

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

NOUVELLES ÉTUDES CLINIQUES AVEC LE SÉMAGLUTIDE INJECTABLE DANS DIFFÉRENTES POPULATIONS À RISQUE

SCHEEN AJ (1), DELANAYE P (2), LANCELLOTTI P (3)

RÉSUMÉ : Le sémaglutide injectable à la dose de 1 mg/semaine s'est révélé être l'agoniste des récepteurs de glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1) le plus efficace en termes de contrôle glycémique et de perte de poids chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2). Après l'étude SUSTAIN-6, publiée en 2016, ayant démontré la bonne sécurité et déjà l'efficacité cardiovasculaire (CV) du sémaglutide chez des patients avec DT2 à haut risque CV, plusieurs grands essais contrôlés ont prouvé une amélioration du pronostic dans différentes populations à risque : patients avec DT2 et maladie rénale chronique (étude FLOW), sujets avec obésité et avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (avec ou sans DT2) (étude STEP-HFpEF) et personnes avec un surpoids ou une obésité (mais sans DT2) et une maladie CV avérée (étude SELECT). Les études dans l'obésité ont été menées avec une posologie de 2,4 mg/semaine de sémaglutide. Ces résultats positifs, basés sur des critères de jugement cliniques majeurs, étendent donc les possibilités thérapeutiques offertes par le sémaglutide chez des patients à haut risque de maladies CV et/ou rénales.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - GLP-1 - Maladie cardiovasculaire - Maladie rénale chronique - Obésité - Sémaglutide*

NEW OUTCOME STUDIES WITH INJECTABLE SEMAGLUTIDE IN DIFFERENT AT RISK POPULATIONS

SUMMARY : Injectable semaglutide at a dose of 1 mg once weekly has been shown to be the most efficacious glucagon-like peptide-1 receptor agonist when considering both the improvement in blood glucose control and the reduction in body weight in patients with type 2 diabetes (T2D). After the SUSTAIN-6 study, published in 2016, which demonstrated not only the good safety but also already the cardiovascular (CV) efficacy of semaglutide in patients with T2D and high CV risk, several large placebo-controlled randomised trials have confirmed improved prognosis with semaglutide in different at risk populations : patients with T2D and chronic kidney disease (FLOW trial), subjects with obesity and heart failure with preserved ejection fraction, with or without T2D (STEP-HFpEF trial) and people with overweight or obesity (but without T2D) and a confirmed atheromatous cardiovascular disease (SELECT trial). Studies performed in patients with obesity used a higher dose of 2.4 mg/week. These positive results, based upon major clinically relevant outcomes, extend the therapeutic possibilities with semaglutide among at high risk patients of cardiovascular and/or renal diseases.

KEYWORDS : *Cardiovascular disease - Chronic kidney disease - GLP-1 - Obesity - Semaglutide - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Au cours des dix dernières années, les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1) se sont forgés une place de choix dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) dans les recommandations internationales comme le consensus ADA-EASD (1) ou la prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) (2). Les ARGLP-1 appartiennent à une famille hétérogène. Le sémaglutide, commercialisé en Belgique en 2019 dans sa forme injectable sous le nom de Ozempic® (3), est considéré comme le plus puissant des ARGLP-1, que ce soit en termes de contrôle glycémique (réduction du taux d'hémoglobine glyquée ou HbA_{1c}) ou de perte de poids (1). Au vu des études comparatives disponibles (comparaisons directes ou indirectes), le sémaglutide injectable est apparu, dès 2017, comme un traitement particulièrement prometteur pour la prise

en charge du patient avec un DT2, notamment en présence d'un surpoids ou d'une obésité (4).

L'objectif chez le patient avec DT2 est, non seulement d'obtenir le meilleur contrôle glycémique possible sans hypoglycémie et sans prise de poids, mais aussi de prodiguer une protection d'organes, tant sur le plan cardiovasculaire (CV) que rénal (1, 2). C'est ce qu'ont pu démontrer les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines) au cours des dernières années (5). Depuis la première étude de sécurité CV avec le sémaglutide injectable publiée en 2016 (étude SUSTAIN-6) (6), plusieurs grandes études ont été réalisées avec cet ARGLP-1 dont les résultats ont été rapportés récemment. Après un bref rappel de l'étude SUSTAIN-6 et quelques analyses *post-hoc*, le but de cet article est de présenter un résumé des données les plus récentes et les pertinentes démontrant l'amélioration du pronostic obtenue avec le sémaglutide injectable dans différentes populations à haut risque de présenter des complications liées à une maladie cardiovasculaire athéromateuse (MCVA), une détérioration de la maladie rénale chronique (MRC) et/ou une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF) (Tableau I).

