

# INNOVATIONS 2024

## EN ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION

L'année 2024 a été marquée en Endocrinologie par des nouvelles recommandations internationales sur la gestion de l'insuffisance surrénalienne iatrogène des patients traités par glucocorticoïdes. Des stratégies claires de surveillance biologique ont été définies, permettant d'optimiser le suivi des patients et d'éviter le risque d'insuffisance surrénalienne.

Dans le domaine des complications du diabète sucré, deux études majeures ont ouvert de nouvelles voies de prévention pour la maladie rénale diabétique et la rétinopathie diabétique. L'étude FLOW a démontré l'effet néphroprotecteur du semaglutide, un agoniste du GLP-1, avec une réduction de 24% du risque d'événements rénaux majeurs chez les patients diabétiques avec maladie rénale chronique à haut risque de progression. Par ailleurs, l'étude LENS a confirmé le rôle du fenofibrate dans la prévention de la progression de la rétinopathie diabétique, réduisant de 27% le risque de dégradation visuelle chez les patients diabétiques avec signes précoces d'atteinte rétinienne.

De plus, le tirzepatide, premier double agoniste des récepteurs GLP-1 et GIP, est désormais disponible en Belgique pour le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité. Supérieur au semaglutide en termes de perte de poids et de contrôle glycémique, il a démontré des bénéfices métaboliques significatifs dans les études SURPASS et SURMOUNT. Il a également des effets prometteurs sur la réduction des complications cardiovasculaires et des apnées du sommeil.

Enfin, le teplizumab, un anticorps anti-CD3, représente une avancée majeure dans le traitement préventif du diabète de type 1 dont l'utilité a été confirmée en 2024. En ciblant les lymphocytes T impliqués dans la destruction des cellules bêta pancréatiques, il permet de retarder significativement l'apparition de la maladie chez les patients à risque et de préserver la fonction beta chez les patients nouvellement diagnostiqués.

*Stefan M Constantinescu, Raluca M Furnica, Michel P Hermans, Audrey Loumaye, Fabian O Lurquin, Laura Orioli, Vanessa Preumont, Orsalia Alexopoulou*

**MOTS-CLÉS ►** Insuffisance surrénalienne iatrogène, semaglutide, tirzepatide, fenofibrate, teplizumab, maladie rénale diabétique, rétinopathie diabétique, diabète sucré

### New developments in Endocrinology in 2024

In Endocrinology, the year 2024 has been marked by new international recommendations on the management of iatrogenic adrenal insufficiency in patients treated with glucocorticoids. Clear strategies for biological monitoring have been defined, enabling the optimization of patient follow-up and avoidance of the adrenal insufficiency risk.

Regarding diabetes complications, two major studies have opened new avenues for the prevention of diabetic kidney disease and diabetic retinopathy. The FLOW study demonstrated the nephroprotective effect of semaglutide, a GLP-1 agonist, with a 24% reduction in the risk of major renal events in diabetic patients with chronic kidney disease at high risk of progression. Furthermore, the LENS study confirmed the role of fenofibrate in preventing the progression of diabetic retinopathy, reducing the risk of visual deterioration by 27% in diabetic patients with early signs of retinal involvement.

Additionally, tirzepatide, the first dual agonist of GLP-1 and GIP receptors, is now available in Belgium for the treatment of type 2 diabetes and obesity. Superior to semaglutide in terms of weight loss and glycemic control, it has demonstrated significant metabolic benefits in the SURPASS and SURMOUNT studies. It also showed promising effects in reducing cardiovascular complications and sleep apnea.

Finally, teplizumab, an anti-CD3 antibody, represents a major advance in the preventive treatment of type 1 diabetes, which has been confirmed in 2024. By targeting T lymphocytes involved in the destruction of pancreatic beta cells, it significantly delays disease onset in at-risk patients and preserves beta-cell function in newly diagnosed patients.

