

LE MÉDICAMENT DU MOIS

LE TIRZÉPATIDE (MOUNJARO®) ▼ : UN AGONISTE DOUBLE DES RÉCEPTEURS GIP/GLP-1 POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

SCHEEN AJ (1, 2)

RÉSUMÉ : Le tirzépate est un agoniste, unimoléculaire, double des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et du «glucose-dependent insulintropic polypeptide» (GIP). Il est commercialisé et remboursé depuis peu en Belgique pour le traitement du diabète de type 2 (DT2). Chez les patients vivant avec un DT2 ayant participé aux six études du programme SURPASS, le tirzépate a montré, de façon dose-dépendante (5, 10 et 15 mg en injection sous-cutanée hebdomadaire), une efficacité supérieure (plus forte réduction du taux d'hémoglobine glyquée [HbA_{1c}] et du poids corporel) par rapport au placebo, au sémaglutide 1 mg, à l'insuline basale et aux bolus préprandiaux de l'insuline lispro. La tolérance du tirzépate est sensiblement comparable à celle, bien connue, des agonistes purs des récepteurs du GLP-1, avec la survenue de troubles digestifs, surtout en début de traitement, ce qui justifie la recommandation d'une titration progressive toutes les 4 semaines. Le tirzépate est maintenant remboursé sous conditions en Belgique pour le traitement du DT2 chez des patients avec un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m² et un taux d'HbA_{1c} $> 7,5$ % sous traitement antihyperglycémiant devant comprendre de la metformine. Ces conditions de remboursement belges, identiques à celles des agonistes purs des récepteurs du GLP-1, sont plus restrictives que les indications reconnues par l'Agence Européenne des Médicaments et que les dernières recommandations des sociétés scientifiques internationales.

MOTS-CLÉS : Co-agoniste GIP/GLP-1 - Diabète de type 2 - Hémoglobine glyquée - Obésité - Poids corporel - Tirzépate

TIRZEPATIDE (MOUNJARO®) : A GIP/GLP-1 RECEPTOR DUAL AGONIST FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Tirzepatide is a unimolecular dual agonist of both glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) receptors, recently commercialized and reimbursed in Belgium for the treatment of type 2 diabetes (T2D). Because of the complementarity of action of the two incretins, tirzepatide showed, in a dose-dependent manner (5, 10 and 15 mg as a once-weekly subcutaneous injection), a better efficacy (greater reduction in HbA_{1c} and body weight) compared with placebo, semaglutide 1 mg, basal insulin and preprandial boluses of insulin lispro in six studies of the SURPASS programme. Tirzepatide tolerance is almost similar to that of pure GLP-1 receptor agonists, with digestive adverse events, most often during the first weeks after initiation, which justifies the recommendation of progressive titration every four weeks. Tirzepatide is now refunded under conditions in Belgium for the treatment of T2D in patients with a body mass index ≥ 30 kg/m² and a HbA_{1c} level > 7.5 % with antihyperglycaemic therapy including metformin. These reimbursement conditions are similar to those of pure GLP-1 receptor agonists but are more restrictive than the indications validated by the European Medicines Agency and the latest guidelines by international scientific societies.

KEYWORDS : Body weight - GIP/GLP-1 dual agonist - Glycated haemoglobin - Obesity - Tirzepatide - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Les agonistes de récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1) ont acquis une place de choix dans la prise en charge du diabète de type 2 (DT2) (1). Des avancées sont toujours d'actualité avec le développement d'agonistes doubles, voire triples (2, 3). Outre le GLP-1, une autre hormone digestive dite incrétine, le «glucose-dependent insulintropic polypeptide» (GIP), joue un rôle important, non seulement dans le contrôle de l'homéostasie glycémique, mais aussi dans le contrôle de l'appétit, et par conséquent du poids corporel (2).

Le tirzépate est un polypeptide unimoléculaire original agissant comme co-agoniste sur les récepteurs GIP/GLP-1 (4). L'intérêt d'avoir

une double action agoniste a été décrit en détail dans un article récent de la revue (3). L'efficacité du tirzépate s'est révélée supérieure à celle des ARGLP-1 purs, en termes de réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et de perte pondérale (5, 6). Dans le DT2, le tirzépate a été investigué dans le vaste programme de recherche clinique SURPASS (7, 8), dont les résultats ont déjà été discutés en détail dans un article de la revue (9).