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, ULiège, Belgique.

(2) Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

ÉTUDE SUSTAIN-6

SUSTAIN-6 est la dernière étude du programme SUSTAIN visant à évaluer l'efficacité et la sécurité cardiovasculaire du sémaglutide injectable (6). Elle a recruté 3.297 patients avec un DT2 traité de façon conventionnelle et les a répartis au hasard en deux groupes, l'un recevant du sémaglutide en injection sous-cutanée (0,5 ou 1 mg/semaine), l'autre un placebo, avec un suivi de 104 semaines en double aveugle. L'objectif principal était de démontrer la sécurité CV du sémaglutide, avec comme critère de jugement primaire, un critère composite classique comportant la survenue d'un premier événement, soit un décès d'origine CV, soit un infarctus du myocarde (IDM) non mortel, soit un accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel. À l'inclusion, une large majorité de ces patients (2.735, soit 83,0 %) avaient une MCVA établie, une MRC ou les deux. Le critère de jugement primaire est survenu chez 108 des 1.648 patients (6,6 %) du groupe sémaglutide et chez 146 des 1.649 patients (8,9 %) du groupe placebo (hasard ratio [HR] 0,74; intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,58-0,95; P < 0,001 pour la non-infériorité *versus* placebo; P = 0,02 pour la supériorité). La mortalité d'origine CV était comparable dans les deux bras tandis qu'il y avait moins d'IDM (2,9 *versus* 3,9 %, P = 0,12) et moins d'AVC (1,6 *versus* 2,7 %, P = 0,04) non mortels sous sémaglutide que sous placebo. Il y a eu également moins de nouveaux événements ou d'aggravation en relation avec une MRC selon

un critère secondaire pré-spécifié : critère composite combinant l'évolution vers (ou le développement d'une) une macroalbuminurie persistante (albuminurie de stade 3, soit rapport albumine sur créatinine urinaire [RACU] > 300 mg/g créatinine), un doublement soutenu de la créatininémie ou une clairance de la créatinine < 45 mL/min/1,73 m² ou encore le recours à une thérapie rénale de remplacement (HR 0,64; IC 95 % 0,46-0,88; P = 0,005). Une analyse *post-hoc* récente a montré que l'effet néphro-protecteur était consistant dans toutes les catégories de MRC initiales selon la classification KDIGO («Kidney Disease: Improving Global Outcomes») (7). Une autre analyse exploratoire a investigué de façon plus précise les événements coronariens et a montré une réduction dans le bras sémaglutide par rapport au bras placebo, chez les patients avec une MCVA établie ou seulement à haut risque CV, principalement liée à une diminution des procédures de revascularisation coronaire (8).

À côté de ces effets favorables, il convient de noter que les complications rétinienues ont été plus fréquentes dans le groupe sémaglutide que dans le groupe placebo (HR 1,76; IC 95 % 1,11-2,78; P = 0,02). Une analyse *post-hoc* a néanmoins montré que ces incidents étaient principalement observés chez les patients traités par sémaglutide ayant présenté une baisse drastique du taux d'HbA_{1c}, avec un risque d'hypoglycémie (chez des patients avec un DT2 par ailleurs déjà traité par un sulfamide hypoglycémiant et/ou de l'insuline) (9). Bien qu'il y ait eu moins de manifestations indésirables majeures

Tableau I. Comparaison des résultats sur le critère de jugement principal dans les études réalisées avec le sémaglutide *versus* placebo

Études	Population	N actif/N placebo	Dose du sémaglutide	Durée du suivi	Critère primaire
SUSTAIN-6 (6)	DT2 à haut risque	1648/1649	0,5 à 1 mg	104 semaines	0,74 (0,58-0,95)
FLOW (13)	DT2 + MRC	1767/1766	1 mg	3,4 années	0,76 (0,66-0,88)
STEP-HFpEF poolé (20)	IMC ≥ 30 Kg/m ² ± DT2 + HFpEF	573/572	2,4 mg	52 semaines	1,65 (1,42- 1,91) (*)
SELECT (23)	IMC ≥ 27 Kg/m ² sans DT2 + MCVA	8803/8801	2,4 mg	40 mois	0,80 (0,72-0,90)

Le critère de jugement primaire varie selon les études (voir texte, en particulier pour l'étude STEP-HFpEF (*)). Les résultats sont exprimés par le hasard ratio (avec intervalle de confiance à 95 %). Toutes les différences *versus* placebo sont P < 0,0001.