#### KEYWORDS

iatrogenic adrenal insufficiency, semaglutide, tirzepatide, fenofibrate, teplizumab, diabetic kidney disease, diabetic retinopathy, diabetes mellitus

### SOMMAIRE

#### Recommandations 2024 sur l'insuffisance surrénalienne iatrogène

*Stefan M Constantinescu, Raluca M Furnica, Orsalia Alexopoulou*

#### Avancées dans le contrôle de la maladie rénale chronique et de la rétinopathie diabétique dans le diabète de type 2 : études FLOW & LENS

*Fabian O Lurquin, Michel P Hermans*

#### Les doubles analogues du GLP-1 et du GIP : un nouveau traitement du diabète de type 2

*Laura Orioli*

#### Les doubles analogues du GLP-1 et du GIP : un nouveau traitement de l'obésité

*Audrey Loumaye*

#### Le Teplizumab, un nouveau traitement dans le diabète de type 1 au stade pré-clinique.

*Vanessa Preumont*

### AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service Endocrinologie et Nutrition, B-1200, Bruxelles

### CORRESPONDANCE

Dr Stefan M Constantinescu  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Endocrinologie et Nutrition  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200, Bruxelles

## RECOMMANDATIONS 2024 SUR L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE IATROGÈNE

Stefan M Constantinescu, Raluca M Furnica, Orsalia Alexopoulou

L'année 2024 a été marquée en endocrinologie par la publication des nouvelles recommandations internationales sur le traitement de l'insuffisance surrénalienne iatrogène, induite par la prise exogène de corticoïdes (1). Malgré leur utilisation fréquente par plusieurs spécialités (au moins 1% de la population générale utilise des glucocorticoïdes de façon prolongée), la gestion de l'insuffisance surrénalienne iatrogène n'était pas standardisée. Pour la première fois, l'*European Society of Endocrinology*, avec l'*Endocrine Society* (USA) ont réuni un groupe d'experts pour formuler des nouvelles recommandations sur le sujet.

Tout d'abord, la responsabilité de l'éducation et du suivi des patients par rapport au risque d'insuffisance surrénalienne iatrogène revient au médecin qui prescrit les glucocorticoïdes exogènes. Une brochure a été réalisée pour l'éducation des patients (2).

Chez les patients traités par glucocorticoïdes à très court terme (< 3-4 semaines), quelle que soit la dose, un arrêt soudain est autorisé sans schéma dégressif et sans test endocrinien en raison d'un faible risque de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

Pour les patients sous traitement à plus long terme (>3-4 semaines), et une fois que la maladie sous-jacente est contrôlée, une réduction progressive des doses est nécessaire pour éviter le risque d'insuffisance surrénalienne.

Les glucocorticoïdes doivent être réduits progressivement jusqu'à atteindre une dose quotidienne physiologique équivalente (par exemple méthylprednisolone 4mg/jour). En général la diminution varie de 2-8 mg de méthylprednisolone par semaine, d'autant plus rapide si la dose initiale était élevée.

Le syndrome de sevrage des glucocorticoïdes peut survenir lors de la réduction progressive des doses (fatigue, douleurs musculaires/articulaires, insomnie) et malgré que le patient reçoit tout de même des doses supraphysiologiques de glucocorticoïdes. En cas de syndrome de sevrage sévère, la dose de glucocorticoïdes peut être temporairement augmentée à la dernière dose tolérée, et la durée du schéma dégressif peut être prolongée. Ce syndrome est à différencier

de l'insuffisance surrénalienne vraie survenant sous doses infra-physiologiques (nausées, douleurs abdominales, hypotension, hyponatrémie) ou de la récurrence de la maladie inflammatoire sous-jacente (syndrome inflammatoire, fièvre).

Pour les patients traités par glucocorticoïdes à longue durée d'action (betaméthasone, dexaméthasone) un passage à un traitement à plus courte durée d'action (prednisolone, méthylprednisolone, hydrocortisone) est conseillé afin de faciliter l'interprétation des dosages de cortisol. Une fois une dose physiologique atteinte (par exemple 20mg/jour d'hydrocortisone, 5mg/jour de prednisolone, ou 4mg/jour méthylprednisolone) un dosage du cortisol matinal doit être réalisé à jeun, le matin, avant prise de médicaments.