Le tirzépate a été mis sur le marché belge en novembre 2024 sous le nom de Mounjaro® et vient d'être remboursé, sous conditions, pour le traitement du DT2 depuis le premier juillet 2025. Le but de cet article est de résumer les principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ce médicament, les données d'efficacité et de tolérance dans le programme SURPASS chez des patients vivant

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

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

▼ 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.

avec un DT2, les modalités pratiques d'utilisation, les indications validées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), ainsi que les conditions de remboursement admises actuellement en Belgique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Le tirzépate, dont la structure unimoléculaire est originale, se compose de 39 acides aminés et est doté d'un fragment diacide gras en C20 qui lui permet de se lier à l'albumine et de prolonger la demi-vie. La concentration maximale de tirzépate est atteinte 8 à 72 heures après administration d'une dose injectée par voie sous-cutanée. L'exposition à l'état d'équilibre est atteinte après 4 semaines en administration hebdomadaire et augmente de manière proportionnelle à la dose. Une exposition similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. La biodisponibilité absolue du tirzépate par voie sous-cutanée est de 80 % (10).

Le tirzépate est fortement lié à l'albumine plasmatique (99 %). Son volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre est d'environ 10 L. Il est métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique, bêta oxydation du fragment diacide gras en C20 et hydrolyse des amides. Il est ensuite éliminé par métabolisme et les principales voies d'excrétion des métabolites sont l'urine et les fèces. La demi-vie d'élimination du tirzépate est d'environ 5 jours, ce qui permet de l'administrer une fois par semaine.

L'âge, le sexe, l'origine ethnique ou le poids corporel n'ont aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tirzépate. Il en est de même pour l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique. Il n'a été constaté aucun signe d'altération du profil pharmacocinétique (ni aucune incidence sur l'efficacité du tirzépate) suite au développement d'anticorps anti-médicament ou d'anticorps neutralisants (10).

Le tirzépate retarde la vidange gastrique et est donc susceptible d'influer sur le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale de façon concomitante. Aucune interaction cliniquement significative n'a cependant été rapportée (10).

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Le tirzépate est un co-agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 à action prolongée, hautement sélectif et avec une forte affinité vis-

à-vis de ces récepteurs. L'activité du tirzépate sur le récepteur du GIP est similaire à celle du GIP natif tandis que l'activité sur le récepteur du GLP 1 est inférieure à celle du GLP 1 natif. Les deux récepteurs sont exprimés sur les cellules endocrines α et β du pancréas, mais aussi dans le cœur, le système vasculaire, les cellules immunitaires (leucocytes), les intestins et les reins. Les récepteurs du GIP sont également exprimés sur les adipocytes, où le tirzépate régule l'utilisation du glucose et module la captation des lipides et la lipolyse. Enfin, les récepteurs du GIP et du GLP-1 sont exprimés dans des zones du cerveau (hypothalamus) importantes pour la régulation de l'appétit et de la prise alimentaire et sont activés par le tirzépate, effet qui contribue à induire une perte pondérale qui peut être importante (10).

Le tirzépate améliore le contrôle glycémique en abaissant les concentrations de glucose à jeun et en phase postprandiale chez les patients présentant un DT2, par le biais de plusieurs mécanismes : il augmente la sensibilité au glucose des cellules β du pancréas si bien qu'il amplifie la première et la seconde phase de la sécrétion d'insuline de manière gluco-dépendante; il améliore la sensibilité à l'insuline, en partie via la perte de poids; il réduit les concentrations de glucagon à jeun et après les repas, également de manière gluco-dépendante; il retarde la vidange gastrique (ce dernier effet a tendance à s'estomper avec le temps), ce qui ralentit l'absorption du glucose après les repas et a un effet bénéfique sur la glycémie postprandiale (10).

EFFICACITÉ CLINIQUE DU TIRZÉPATIDE DANS LE PROGRAMME SURPASS

Comme rappelé en détail dans un article précédent auquel nous renvoyons le lecteur intéressé (9), le tirzépate a été testé dans le vaste programme SURPASS chez des patients avec un DT2 insuffisamment contrôlé sous différents traitements anti-hyperglycémiques : mesures hygiéno-diététiques seules (SURPASS-1), monothérapie avec la metformine (SURPASS-2), metformine avec ou sans une gliflozine (SURPASS-3), metformine, gliflozine et/ou sulfamide (SURPASS-4), insuline glargine avec ou sans metformine (SURPASS-5) et insuline basale $\pm$ maximum deux antidiabétiques oraux (SURPASS-6).