(*) Taux relatif de succès d'obtenir le critère composite hiérarchisé (incluant aussi les décès toutes causes et les événements cliniques liés à HFpEF)

DT2 : diabète de type 2. HFpEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. IMC : indice de masse corporelle. MCVA : maladie cardiovasculaire athéromateuse. MRC : maladie rénale chronique.

sous sémaglutide, davantage de patients ont abandonné ce traitement dans le décours de l'essai en raison de troubles digestifs, un effet secondaire bien connu avec les ARGLP-1.

En conclusion, chez des patients avec un DT2 et à haut risque CV, le critère CV primaire survient avec une incidence significativement plus basse sous sémaglutide par rapport au placebo. Ces résultats confirment donc la bonne sécurité CV du sémaglutide injectable dans cette population. Même si les données plaident pour une supériorité de l'ARGLP-1, celle-ci ne peut cependant pas être affirmée puisque l'objectif principal défini *a priori* était de démontrer la sécurité avec une non-infériorité *versus* le placebo (6). Il est intéressant de noter que des résultats assez semblables ont été rapportés avec le sémaglutide oral (Rybelsus®) dans l'étude PIONEER-6 (10). Ils ne seront pas discutés davantage dans le présent article consacré au sémaglutide injectable. Cependant, des méta-analyses regroupant les données des deux études SUSTAIN-6 et PIONEER-6 ont été publiées récemment dont l'une démontre un effet cardioprotecteur du sémaglutide chez les patients avec DT2 indépendamment du niveau d'HbA_{1c} à l'inclusion (11).

ÉTUDE FLOW

Les premières études publiées rapportant les effets d'un ARGLP-1, dont le sémaglutide dans l'essai SUSTAIN-6 (7), sur la fonction rénale chez les patients avec DT2 avaient démontré une réduction significative d'un critère composite rénal qui incluait l'albuminurie de stade 3 (RACU > 300 mg/g créatinine). Cependant, le bénéfice global observé résultait essentiellement d'un effet favorable sur l'évolution de ce paramètre biologique, sans effet significatif sur la dégradation des paramètres évaluant la fonction rénale en tant que telle (baisse du débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe], doublement de la créatininémie ou évolution vers l'insuffisance rénale terminale) (12). Il faut cependant noter que tous ces essais avec les ARGLP-1 avaient été réalisés dans des populations sans nécessairement de MRC à l'inclusion et que le critère rénal n'était qu'un critère de jugement secondaire (le critère primaire étant CV).

L'étude FLOW a précisément comme objectif d'analyser les effets du sémaglutide chez des patients avec un DT2 et une MRC (13). Cette dernière était définie comme suit en fonction des critères KDIGO : un DFGe entre 50 et 75 mL/min/1,73 m² associé à un RACU entre