- Si le cortisol est >300 nmol/L (10.8 µg/dL), le test indique une récupération surrénalienne, les glucocorticoïdes peuvent être arrêtés en toute sécurité.
- Si le cortisol est <150 nmol/L (5.4 µg/dL), l'insuffisance surrénalienne persiste, il faut continuer la dose physiologique de glucocorticoïdes et répéter le test après 2-3 mois
- Si le résultat est entre 150 nmol/L (5.4 µg/dL) et 300 nmol/L (10.8 µg/dL), il faut maintenir la dose physiologique de glucocorticoïdes et répéter le test après 4-6 semaines. Si le taux reste dans cet intervalle pendant plusieurs mois, l'on peut réaliser un test de stimulation à l'ACTH.

Les patients en insuffisance surrénalienne iatrogène doivent recevoir des doses doublées/triplées de glucocorticoïdes en cas de maladie intercurrente (fièvre, chirurgie, hospitalisation, etc). Vu que la sécrétion d'aldostérone est sous le contrôle de la rénine d'origine rénale, la suppression de l'axe HHS par les glucocorticoïdes exogènes n'induit pas de déficit en minéralocorticoïdes, et le traitement par fludrocortisone n'est pas recommandé dans ce contexte.

La surveillance peut être réalisée par le médecin qui a initié les glucocorticoïdes. Un suivi en endocrinologie est conseillé uniquement en l'absence de récupération de l'axe corticotrope après six mois sous dose physiologique quotidienne, ou en cas de survenue de crise surrénalienne.

## RÉFÉRENCES

1. Beuschlein F, Else T, Bancos I, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109(7): 1657-83.
2. [https://www.es-e-hormones.org/media/ov4hechi/ese-patient-leaflet\\_glucocorticoid-therapy.pdf](https://www.es-e-hormones.org/media/ov4hechi/ese-patient-leaflet_glucocorticoid-therapy.pdf)

## AVANCÉES DANS LE CONTRÔLE DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE ET DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2 : ÉTUDES FLOW & LENS

Fabian O Lurquin, Michel P Hermans

La maladie rénale chronique (MRC) et la rétinopathie diabétique (RPD) représentent des complications majeures du diabète de type 2 (DT2), responsables d'une morbidité significative et d'une altération importante de la qualité de vie. Malgré les progrès réalisés avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et plus récemment avec certains inhibiteurs du SGLT2 et la finérénone, agoniste non stéroïdien des récepteurs minéralocorticoïdes, sur le plan rénal, et du fait d'un dépistage et suivi systématique de la rétinopathie sur le plan ophtalmologique, et plus globalement grâce à la lutte contre l'inertie thérapeutique et les recommandations de contrôle strict de la glycémie, un risque résiduel important de progression de ces comorbidités persiste. Ce dernier appelle à l'exploration de nouvelles approches pour prévenir et ralentir la progression de ces complications.

Dans l'étude FLOW (1) (*Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly*), étude prospective randomisée & contrôlée incluant plus de 3000 patients DT2, les effets néphroprotecteurs pressentis du sémaglutide, un agoniste du récepteur au GLP-1, sur les complications rénales ont été évalués chez des patients avec une MRC à haut risque de progression. Les résultats ont montré une réduction de 24% du risque d'événements rénaux majeurs, incluant l'insuffisance rénale terminale, une diminution d'au moins 50% du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou le décès d'origine rénale ou cardiovasculaire (HR 0.76; IC 95%, 0.66-0.88;  $p = 0.0003$ ). De plus, le déclin annuel moyen du DFG était significativement plus lent dans le groupe traité par sémaglutide ( $-1.16 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ;  $p < 0.001$ ). Ces données confirment l'intérêt du sémaglutide dans la prévention des complications rénales graves du DT2, au-delà de ses effets sur le contrôle glycémique, le poids et la réduction des événements cardiovasculaires.