Tous les essais, d'une durée de 26 à 52 semaines ont comparé différentes doses de tirzépate, 5 mg, 10 mg et 15 mg en une

injection sous-cutanée hebdomadaire, en commençant avec une dose de 2,5 mg et en augmentant progressivement la posologie par palier de 2,5 mg toutes les 4 semaines pour améliorer la tolérance digestive. Ils ont comparé le tirzépate à un placebo (SURPASS-1 et SURPASS-5), au sémaglutide, un AR GLP-1 pur en injection sous-cutanée hebdomadaire de 1 mg utilisé comme référence (SURPASS-2), à l'insuline basale dégludec (SURPASS-3) ou à l'insuline basale glargine (SURPASS-4) ou encore à l'insuline rapide lispro en trois injections pré-prandiales journalières (SURPASS-6). Les patients inclus avaient un taux moyen d'HbA_{1c} compris entre 7,9 % (63 mmol/mol) et 8,8 % (73 mmol/mol) et un indice de masse corporelle (IMC) élevé entre 32 et 34 kg/m² en moyenne (9).

Dans tous les essais du programme SURPASS, les réductions d'HbA_{1c} (critère de jugement primaire) étaient de l'ordre de 1,9 à 2,0 % à la posologie de 5 mg, de 1,9 à 2,6 % à la posologie de 10 mg et de 2,1 à 2,6 % à la posologie de 15 mg. Le tirzépate exerce une réduction du taux d'HbA_{1c} selon un effet dose-réponse, systématiquement plus marquée que celles rapportées avec les comparateurs, bien entendu le placebo, mais aussi le sémaglutide 1 mg, l'insuline basale ou les bolus préprandiaux d'insuline lispro et ce, quel que soit le traitement antidiabétique sous-jacent. Des pertes de poids (critère de jugement secondaire) ont également été rapportées selon un effet dose-réponse, allant de 6 à 7 kg avec la dose de 5 mg, de 8 à 10 kg avec la dose de 10 mg et de 9,5 à 13 kg avec la dose de 15 mg (10).

Dans l'étude SURPASS-2 qui compare directement les effets du tirzépate 5, 10, 15 mg à ceux du sémaglutide 1 mg, les réductions du taux d'HbA_{1c} (respectivement, -2,09 %, -2,37 %, -2,46 % *versus* -1,86 %) et du poids (respectivement, -7,8 kg, -10,3 kg, -12,4 kg *versus* -6,2 kg) sont significativement plus importantes avec le tirzépate aux trois doses qu'avec le sémaglutide (11). Il est intéressant de noter que le bénéfice clinique obtenu est déjà majeur avec la dose de 5 mg de tirzépate une fois par semaine.

Comme discuté dans un article précédent (9), une association statistiquement significative, mais relativement modeste, a été objectivée entre les changements du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel, ce qui plaide pour des effets à la fois poids-dépendants et poids-indépendants du tirzépate dans l'amélioration du contrôle glycémique.

De même, l'amaigrissement obtenu avec le tirzépate contribue, mais en partie seulement,

à faire baisser la pression artérielle (diminution moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique de 6 à 9 mmHg et 3 à 4 mmHg, respectivement). Dans les essais SURPASS-1 à 5, le tirzépate 5 mg, 10 mg et 15 mg a entraîné une réduction des triglycérides sériques de, respectivement, 15-19 %, 18-27 % et 21-25 %. Une analyse *post-hoc* récente des études du programme SURPASS a montré que la diminution de l'IMC sous tirzépate est associée à une amélioration des facteurs de risque cardiometaboliques et des résultats rapportés par les patients («patient-reported outcomes» ou PROs) en relation avec le poids corporel (12).

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ D'EMPLOI DU TIRZÉPATE

Dans 12 études de phase 3, un total de 8.158 patients ont été exposés au tirzépate seul ou en association avec d'autres agents anti-hyperglycémiques (10). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux. 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. Davantage 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 %) que dans les groupes placebo (0,4 %). À noter, cependant, qu'il n'y a aucune différence entre les quatre groupes en ce qui concerne les effets secondaires sérieux (10). Les réactions au site d'injection ont été légèrement augmentées pour le tirzépate (3,2 %) par rapport au placebo (0,4 %).