> 300 et < 5.000 mg/g ou bien un DFGe entre 25 et < 50 mL/min/1,73 m² associé à un RACU entre > 100 et < 5.000 mg/g. Le critère de jugement primaire est un critère composite reprenant des événements rénaux majeurs : évolution vers l'insuffisance rénale terminale (dialyse, transplantation ou un DFGe < 15 mL/min/1,73 m², réduction du DFGe d'au moins 50 % ou décès d'origine rénale ou CV. Un critère strictement rénal, excluant donc la mortalité CV, était également étudié comme critère secondaire dans une analyse statistique hiérarchisée. Au total, 3.533 participants ont été répartis de façon aléatoire dans un groupe recevant du sémaglutide 1 mg/semaine (n = 1.767) ou dans un groupe recevant un placebo (n = 1.766). L'étude a été interrompue après un suivi médian de 3,4 années en raison d'une analyse intermédiaire pré-spécifiée démontrant la protection obtenue sous sémaglutide. En effet, le risque de voir survenir le critère d'évaluation primaire était réduit de 24 % dans le bras sémaglutide par rapport au bras placebo (331 *versus* 410 premiers événements ; HR 0,76; IC 95 % 0,66-0,88; P = 0,0003). Une analyse exploratoire par sous-groupes en fonction des caractéristiques des patients à l'inclusion (âge, indice de masse corporelle [IMC], HbA_{1c}, DFGe, RACU, ...) n'a pas permis d'objectiver la moindre hétérogénéité en ce qui concerne les effets positifs du sémaglutide sur le critère de jugement principal. La protection était assez semblable et significatif sur le plan statistique pour le critère rénal strict (HR 0,79; IC 95 % 0,66-0,94) et pour les décès d'origine CV (HR 0,71; IC 95 % 0,56-0,89). Les résultats des autres critères de jugement confirmatoires étaient tous en faveur du sémaglutide. Ainsi, le risque d'événements CV majeurs était réduit de 18 % (HR 0,82; IC 95 % 0,68-0,98; P = 0,029) et le risque de décès toutes causes de 20 % (HR 0,80; IC 95 % 0,67-0,95; P = 0,01). Le sémaglutide a réduit également le risque d'un critère associant un premier événement d'insuffisance cardiaque ou une mortalité CV (HR 0,73; IC 95 % 0,62-0,87; P = 0,0005), les deux composants contribuant de façon comparable et significative à cette amélioration du pronostic (14).

Sur le plan strictement rénal, la pente de décroissance du DFGe était améliorée de 1,16 mL/min/1,73 m² (IC 95 % 0,86-1,47) dans le groupe sémaglutide par rapport au groupe placebo (P < 0,001). La diminution du RACU à la semaine 104 par rapport aux valeurs de base a été plus importante de 32 % dans le groupe sémaglutide par rapport au groupe placebo (IC 95 % 25-38). D'autres effets favorables sur des critères de substitution ont été observés

sous sémaglutide, avec des réductions significativement plus importantes du taux d'HbA_{1c} (- 0,81 %, IC 95 % 0,72-0,90), du poids corporel (- 4,10 kg, IC 95 % 3,65-4,56) et de la pression artérielle systolique (- 2,23 mm Hg, IC 95 % 1,13-3,33) par rapport au groupe placebo (13).

Enfin, sur le plan de la sécurité d'emploi, il y a eu moins d'effets secondaires sérieux sous sémaglutide *versus* placebo (49,6 % *versus* 53,8 %). Il faut noter, que contrairement à ce qui avait été observé dans SUSTAIN-6 (6, 9), aucune différence n'a été observée entre les deux bras de traitement en ce qui concerne les événements en relation avec une rétinopathie, ce qui est rassurant. Comme dans SUSTAIN-6, davantage de patients ont interrompu le médicament dans le groupe sémaglutide en comparaison au groupe placebo (13,2 % *versus* 11,9 %), principalement suite à des troubles digestifs en début de traitement (13).

L'essai FLOW démontre donc que le sémaglutide injectable à la dose de 1 mg/semaine améliore significativement le pronostic CV et rénal chez des patients particulièrement à risque avec DT2 et MRC, déjà traités de façon conventionnelle. Rappelons que dans cette population spécifique, les iSGLT2 avaient déjà démontré une remarquable efficacité (canagliflozine dans CREDENCE, dapagliflozine dans DAPA-CKD et empagliflozine dans EMPA-KIDNEY) (5), comme spécifiquement discuté pour la dernière étude dans un article de la revue (15)

ÉTUDES STEP-HFpEF

Les effets des ARGLP-1 sur le risque et l'évolution d'une insuffisance cardiaque ont été longtemps controversés, en particulier chez les patients présentant déjà cette complication (16). Par ailleurs, dans des comparaisons indirectes, les résultats étaient beaucoup moins positifs que ceux enregistrés avec les iSGLT2 (17). Les personnes avec obésité et/ou DT2 présentent un risque accru de développer une HFpEF. Cette forme est plus difficile à traiter et, jusqu'à présent, seules les gliflozines (18) et la finérénone (19, 20) ont montré une réduction du risque de décès CV ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Deux études ont été menées avec le sémaglutide chez des patients avec une HFpEF dans le cadre soit d'une obésité sans DT2 (STEP-HFpEF) (21), soit d'une obésité compliquée d'un DT2 (STEP-HFpEF DM) (22). Bien que ces études n'étaient pas suffisamment puissantes pour étudier les événements CV en tant que