Par ailleurs, l'étude LENS (2,3) (*Lowering Events in Non-proliferative retinopathy in Scotland*) a évalué l'efficacité du fénofibrate dans la prévention de la progression de la RPD chez plus de 1000 patients atteints de diabète avec des signes précoces d'atteinte rétinienne. Après un suivi médian de 4 ans, le risque de progression vers une rétinopathie ou une maculopathie réféable a été réduit de 27% dans le groupe traité par fénofibrate (HR 0.73; IC 95%, 0.58-0.91;  $p = 0.006$ ). De manière notable, l'incidence de l'œdème maculaire était significativement plus faible dans ce groupe (3.8% vs. 7.5%; HR 0.50; IC 95%, 0.30-0.84). Par ailleurs, LENS étend aux patients DT1 les preuves d'un bénéfice du fénofibrate sur la RPD, jusqu'à présent étudié uniquement dans le DT2, puisque le sous-groupe DT1 dans LENS (>25% de la cohorte) a profité autant de la molécule que les patients DT2. Cela suggère que des mécanismes non lipidiques sous-tendent vraisemblablement l'effet bénéfique de l'agonisme PPAR- $\alpha$  sur la RPD, étant donné que la dyslipidémie athérogène est peu fréquente dans le DT1. Les résultats de LENS et ceux d'études antérieures sur le fénofibrate dans la RPD du DT2 permettent de considérer l'utilisation du fénofibrate comme stratégie efficace pour ralentir la progression des complications ophtalmologiques chez les patients diabétiques, en complément des traitements existants. L'utilisation de ce composé pour la RPD est actuellement non-conforme (« off-label ») comme indication en Belgique, contrairement à un nombre croissant de pays.

Ces deux études illustrent les progrès récents dans la réduction du risque résiduel associé à deux complications majeures du diabète, renforçant l'importance d'un traitement individualisé et multimodal pour optimiser la gestion du risque résiduel chez ces patients.

### RÉFÉRENCES

1. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024; 391(2): 109-21.
2. Preiss D, Logue J, Sammons E, et al. Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy. *NEJM Evid* 2024; 3(8): EVIDoa2400179.
3. Varughese MS, Nayak AU, Jacob S. Fenofibrate therapy in reducing the progression of diabetic retinopathy: revisiting the FIELD and ACCORD-EYE studies through the LENS trial. *Eye (Lond)* 2025; 39(1): 15-7.

## LES DOUBLES ANALOGUES DU GLP-1 ET DU GIP : UN NOUVEAU TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Laura Orioli

Le développement de médicaments agissant comme agonistes du récepteur au « glucagon-like peptide 1 » (GLP-1), une hormone incrétine, a profondément modifié le traitement du diabète de type 2 (1). En effet, ces molécules permettent une amélioration significative de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), une perte de poids cliniquement significative et une protection cardio-rénale (2,3). Ces molécules, en particulier le semaglutide et le dulaglutide en une injection sous-cutanée hebdomadaire, sont désormais des traitements reconnus du diabète de type 2, en association ou non aux antidiabétiques oraux et à l'insuline (1).

Plus récemment, le développement de peptides unimoléculaires agissant simultanément sur le récepteur du GLP-1 et sur le récepteur du « glucose-dependent insulintropic polypeptide » (GIP), une hormone incrétine majeure, et/ou sur le récepteur du glucagon ont permis le développement de doubles et triples agonistes (ex. tirzepatide, retatrutide) (4,5). Ces nouvelles molécules induisent une réduction de l'HbA1c ainsi qu'une perte de poids de magnitude inégalée précédemment (6), ce qui implique des mécanismes complexes (4,5).