Dans les études de phase 3 contrôlées *versus* placebo dédiées au DT2, le traitement par tirzépate a entraîné une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 3 à 5 battements par minute, comme cela a déjà été rapporté avec certains ARGLP-1 purs. Une méta-analyse pré-

spécifiée des études du programme SURPASS a montré une bonne sécurité cardiovasculaire du tirzépate (13). L'essai SURPASS-CVOT a comme objectif principal de démontrer la non-infériorité du co-agoniste tirzépate par rapport au dulaglutide (un ARGLP-1 pur qui avait déjà montré une meilleure protection cardiovasculaire que le placebo dans l'étude REWIND), dans la réduction des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE-3 : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel) chez des patients avec DT2 et maladie athéromateuse établie (14). Les résultats de cette étude de référence sont imminents et seront présentés dans un prochain article (15).

L'incidence des hypoglycémies avec le tirzépate a été comparable à celle observée avec le placebo et les ARGLP-1, mais plus basse par rapport à l'insuline basale ou aux bolus d'insuline lispro. Le traitement par tirzépate a entraîné des augmentations moyennes de 33 % à 38 % de l'amylase pancréatique et de 31 % à 42 % de la lipase pancréatique par rapport à l'inclusion. Il n'est cependant pas recommandé de doser les enzymes pancréatiques sous traitement par tirzépate, comme d'ailleurs sous ARGLP-1, en l'absence de signes cliniques pouvant évoquer une pancréatite. À noter que les patients avec antécédents de pancréatite n'ont pas été inclus dans les essais SURPASS (10).

Enfin, une perte de poids importante (chez les patients particulièrement bons répondeurs) pourrait être associée à une réduction non seulement de la masse grasse, mais aussi de la masse maigre, avec un possible risque de sarcopénie chez les personnes âgées fragiles. Ce risque paraît cependant moindre chez les patients avec DT2 que chez les personnes traitées pour obésité, que ce soit avec les ARGLP-1 purs ou avec le tirzépate (16).

INDICATIONS DU TIRZÉPATIDE RECONNUES PAR L'EMA POUR LE TRAITEMENT DU DT2

Au terme du programme SURPASS, le tirzépate a obtenu l'autorisation de mise sur le marché du tirzépate pour le traitement du DT2, sous le nom de Mounjaro®, en association avec les mesures hygiéno-diététiques, en monothérapie chez les patients pour qui la metformine ne peut être prescrite (intolérance ou contre-indication) ou en combinaison avec n'importe quel antidiabétique (Tableau I, partie de gauche). L'ajout à un ARGLP-1 pur ou une gliptine n'est cependant pas recommandé en raison de mécanismes d'action fort similaires et donc redondants. Par contre, l'ajout à une gliflozine peut renforcer l'efficacité thérapeutique, sans altérer la tolérance (17).

Mounjaro® est indiqué pour le traitement de pathologies sérieuses dont le DT2 et l'obésité clinique compliquée (suite au programme de recherche clinique SURMOUNT) (9); il n'est pas approuvé – et ne doit pas être utilisé – pour la perte de poids à des fins esthétiques.

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT DU TIRZÉPATIDE EN BELGIQUE

Depuis le 1^{er} juillet 2025, le tirzépate est remboursé en Belgique, pour les quatre premiers dosages (2,5/5,0/7,5/10 mg), aux mêmes conditions que celles requises pour les ARGLP-1 (Tableau I, partie de droite). Comme pour ces derniers, les conditions de remboursement sont donc plus restrictives que celle validées par l'EMA et par les dernières recommandations internationales pour le traitement du DT2 (1).

Tableau I. Comparaison des indications officielles et des conditions de remboursement en Belgique du tirzépate (Mounjaro®)

Indications selon l'EMA	Remboursement selon l'INAMI
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.	Mounjaro® est remboursé chez les patients avec diabète de type 2 insuffisamment contrôlé après un traitement au moyen d'au moins un antidiabétique dont la metformine pendant au moins trois mois ET son taux d'HbA _{1c} est actuellement > 7,5 % ET il présente un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ² (pas d'association possible avec une gliptine, une gliflozine (*) ou un autre AR GLP-1)

EMA : Agence Européenne des Médicaments. INAMI : Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité. ARGLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptde-1. HbA_{1c} : hémoglobine glyquée.
* Sauf si la gliflozine a bénéficié d'un remboursement pour une indication spécifique cardiologique ou néphrologique.