tels et qu'elles ont principalement analysé les symptômes et l'aptitude physique, elles ont été publiées toutes les deux dans le New England Journal of Medicine. Les deux études ont utilisé le même protocole. La posologie du sémaglutide a été de 2,4 mg/semaine comparée au placebo avec un suivi de 52 semaines. Le critère de jugement primaire, outre les modifications de poids, était le changement par rapport à l'inclusion du «Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score» (KCCQ-CSS) qui évalue les symptômes liés à l'insuffisance cardiaque et les limitations de l'aptitude physique. Un critère secondaire confirmatoire pré-spécifié incluait les changements dans les distances réalisées lors d'un test de marche de 6 minutes. Un critère composite hiérarchisé a combiné les décès, les événements liés à l'insuffisance cardiaque, les changements dans le score du KCCQ-CSS et du test de marche de 6 minutes. Enfin, un changement dans le taux de la C-réactive protéine (CRP) a été également étudié.

Dans l'étude chez les patients avec obésité sans DT2 (n = 529), l'amélioration dans le groupe sémaglutide par rapport au placebo a été de 7,8 points (IC 95 % 4,8-10,9; P < 0,001) pour le score KCCQ-CSS, de 10,7 % (11,9-9,4; P < 0,001) pour la perte de poids, de 20,3 m (IC 95 % 8,6-32,1; P < 0,001) pour la distance de marche. En ce qui concerne le critère composite hiérarchisé, davantage de patients ont réussi à atteindre l'objectif sous sémaglutide *versus* placebo (ratio de réussite : 1,72; IC 95 % 1,37-2,15; P < 0,001). La diminution de la CRP a été de - 43,5 % sous sémaglutide et de - 7,3 % sous placebo (rapport d'efficacité 0,61; IC 95 % 0,51-0,72; P < 0,001). Deux fois moins d'événements sérieux ont été rapportés dans le groupe sémaglutide en comparaison au groupe placebo (21).

Chez les patients avec obésité avec DT2 (n = 616), des améliorations significatives ont également été observées pour le score KCCQ-CSS (7,3 points; IC 95 % 4,1-10,4; P < 0,001), la perte de poids (6,4 %, IC 95 % 7,6-5,2; P < 0,001) et la distance de marche (14,3 m, IC 95 % 3,7-24,9; P = 0,008). Ici aussi, davantage de patients ont réussi à atteindre le critère composite sous sémaglutide *versus* placebo (ratio du taux de réussite 1,58; IC 95 % 1,29-1,94; P < 0,001), avec également une baisse plus importante du taux de CRP (rapport d'efficacité *versus* placebo 0,67, IC 95 % 0,55-0,80; P < 0,001). Moins d'effets secondaires sérieux ont été rapportés dans le groupe sémaglutide que dans le groupe placebo (17,7 *versus* 28,8 %) (22).

En conclusion chez des patients avec obésité et une HFpEF, qu'ils soient avec ou sans DT2, le sémaglutide, à la dose de 2,4 mg/semaine, améliore significativement les symptômes et les limitations physiques liés à l'insuffisance cardiaque, sans doute en partie grâce à une perte de poids plus importante après une année de suivi. Comme les protocoles des deux études étaient en tous points semblables, une analyse «pooled» des résultats a été effectuée (**Tableau I**) (23). Pour le critère d'évaluation primaire, l'efficacité du sémaglutide a été consistante dans les différents sous-groupes, en particulier ceux définis par l'âge, le sexe, la race, l'IMC, la pression artérielle systolique, la fraction d'éjection du ventricule gauche et le taux de CRP. L'amélioration des différents paramètres d'évaluation a été observée dans toutes les classes de la NYHA («New York Heart Association»), mais avec des bénéfices plus marqués dans les classes les plus sévères (classes III et IV) (24).