Le tirzepatide est le premier de ces nouveaux peptides à être approuvé pour une utilisation clinique dans le diabète de type 2, l'obésité ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) et le surpoids ( $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) avec comorbidités. Il s'agit d'un co-agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP (4). L'efficacité et la sécurité d'emploi du tirzepatide ont été étudiées chez les personnes présentant un diabète de type 2 dans le programme SURPASS (7). Le tirzepatide en une injection hebdomadaire (5 mg, 10 mg ou 15 mg) induit une réduction significative de l'HbA1c et du poids corporel pouvant atteindre  $\geq 2\%$  et  $\geq 15\%$ , respectivement, avec un faible risque d'hypoglycémies, en monothérapie ou en association (7). En particulier, le tirzepatide s'est révélé supérieur au semaglutide (1 mg en une injection hebdomadaire) (SURPASS-2) et à l'insuline glargine (SURPASS-4) en ce qui concerne la réduction de l'HbA1c et du poids corporel (8,9).

Par ailleurs, le tirzépate amélieore significativement la pression artérielle, le profil lipidique et les marqueurs inflammatoires (7,10), ce qui résulte notamment de la perte pondérale. En cas d'obésité, le tirzépate a déjà démontré des bénéfices dans le traitement des apnées obstructives du sommeil (11) ainsi qu'une réduction du risque de décès de cause cardiovasculaire ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (par rapport au placebo) (12). Certaines études rétrospectives suggèrent que le traitement par tirzépate est associé à une réduction du risque d'événements cardiovasculaires et rénaux indésirables comparativement au traitement par agonistes du récepteur au GLP-1 chez les personnes vivant avec le diabète de type 2 (13). Néanmoins, des études spécifiques de sécurité cardiovasculaire sont en cours (SURPASS-CVOT). Finalement, un traitement de trois ans par tirzépate chez des personnes souffrant d'obésité et de prédiabète réduit le risque d'évolution vers le diabète de type 2 de plus de 90% comparativement au placebo (14). Ces données sont importantes dans l'évaluation du rapport coût-bénéfice du tirzépate.

Le tirzépate est commercialisé en Belgique depuis fin 2024 sous le nom de Mounjaro™ (Eli Lilly). Le tirzépate 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 (intolérance ou contre-indication à la metformine) ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète (15). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont d'ordre gastro-intestinaux (nausée, vomissements...), généralement transitoires et légers à modérés. La dose initiale de tirzépate est de 2.5 mg une fois par semaine et les doses d'entretien recommandées sont de 5 mg, 10 mg et 15 mg une fois par semaine. Seules les doses de 2.5 mg et 5 mg sont actuellement disponibles en Belgique. De plus, le tirzépate n'est pas remboursé en Belgique pour le traitement du diabète de type 2 au moment de la rédaction de cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Davies MJ *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
2. Solini A *et al.* Incretins and cardiovascular disease: to the heart of type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2023 Oct;66(10):1820-1831. doi: 10.1007/s00125-023-05973-w.
3. Perkovic V *et al.* Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes.

- N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
4. Gasbjerg LS *et al.* The importance of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor activation for the effects of tirzepatide. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Nov;25(11):3079-3092. doi: 10.1111/dom.15216.
  5. Coskun T *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 Sep 6;34(9):1234-1247.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2022.07.013.
  6. Melson E *et al.* What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond).* 2024 Feb 1. doi: 10.1038/s41366-024-01473-y.
  7. Bordier L *et al.* Tirzepatide : les leçons du programme SURPASS. *Médecine des maladies métaboliques.* Vol 17 – N°5. doi: 10.1016/j.mmm.2023.07.001.
  8. Frías JP *et al.* Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
  9. Del Prato S *et al.* Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
  10. Wilson JM *et al.* The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jan;24(1):148-153. doi: 10.1111/dom.14553.
  11. Malhotra A *et al.* Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med.* 2024 Oct 3;391(13):1193-1205. doi: 10.1056/NEJMoa2404881. Erratum in: *N Engl J Med.* 2024 Oct 17;391(15):1464. doi: 10.1056/NEJMx240005.
  12. Packer M *et al.* Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2024 Nov 16. doi: 10.1056/NEJMoa2410027.
  13. Chuang MH, Chen JY, Wang HY, Jiang ZH, Wu VC. Clinical Outcomes of Tirzepatide or GLP-1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2024 Aug 1;7(8):e2427258. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.27258.
  14. Jastreboff AM *et al.* Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med.* 2024 Nov 13. doi: 10.1056/NEJMoa2410819.
  15. [https://www.cbi.pbefr/chapters/6?frag=8905366&trade\\_family=48769](https://www.cbi.pbefr/chapters/6?frag=8905366&trade_family=48769)