Si le bénéficiaire a déjà été traité par le tirzépate non remboursé et qu'il remplissait tous les critères pour un remboursement résumés dans le **Tableau I**, il peut bénéficier du remboursement. Le médecin doit tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le bénéficiaire remplit toutes les conditions imposées. Une demande spécifique doit être introduite chaque année auprès de la mutuelle (médicament du chapitre IV), même si le patient se trouve dans les trajets de soins.

Après 12 mois, une première prolongation peut être accordée si la valeur d'HbA_{1c} est < 7 % ou qu'une diminution de l'HbA_{1c} ≥ 1 % par rapport à la valeur initiale a été obtenue sous tirzépate. Pour les prolongations suivantes, le médecin doit uniquement attester que le contrôle glycémique est jugé suffisant, comme pour les ARGLP-1 purs.

PRÉSENTATION ET MODALITÉS PRATIQUES D'UTILISATION

Le Mounjaro® est présenté sous forme de stylos pré-remplis (KwikPen®), multidoses, de couleur différente selon la posologie (**Figure 1**). Chaque stylo pré-rempli est à usage unique et contient 2,4 mL de solution injectable (4 doses de 0,6 mL). Chaque stylo possède un volume excédentaire pour la purge préalable avant chaque injection. Cependant, toute tentative d'injection du médicament restant entraînera une dose incomplète, même si le stylo contient encore du produit. À noter que les aiguilles ne sont pas fournies et doivent être achetées sépa-

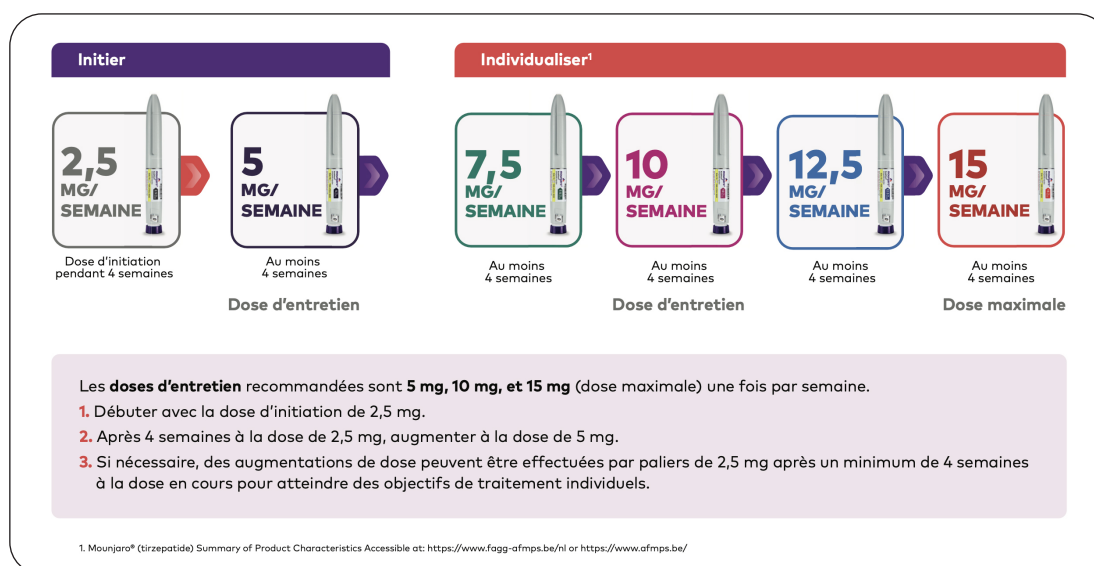
rément. Les sites d'injection sont les mêmes que ceux recommandés pour les insulines (10).

Le schéma posologique recommandé est illustré dans la **Figure 1**. La dose initiale de tirzépate est de 2,5 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Après 4 semaines, la dose doit être augmentée à 5 mg une fois par semaine, dose qui a déjà prouvé une bonne efficacité. Si nécessaire, des augmentations de dose peuvent être effectuées ensuite 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, selon les résultats obtenus et les objectifs individualisés pour chaque patient. La dose maximale de 15 mg n'est pas remboursée en Belgique actuellement. Insistons sur le fait que la dose de 5 mg donne déjà des résultats cliniques intéressants en termes de réduction d'HbA_{1c} et de perte de poids chez la plupart des patients vivant avec un DT2 (10).