Il reste maintenant à démontrer que ces bénéfices, pour la plupart assez subjectifs, se traduisent en termes de réduction des événements CV majeurs et de mortalité, comme cela a été démontré avec les iSGLT2 (5, 17, 18). Une méta-analyse, récemment publiée dans le Lancet, des études FLOW, STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM et SELECT (voir ci-dessous) chez des patients avec insuffisance cardiaque a montré que le sémaglutide réduit significativement le risque d'un critère composite combinant la mortalité CV et les événements témoins d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque (HR 0,69; IC 95 % 0,53-0,89; P = 0,0045) (la réduction de la mortalité CV n'atteignant cependant pas la signification statistique) (25).

ÉTUDE SELECT

Les personnes avec obésité présentent un risque accru de développer un DT2, mais aussi de d'être confrontés à des complications CV, indépendamment de la présence d'un DT2. Jusqu'à présent, aucune étude pharmacologique ciblant spécifiquement l'obésité n'a réussi à démontrer une réduction des événements CV, en particulier ceux liés à une MCVA (26).

SELECT est une étude contrôlée visant à démontrer la supériorité du sémaglutide injectable (à la posologie de 2,4 mg/semaine) *versus* un placebo chez un grand nombre de patients (total : 17.064) âgés d'au moins 45 ans avec un IMC d'au moins 27 kg/m² et une MCVA préexistante, mais, point important, sans DT2 (27). Le critère de jugement principal était le

même que dans SUSTAIN-6, à savoir un composite du premier événement de décès CV, d'IDM non mortel et d'AVC non mortel. Après un suivi moyen d'environ 40 mois, le critère primaire est survenu chez 569 des 8.803 patients (6,5 %) dans le groupe sémaglutide et chez 701 des 8.801 patients (8,0 %) dans le groupe placebo (HR 0,80; IC 95 % 0,72-0,90; P < 0,001). Les décès d'origine CV ont été moins fréquents dans la groupe sémaglutide que dans le groupe placebo, mais sans atteindre la signification statistique (2,5% *versus* 3,0%; HR 0,85; IC 95 % 0,71-1,01; P = 0,07). Le HR pour un critère composite d'insuffisance cardiaque a été de 0,82 (IC 95 % 0,71-0,96) et le HR pour les décès toutes causes a été de 0,81 (IC 95 % 0,71-0,93) en faveur du sémaglutide par rapport au placebo (pas d'analyse statistique en raison de la séquence hiérarchique préétablie). Deux fois plus de patients ont arrêté le traitement dans le groupe sémaglutide par rapport au groupe placebo, à nouveau essentiellement en raison de troubles digestifs (27).

Comme dans SUSTAIN-6 (6) et dans FLOW (13), un critère secondaire pré-spécifié rénal a été analysé. Il s'agissait d'un critère composite comprenant le décès d'origine rénale, l'initiation d'un traitement de remplacement rénal, un DFGe < 15 mL/min/1,73 m² ou chutant d'au moins 50 % de façon soutenue, ou l'apparition d'une albuminurie de stade 3 (RACU > 300 mg/g créatinine). Ce critère a été atteint moins souvent sous sémaglutide (1,8 %) que sous placebo (2,2 %) : HR 0,78; IC 95 % 0,63-0,96; P = 0,02. Le bénéfice en termes d'effet sur le DFGe a été observé quel que soit le DFGe initial (P < 0,001), mais a été surtout marqué chez les patients avec un DFGe à l'inclusion < 60 mL/min/1,73 m²: gain de 2,19 mL/min/1,73 m²; IC 95 % 1,00-3,38; P < 0,001) par rapport au placebo (28).

En conclusion, SELECT est la première étude contrôlée démontrant qu'un médicament ciblant le poids chez des patients avec obésité à haut risque CV améliore significativement le pronostic CV et rénal. Dans SELECT, la perte pondérale obtenue avec le sémaglutide à la posologie de 2,4 mg/semaine a été maintenue jusqu'à 208 semaines de suivi (en moyenne : - 10,2 % par rapport au poids initial) (29). Il reste à démontrer qu'elle a été la contribution exacte de cette perte de poids obtenue avec le sémaglutide sur le bénéfice CV et rénal. Une analyse de médiation présentée au dernier congrès de l'European Society of Cardiology suggère que la prise de poids ne contribue à l'amélioration que de façon modeste (moins de 20 %) (30). Il est bien admis que les ARGLP-1, en général (31),

et le sémaglutide (32), en particulier, exercent des effets favorables propres, notamment CV, indépendants de la perte pondérale et même de l'amélioration des facteurs de risque métabolique classiques.