## LES DOUBLES ANALOGUES DU GLP-1 ET DU GIP : UN NOUVEAU TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ

Audrey Loumaye

Le tirzepatide (Mounjaro®) a été accepté comme traitement de l'excès de poids par l'Agence européenne du médicament (AEM) et la FDA américaine en 2022 et 2023 et est disponible en Belgique depuis fin 2024. Il s'agit du premier traitement « double agoniste » d'une part du récepteur au glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et d'autre part du récepteur au glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). En tant que double agoniste, il semble avoir des effets additionnels en termes de perte de poids et de contrôle du diabète de type 2 (DT2) en comparaison aux traitements par simple agoniste du récepteur au GLP-1, tel que le Semaglutide qui a déjà largement prouvé son efficacité en termes de perte de poids, de contrôle du DT2, de protection cardiovasculaire et rénale. Ses principaux bénéfices sont une diminution de l'appétit et une augmentation de la sécrétion d'insuline (1).

Le tirzepatide, en association à des mesures hygiéno-diététiques, est efficace pour induire une perte de poids

chez l'adulte présentant un excès de poids avec ou sans DT2 de manière dose-dépendante (études SURMOUNT 1-4) (1-4). Ces études randomisées, multicentriques en double aveugle contre placebo ont évalué l'effet du tirzepatide chez 5066 adultes en excès de poids (IMC moyen de 36.1 à 38.9 kg/m<sup>2</sup>). Après 72 semaines de traitement à la dose maximale de 15 mg/semaine, la perte de poids moyenne variait entre 13 et 21% versus 3% dans le groupe placebo et 65 à 84% des patients ont atteint l'objectif d'une perte pondérale de 10% versus 10-20% dans le groupe placebo.

En comparaison au simple agoniste du récepteur au GLP-1 de type Sémaglutide, une étude de cohorte rétrospective a mis en évidence après 12 mois de traitement une perte de poids additionnelle sous tirzepatide de 7% et environ 2.5 fois plus de patients ont pu obtenir une perte de poids de 10% (5). Une étude randomisée contrôlée (SURMOUNT-5) est en cours pour préciser ces résultats.



Concernant la prévention des complications liées à l'obésité, le tirzepatide a permis de réduire le risque de développement d'un DT2 après 3 ans de traitement versus placebo (HR 0.07, 95% CI : 0.0-0.1) chez des patients présentant une obésité avec ou sans prédiabète (6). Par ailleurs, de larges études sont en cours pour évaluer l'effet du tirzepatide sur le développement des maladies cardiovasculaires. Cependant, une première étude a montré chez des patients présentant une obésité et une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, qu'un traitement par tirzepatide pendant 52 semaines a permis une diminution du risque de mortalité de cause cardiovasculaire et d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (HR 0.62, 95% CI : 0.41-0.95) (7). D'autre part, chez les patients présentant une obésité et des apnées du sommeil, le tirzepatide a induit une diminution du nombre d'apnée par heure par rapport au placebo (8).