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.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique ou du poids corporel. À noter, cependant, que seules des données très limitées sont disponibles chez les personnes âgées de ≥ 85 ans, chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique sévère. Aucune donnée n'est

Figure 1. Schéma posologique recommandé pour le Mounjaro®



disponible concernant la sécurité et l'efficacité du tirzépate chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception lorsqu'elles sont traitées par tirzépate et l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée durant la grossesse et l'allaitement (10).

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, gliflozine), la dose en cours de metformine et/ou d'SGLT2 peut être conservée, car il n'y a pas de risque d'induire des hypoglycémies. Par contre, lorsque le tirzépate est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant et/ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie, surtout si le taux d'HbA_{1c} n'est pas très élevé (par exemple < 8,0-8,5 %). Une autosurveillance glycémique peut alors être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant et surtout de l'insuline (10).

CONCLUSION

Le tirzépate, un agoniste unimoléculaire double des récepteurs GIP-GLP-1, s'avère plus puissant que les agonistes des récepteurs du GLP-1 purs, avec un profil de tolérance assez comparable. Comme les ARGLP-1, le tirzépate (Mounjaro®) est remboursé en Belgique pour le traitement des patients vivant avec un DT2, en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²), imparfaitement équilibré (HbA_{1c} > 7,5 %) sous un traitement antihyperglycémiant comprenant au moins de la metformine à la dose maximale tolérée. Son efficacité et sa sécurité d'emploi ont été démontrées dans le vaste programme d'investigation clinique dénommé SURPASS dans la population présentant un DT2.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;**48**:S181-S206.
2. Neuville MF, Paquot N, Scheen A.J. Une nouvelle ère pour les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1. *Rev Med Liege* 2023;**78**:40-5.
3. 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.
4. France NL, Syed YY. Tirzepatide: a review in type 2 diabetes. *Drugs* 2024;**84**:227-38.

5. 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.
6. Scheen AJ. Dual GIP/GLP-1 receptor agonists : new advance for treating type 2 diabetes. *Ann Endocrinol* 2023;**84**:316-21.
7. 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.
8. Lingvay I, Cheng AY, Levine JA, et al. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: A post hoc analysis of the SURPASS-1 to -5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2023;**25**:965-74.
9. 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.
10. Agence Européenne des Médicaments. Tirzépate (Mounjaro®) : Résumé des caractéristiques du produit. 2025. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_fr.pdf.
11. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;**385**:503-15.
12. Galindo RJ, Lee CJ, Allen SE, et al. Improvement in body mass index category was associated with improved cardiometabolic measures and patient-reported outcomes in adults with type 2 diabetes treated with tirzepatide. *Diabetes Obes Metab* 2025;Jul 24. doi: 10.1111/dom.16620.
13. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022;**28**:591-8.
14. 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.
15. Scheen AJ. SURPASS-CVOT : le tirzépate démontre une protection cardiovasculaire dans un essai comparatif de référence, renforçant ainsi son bénéfice chez les patients vivant avec un diabète de type 2 et une maladie athéromateuse.. *Rev Med Liege* 2025;**80**: sous presse.
16. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists, body composition, skeletal muscle and risk of sarcopenia: from promising findings in animal models to debated concern in human studies. *Diabetes Metab* 2025;**51**:101681.
17. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: pleiotropic cardiometabolic effects and add-on value of a combined therapy. *Drugs* 2024;**84**:1347-64.

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-0483 – Août 2025 – Eli Lilly Benelux – Rue du Marquis, 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

[illegible]

Mounjaro sol. inj. s.c. KwipPen [styleo prérempli]	Catégorie de remboursement dans le diabète de type 2	Prix public	Intervention patient (s'il répond aux critères de remboursement)
1 x 4 dos. 2,5 mg / 1 dos.	A	€ 179,44	0 €
1 x 4 dos. 5 mg / 1 dos.	A	€ 240,78	0 €
1 x 4 dos. 7,5 mg / 1 dos.	A	€ 332,80	0 €
1 x 4 dos. 10 mg / 1 dos.	A	€ 332,80	0 €
1 x 4 dos. 12,5 mg / 1 dos.	En attente	€ 410,88	En attente
1 x 4 dos. 15 mg / 1 dos.		€ 410,88	

[illegible]