PERSPECTIVES ET DÉFIS POUR L'AVENIR

MIEUX COMPRENDRE LES MÉCANISMES PROTECTEURS

Les protections d'organes démontrées résultent de mécanismes pléiotropes, non seulement l'amélioration du contrôle glycémique et la perte pondérale, mais aussi des effets vasculaires directs (réduction de l'inflammation de bas grade, du stress oxydant et de la dysfonction endothéliale) imputables au GLP-1 (31, 33). Ces mécanismes ont surtout été discutés pour la protection cardiovasculaire, mais, jusqu'à présent, peu pour la protection rénale. Les résultats positifs de l'essai FLOW, récemment publiés, vont certainement susciter de nouvelles recherches à ce sujet.

APPROVISIONNEMENT EN SÉMAGLUTIDE

Le sémaglutide est victime de son succès, suite, notamment, à une utilisation importante aux Etats-Unis pour le traitement de l'obésité. Il en résulte que les lignes de production de ce médicament sont saturées de telle sorte qu'il existe des ruptures d'approvisionnement (34). Pour continuer à fournir ce médicament aux patients avec un DT2 déjà traité par sémaglutide injectable, il a été demandé aux praticiens, provisoirement, de ne plus prescrire ce médicament à de nouveaux patients. Une alternative est de prescrire du sémaglutide oral (Rybelsus®) qui, lui, est disponible (35).

COMPÉTITION AVEC LE TIRZÉPATIDE

Le sémaglutide injectable va devoir faire face à la prochaine commercialisation du tirzépate, un co-agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP («glucose-dependent insulintropic polypeptide») (36). Cet agoniste double s'est révélé encore plus puissant que le sémaglutide injectable 1 mg/semaine en termes de réduction du taux d'HbA_{1c} et de perte de poids (37). Les études de protection d'organes avec le tirzépate sont en cours, en particulier une grande étude de protection CV en comparaison, non plus avec un placebo, mais bien avec un autre

ARGLP-1 pur, le dulaglutide (essai SURPASS-CVOT).

POSITIONNEMENT À LA PLACE OU AVEC LES iSGLT2

Une autre classe thérapeutique, les iSGLT2 (gliflozines), a également démontré une protection d'organes remarquable. Elle est même supérieure aux ARGLP-1 (y compris le sémaglutide) si l'on compare (comparaison indirecte en l'absence d'études «head-to-head») l'ampleur des effets protecteurs rapportés chez les patients avec atteinte rénale ou avec insuffisance cardiaque (5, 38). La dapagliflozine et l'empagliflozine peuvent d'ailleurs être prescrites, sous conditions, par les néphrologues et les médecins généralistes en cas d'IRC et les cardiologues, en cas d'insuffisance cardiaque démontrée, y compris chez des patients sans DT2. La place du sémaglutide injectable face aux iSGLT2 reste donc à préciser. Une combinaison peut cependant se révéler efficace grâce à des mécanismes d'action en partie complémentaires (34). Dans l'étude FLOW, la protection CV et rénale obtenue avec le sémaglutide était indépendante de la présence ou non d'un iSGLT2 à l'inclusion ou dans le décours de l'étude (13, 40). Cette association n'est cependant pas encore remboursée en Belgique dans une indication purement diabétologique (mais bien si la gliflozine a été prescrite dans une indication néphrologique ou cardiologique).