En regard de ces nombreux bénéfices, le tirzepatide présente également des limites. La principale limite qui doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement est le risque de reprise de poids à l'arrêt du traitement, comme pour tout traitement médicamenteux de l'excès de poids. En effet, le tirzepatide a un effet satiétogène qui permet de réduire la prise alimentaire. L'effet satiétogène ne persistant pas à l'arrêt du traitement, les patients ont généralement tendance à (ré)augmenter progressivement leur prise alimentaire et à reprendre du poids. L'activité physique en préservant la masse musculaire et la dépense énergétique pendant la période de perte de poids est un des facteurs indispensables au maintien de la perte de poids à long terme (9). Les patients

doivent donc être averti de cette limite et de l'importance de préserver la masse musculaire par l'activité physique et un apport suffisant en protéine. Par ailleurs, la poursuite du traitement à long terme semble également permettre de maintenir la perte de poids (10). Une autre limite est le prix du traitement (232.80 euros/mois quelle que soit la dose), qui n'est actuellement pas remboursé par la mutuelle belge.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont généralement transitoires (4 à 8 semaines), légers à modérés et d'ordre gastro-intestinaux (nausée, vomissements et trouble du transit intestinal). Plus rarement, des réactions d'hypersensibilité, des réactions au site d'injection, une élévation de la fréquence cardiaque, des lithiases biliaires et des cas de pancréatite aiguës ont été décrits.

Le tirzepatide est indiqué chez les personnes présentant une obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ou un surpoids (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) associé à au moins une complication liée à l'excès de poids et après échec de mesures hygiéno-diététiques bien conduites pendant au minimum 1 an. Le traitement s'administre de manière hebdomadaire à doses progressives par voie sous-cutanée à l'aide d'un stylo prêt à l'injection. Il n'a pas été évalué chez des sujets de moins de 18 ans et les données sont limitées au-delà de 85 ans. Comme clairement indiqué dans les études, son efficacité n'est démontrée qu'en association avec une amélioration de la qualité de l'alimentation et un programme d'activité physique.

Enfin, compte tenu de l'absence de remboursement de ce traitement actuellement et du fait que l'obésité s'apparente à une maladie chronique, une évaluation de son rapport coût-bénéfice devra être réalisée à long terme.

## RÉFÉRENCES

1. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al., Investigators S-. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216.
2. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al., investigators S-. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10402):613-626.
3. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(11):2909-2918.
4. Aronne LJ, Investigators S-. Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity-Reply. *JAMA.* 2024;331(19):1676.
5. Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, Brar R, Baker C, Gluckman TJ, Stucky NL. Semaglutide vs Tirzepatide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA Intern Med.* 2024;184(9):1056-1064.
6. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, Wharton S, et al., Investigators S-. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med.* 2024.
7. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al., Group STS. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2024.
8. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al., Investigators S-O. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med.* 2024;391(13):1193-1205.
9. Mechanick JL, Butsch WS, Christensen SM, Hamdy O, Li Z, Prado CM, Heymsfield SB. Strategies for minimizing muscle loss during use of incretin-mimetic drugs for treatment of obesity. *Obes Rev.* 2025;26(1):e13841.
10. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, et al., Investigators S-. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024;331(1):38-48.

## LE TEPLIZUMAB, UN NOUVEAU TRAITEMENT DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1 AU STADE PRÉ-CLINIQUE

Vanessa Preumont

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction, médiée par les lymphocytes T, des cellules bêta pancréatiques. L'évolution vers une insulino-déficience totale est inéluctable (1).

Il est indispensable d'optimiser le contrôle glycémique pour limiter le risque de survenue de complications chroniques. Malgré les avancées dans les traitements et dans les modes d'administration de l'insuline, le contrôle glycémique reste malgré tout encore trop souvent suboptimal.

L'histoire naturelle du DT1 est caractérisée par trois stades cliniques (1) :

- **Stade 1** : présence d'une auto-immunité ( $\geq 2$  auto-anticorps présents) et tolérance glucidique normale.  
À ce stade, le risque de développer un diabète de type 1 est de l'ordre de 44%.
- **Stade 2** : présence d'une auto-immunité (multiples auto-anticorps) et trouble de la tolérance glucidique, pré-diabète (glycémie à jeun 100-125 mg/dl ou glycémie 2h HGPO 140-199 mg/dl ou HbA1c 5.7-6.4%). Il s'agit d'un stade pré-symptomatique.  
À ce stade, le risque de développer un diabète de type 1 est de  $\pm 60\%$  à 2 ans et  $\pm 75\%$  à 5 ans.
- **Stade 3** : présence d'une auto-immunité et hyperglycémie. Il s'agit du stade symptomatique. Le plus souvent, les patients présentent une acidocétose inaugurale.

