43,6 %) par rapport au placebo (20,4 %). Des nausées sont survenues chez respectivement 12,2 %, 15,4 % et 18,3 % versus 4,3 % des patients et des diarrhées chez respectivement 11,8 %, 13,3 % et 16,2 % versus 8,9 % des patients, dans les groupes tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg versus placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient principalement d'intensité légère (74 %) ou modérée (23,3 %). L'incidence des nausées, des vomissements et des diarrhées était plus élevée pendant la période d'escalade de dose et diminuait au cours du temps. Plus de patients ont arrêté définitivement le traitement en raison de la survenue d'un événement gastro-intestinal dans les groupes tirzépate 5 mg (3,0 %), 10 mg (5,4 %) et 15 mg (6,6 %) par rapport au groupe placebo (0,4 %). Dans une étude de phase 3 contrôlée versus placebo dédiée au contrôle du poids chez des patients sans DT2, les troubles gastro-intestinaux étaient augmentés dans les groupes tirzépate 5 mg (55,6 %), 10 mg (60,8 %) et 15 mg (59,2 %) par rapport au placebo (30,3 %). Des nausées sont survenues chez respectivement 24,6 %, 33,3 % et 31,0 % versus 9,5 % des patients et des diarrhées chez respectivement 18,7 %, 21,2 % et 23,0 % versus 7,3 % des patients, dans les groupes tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg versus placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient principalement d'intensité légère (60,8 %) ou modérée (34,6 %). L'incidence des nausées, des vomissements et des diarrhées était plus élevée pendant la période d'escalade de dose et diminuait au cours du temps. Plus de patients ont arrêté définitivement le traitement de l'étude en raison de la survenue d'un événement gastro-intestinal dans les groupes tirzépate 5 mg (1,9 %), 10 mg (4,4 %) et 15 mg (4,1 %) par rapport au groupe placebo (0,5 %). **Événements liés à la vésicule biliaire** Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids, l'incidence globale de cholestyestrie et de cholestyestrie aiguë était respectivement de 0,6 % et de 0,2 % chez les patients traités par tirzépate et par placebo. Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids et dans 2 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), une maladie aiguë de la vésicule biliaire a été rapportée chez jusqu'à 2,0 % des patients traités par tirzépate et chez jusqu'à 1,6 % des patients traités par placebo. Dans les études de phase 3 dédiées au contrôle du poids, les événements liés à la vésicule biliaire étaient positivement corrélés à la perte de poids. **Immuno-généricité** Il n'a été constaté aucun signe d'altération du profil pharmacocinétique ni aucune incidence sur l'efficacité du tirzépate liés au développement d'anticorps anti-médicaments (AAM) ou d'anticorps neutralisants. Dans les études cliniques de phase 3 dédiées au DT2, la présence d'AAM a été recherchée chez 5 025 patients traités par tirzépate. Parmi eux, 51,1 % ont développé des AAM apparus au cours de la période de traitement. Chez 38,3 % des patients évalués, les AAM apparus pendant le traitement étaient persistants (les AAM apparus pendant le traitement sont restés présents pendant une période de 16 semaines ou plus). Des anticorps neutralisants contre l'activité du tirzépate sur les récepteurs du GIP (polypeptide insulinotrope dépendant du glucose) et du GLP-1 (peptide-1 apparemment au glucagon) étaient retrouvés chez respectivement 1,9 % et 2,1 % des patients, et des anticorps neutralisants dirigés contre le GIP natif et le GLP-1 natif étaient retrouvés chez respectivement 0,9 % et 0,4 % des patients. Dans les 4 études de phase 3 dédiées au contrôle du poids et les 2 études de phase 3 dédiées au SAHOS, la présence d'AAM a été recherchée chez 3 710 patients traités par tirzépate. Parmi eux, 60,6-65,1 % ont développé des AAM apparus au cours de la période de traitement. Chez 46,5-51,3 % des patients évalués, les AAM apparus pendant le traitement étaient persistants. Des anticorps neutralisants contre l'activité du tirzépate sur les récepteurs du GIP et du GLP-1 étaient retrouvés chez jusqu'à respectivement 2,3 % et 2,3 % des patients, et des anticorps neutralisants dirigés contre le GIP natif et le GLP-1 natif étaient retrouvés chez jusqu'à 0,7 % et 0,1 % des patients respectivement. **Fréquence cardiaque** Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, le traitement par tirzépate a entraîné une augmentation moyenne maximale de la fréquence cardiaque de 3 à 5 battements par minute. L'augmentation moyenne maximale de la fréquence cardiaque chez les patients sous placebo était de 1 battement par minute. Le pourcentage de patients ayant présenté une modification par rapport à l'inclusion de la fréquence cardiaque  $> 20$  bpm pendant 2 visites consécutives ou plus était de respectivement 2,1 %, 3,8 % et 2,9 % pour le tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg, contre 2,1 % pour le placebo. De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR ont été observées avec le tirzépate par rapport au placebo (augmentation moyenne de 1,4 à 3,2 msec et diminution moyenne de 1,4 msec respectivement). Aucune différence n'a été observée pour les arythmies et les troubles de la conduction cardiaque apparus sous traitement entre le tirzépate 5 mg, 10 mg, 15 mg et le placebo (respectivement 3,8 %, 2,1 %, 3,7 % et 3 %). Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids, le traitement par tirzépate a entraîné une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 3 battements par minute. Il n'y a pas eu d'augmentation moyenne de la fréquence cardiaque chez les patients traités par placebo. Dans une étude contrôlée versus placebo dédiée au contrôle du poids chez des patients sans DT2, le pourcentage de patients ayant présenté une modification par rapport à l'inclusion de la fréquence cardiaque  $> 20$  bpm pendant 2 visites consécutives ou plus était de respectivement 2,4 %, 4,9 % et 6,3 % pour le tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg, contre 1,2 % pour le placebo. De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR ont été observées avec le tirzépate et le placebo (augmentation moyenne de 0,3 à 1,4 msec et de 0,5 msec respectivement). Aucune différence n'a été observée pour les arythmies et les troubles de la conduction cardiaque apparus sous traitement entre le tirzépate 5 mg, 10 mg, 15 mg et le placebo (respectivement 3,7 %, 3,3 %, 3,3 % et 3,6 %). **Réactions au site d'injection** Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, les réactions au site d'injection ont été augmentées pour le tirzépate (3,2 %) par rapport au placebo (0,4 %). Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids et 2 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au SAHOS, les réactions au site d'injection ont été augmentées pour le tirzépate (8,0-8,6 %) par rapport au placebo (1,8-2,6 %). Globalement, dans les études de phase 3, les signes et symptômes de réactions au site d'injection les plus fréquemment rapportés étaient des érythèmes et des prurits. L'intensité maximale des réactions au site d'injection chez les patients était légère (91 %) ou modérée (9 %). Aucune réaction au site d'injection n'était grave. **Enzymes pancréatiques** Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, le traitement par tirzépate a entraîné des augmentations moyennes de 33 à 38 % de l'activité sérique de l'amylase pancréatique et de 31 à 42 % de l'activité sérique de la lipase pancréatique par rapport à l'inclusion. Les patients sous placebo ont présenté une augmentation de 4 % de l'activité sérique de l'amylase par rapport à l'inclusion et aucune variation n'a été observée pour la lipase. Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids et 2 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au SAHOS, le traitement par tirzépate a entraîné des augmentations moyennes de 23-24,6 % de l'activité sérique de l'amylase pancréatique et de 34-39 % de l'activité sérique de la lipase pancréatique par rapport à l'inclusion. Les patients sous placebo ont présenté une augmentation de 0,7-1,8 % de l'activité sérique de l'amylase et de 3,5-5,7 % de la lipase par rapport à l'inclusion. Déclaration des effets indésirables suspects (Déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament). Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance ; Site internet: www.notifierunefrindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be, Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Eli Lilly Nederland BV, Papendrechtweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. 8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/22/1685/001 EU/1/22/1685/002 EU/1/22/1685/003 EU/1/22/1685/004 EU/1/22/1685/005 EU/1/22/1685/006 EU/1/22/1685/007 EU/1/22/1685/008 EU/1/22/1685/009 EU/1/22/1685/010 EU/1/22/1685/011 EU/1/22/1685/012 EU/1/22/1685/013 EU/1/22/1685/014 EU/1/22/1685/015 EU/1/22/1685/016 EU/1/22/1685/017 EU/1/22/1685/018 EU/1/22/1685/019 EU/1/22/1685/020 EU/1/22/1685/021 EU/1/22/1685/022 EU/1/22/1685/023 EU/1/22/1685/024 EU/1/22/1685/025 EU/1/22/1685/026 EU/1/22/1685/027 EU/1/22/1685/028 EU/1/22/1685/029 EU/1/22/1685/030 EU/1/22/1685/031 EU/1/22/1685/032 EU/1/22/1685/033 EU/1/22/1685/034 EU/1/22/1685/035 EU/1/22/1685/036 EU/1/22/1685/037 EU/1/22/1685/038 EU/1/22/1685/039 EU/1/22/1685/040 EU/1/22/1685/041 EU/1/22/1685/042 EU/1/22/1685/043 EU/1/22/1685/044 EU/1/22/1685/045 EU/1/22/1685/046 EU/1/22/1685/047 EU/1/22/1685/048 EU/1/22/1685/049 EU/1/22/1685/050 EU/1/22/1685/051 EU/1/22/1685/052 EU/1/22/1685/053 EU/1/22/1685/054 EU/1/22/1685/055 EU/1/22/1685/056 EU/1/22/1685/057 EU/1/22/1685/058 EU/1/22/1685/059 EU/1/22/1685/060 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 15 septembre 2022 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 26 février 2025. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament sur prescription médicale.