CONCLUSION

Le sémaglutide injectable a maintenant prouvé son efficacité en termes de protection CV et rénale dans différentes populations à risque : patients avec un DT2 et un haut risque CV (à la dose de 1 mg/semaine), patients avec un DT2 et une MRC (à la dose de 1 mg/semaine) ou patients avec une insuffisance cardiaque (HFpEF) (à la dose de 2,4 mg/semaine). À la dose de 2,4 mg/semaine, le sémaglutide a également démontré une amélioration du pronostic CV (et peut-être rénal, critère secondaire à confirmer) chez des patients obèses sans DT2 mais à haut risque CV. Par ailleurs, le profil de sécurité d'emploi a été rassurant, avec comme manifestations indésirables des troubles digestifs bien connus avec cette classe thérapeutique, apparaissant surtout en début de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;**65**:1925-66.
2. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements antihyperglycémiques dans le diabète de type 2 - 2023. *Med Mal Metab* 2023;**17**:664-93.
3. Scheen AJ. Le médicament du mois. Le sémaglutide, agoniste des récepteurs du GLP-1 en injection sous-cutanée hebdomadaire (Ozempic®). *Rev Med Liege* 2019;**74**:488-94.
4. Scheen AJ. Semaglutide: a promising new glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:236-8.
5. Scheen AJ, Lancellotti P, Delanaye P, et al. Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) : aux confins de la diabétologie, la cardiologie, la néphrologie et... la médecine générale. *Rev Med Liege* 2023;**78**:476-83.
6. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:1834-44.
7. Tuttle KR, Bain SC, Bosch-Traberg H, et al. Effects of once-weekly semaglutide on kidney disease outcomes by KDIGO risk category in the SUSTAIN 6 trial. *Kidney Int Rep* 2024;**9**:2006-15.
8. Kolkailah AA, Lingvay I, Dobrecky-Mery I, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on coronary artery disease outcomes in patients with type 2 diabetes with or at high risk for cardiovascular disease: Insights from the SUSTAIN-6 trial. *Diabetes Obes Metab* 2023;**25**:1117-20.
9. Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:889-97.
10. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**381**:841-51.
11. Mellbin LG, Bhatt DL, David JP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline HbA1c in diabetes: the SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials. *Eur Heart J* 2024;**45**:1371-4.
12. Li X, Song Y, Guo T, et al. Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on the renal protection in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2022;**48**:101366.
13. 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**:109-21.
14. Pratley RE, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on heart failure outcomes in diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *J Am Coll Cardiol* 2024; Aug 23:S0735-1097(24)08116-6.
15. Delanaye P, Scheen AJ. EMPA-KIDNEY : l'empagliflozine dans la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2023;**78**:24-8.
16. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab* 2017;**43**(Suppl1):2S13-9.
17. Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2021;**76**:248-55.
18. Ancion A, Nguyen Trung ML, Tridetti J, et al. Révolution thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2020;**75**:304-9.
19. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2024 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa2407107.
20. Philips JC, Radermecker RP, Scheen AJ. Actualités concernant la finérénone. *Rev Med Liege* 2024;**79**:sous presse
21. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023;**389**:1069-84.
22. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;**390**:1394-407.
23. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet* 2024;**403**:1635-48.
24. Schou M, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide and NYHA functional class in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: the STEP-HFpEF program. *J Am Coll Cardiol* 2024;**84**:247-57.
25. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet* 2024; Aug 29:S0140-6736(24)01643-X.
26. Scheen AJ, De Flines J, Paquot N. Médicaments anti-obésité : des déceptions aux espoirs. *Rev Med Liege* 2023;**78**:147-52.
27. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;**389**:2221-32.
28. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med* 2024;**30**:2058-66.
29. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med* 2024;**30**:2049-57.
30. Kahn S. Exploratory mediation analysis of the effect of semaglutide on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity in the SELECT randomised trial. Lecture at the Congress of the European Society of Cardiology, London, August 31, 2024. Available from: <https://esc365.escardio.org/presentation/286019>
31. Drucker DJ. The benefits of GLP-1 drugs beyond obesity. *Science* 2024;**385**:258-60.
32. Korda M. Semaglutide improves cardiovascular health independently of weight loss. *Nature Cardiovasc Res* 2024;**3**:615.
33. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol* 2023;**20**:463-74.
34. Goncette V, Radermecker R. Médicaments indisponibles : une fatalité ? *Rev Med Liege* 2024;**79**:23-8.
35. Paquot N. Le sémaglutide oral, premier agoniste des récepteurs du GLP-1 administré par voie orale (Rybelsus®). *Rev Med Liege* 2021;**76**:896-903.
36. Scheen AJ. 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.
37. Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, et al. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2024;**67**:1206-22.
38. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:205.
39. Scheen AJ. GLP-1 RA and SGLT2i in type 2 diabetes: pleiotropic cardiometabolic effects and add-on value of a combined therapy. *Drugs* 2024; in press.
40. Mann JFE, Rossing P, Bakris G, et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med* 2024; Jun 24. doi: 10.1038/s41591-024-03133-0.

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