Le Teplizumab (Tzield®) est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD3. Il agit en se liant aux molécules CD3 présentes à la surface des lymphocytes T CD4+ et CD8+.

Il est approuvé par la FDA depuis 2022 et permet de retarder l'évolution du stade 2 vers le stade 3 de la maladie chez des adultes et des enfants de plus de 8 ans.

L'étude Study 1 a permis de confirmer la tolérance de la molécule ainsi que son efficacité lorsqu'elle est administrée à des patients DT1 au stade 3 nouvellement diagnostiqués. Les auteurs ont mis en évidence un retard de destruction de la cellule bêta et une préservation de la fonction bêta-cellulaire en réalisant des repas test (2).

L'étude PROTECT a confirmé ces données chez 318 enfants et des atteints d'un DT1 au stade 3 récent (3).

Herold *et al.* confirment les effets positifs du Teplizumab dans toutes les études cliniques menées chez des patients DT1 au stade 3 (4).

La même équipe a mené une étude clinique parmi 76 apparentés du premier degré de patients DT1 (55% < 18 ans), au stade 2 de la maladie. L'étude était randomisée contre placebo et le suivi moyen a duré 3 ans. Le traitement par Teplizumab a permis de retarder l'apparition du DT1 puisque le temps moyen jusqu'au diagnostic était de 48.4 mois dans le groupe actif et 24.4 mois dans le groupe placebo (RR 0.41, 95% intervalle de confiance, 0.22 à 0.78,  $p=0.006$ ). Le taux annuel de diagnostic de DT1 était de 14.9% dans le groupe Teplizumab et de 35.9% dans le groupe placebo (5). Les auteurs soulignent l'importance de retarder l'apparition du diabète, en particulier chez des enfants, compte tenu des effets néfastes de l'acidocétose inaugurale et de l'impact majeur de ce diagnostic sur le quotidien des enfants.

Le traitement s'administre par infusion intraveineuse réalisée quotidiennement pendant 14 jours consécutifs. Les doses administrées sont croissantes : 65  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  le 1<sup>er</sup> jour, 125  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  le 2<sup>e</sup> jour, 250  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  le 3<sup>e</sup> jour, 500  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  le 4<sup>e</sup> jour et 1030  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  du jour 5 au jour 14.

Les principaux effets secondaires documentés comprennent une lymphopénie, un rash et des céphalées, généralement présents dans les premières semaines suivant l'administration du traitement et cédant spontanément (4). Il n'y avait par ailleurs pas d'augmentation significative de l'incidence des infections des voies respiratoires.

Des précautions sont recommandées, comprenant notamment un arrêt des perfusions en cas d'infection sévère ou en cas de lymphopénie sévère et une absence de prescription en cas de grossesse ou de lactation (3).

Ce traitement devrait être prochainement disponible en Belgique et pourrait s'adresser aux apparentés du premier degré de personnes DT1 au stade 2. Il découle de cela la nécessité de les identifier en réalisant un dépistage par des dosages d'auto-anticorps. Il reste évidemment à en connaître le prix et les éventuelles conditions de remboursement dans notre pays.

## RÉFÉRENCES

1. Diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care*. 2024; 47 (suppl 1).
2. Herold KC, Hagopian W, Auger JA *et al*. Anti CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1692-1698.
3. Mehta S, Ryabets-Lienhard A, Patel N, *et al*. Pediatric endocrine society statement on considerations for use of Teplizumab (Tzielid) in clinical practice. *Horm Res Paediatr*. 2024; Apr 30: 1-12.
4. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, *et al*. Teplizumab: a disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves  $\beta$ -cell function. *Diabetes Care*. 2023; 46: 1848-1856.
5. Herold KC, Bundy BN, Long SA, *et al*. An anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(7): 603-613.