

Dans l'actualité - 24 novembre 2023

- [Les précédents textes](#)

Sémaglutide et prévention cardiovasculaire dite secondaire en cas de surpoids ou d'obésité

Diminution de 1,5 % de la fréquence des accidents cardiovasculaires, sans baisse démontrée de la mortalité

- **Un essai clinique randomisé a comparé, en double aveugle, l'injection de 2,4 mg de *sémaglutide* par voie sous-cutanée chaque semaine versus celle d'un placebo, chez environ 17 600 patients âgés de 45 ans ou plus, non diabétiques, atteints d'une maladie cardiovasculaire (antécédent d'infarctus du myocarde le plus souvent) et en situation de surpoids ou d'obésité. Des résultats ont été publiés mi-novembre 2023.**
- **Après un suivi de 3,3 ans en moyenne, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou une mort d'origine cardiovasculaire ont été rapportés chez 6,5 % des patients du groupe *sémaglutide*, versus 8 % du groupe placebo ($p < 0,001$), sans baisse démontrée de la mortalité. Les effets indésirables du *sémaglutide* ont été fréquents, notamment digestifs, et souvent gênants au point de motiver un arrêt du traitement (chez environ 17 % des patients versus 8 %) ou d'utiliser une dose plus faible que prévu (chez environ 25 % des patients qui ont reçu le *sémaglutide* pendant tout l'essai).**

Fin novembre 2023, deux agonistes du GLP-1 injectables sont autorisés dans l'Union européenne pour réduire le poids chez des personnes en surpoids et ayant au moins une comorbidité liée à l'excès de poids, ou chez des personnes en situation d'obésité : le *liraglutide* (Saxenda[®]) et le *sémaglutide* (Wegovy[®]) (1). Leurs effets indésirables sont fréquents et parfois graves : nausées, vomissements, diarrhées, constipations, obstructions intestinales ; lithiases biliaires ; pancréatites ; etc. Des cancers du pancréas et de la thyroïde ont été rapportés. Des cas de dépression, d'idées suicidaires ou de gestes suicidaires ont motivé l'ouverture d'une enquête à ce sujet par le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) début juillet 2023 (lire [ICI](#)). L'évaluation du *liraglutide* a montré une réduction du poids, sans preuve d'un intérêt en prévention des complications cliniques de l'excès de poids (1).

En 2022, quand le *sémaglutide* a été autorisé chez les personnes en situation de surpoids ou d'obésité, son évaluation suggérait une perte de poids plus marquée qu'avec le *liraglutide*. Un essai clinique en prévention des complications cardiovasculaires, dit Select, était alors en cours (1). Il était mené chez des patients âgés de 45 ans ou plus, avec un indice de masse corporelle (IMC) de 27 kg/m² ou plus, non diabétiques, et ayant soit une artériopathie périphérique, soit un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) datant d'au moins 2 mois (1,2).

Des résultats de cet essai ont été publiés dans une revue médicale en novembre 2023, sur fond de pénurie de *sémaglutide* (3à5). En voici les principaux éléments.

Un essai surtout chez des patients ayant déjà eu un infarctus ou un AVC. Cet essai randomisé a comparé, en double aveugle, l'injection sous-cutanée une fois par semaine de 2,4 mg de *sémaglutide* versus celle d'un placebo. Cette dose hebdomadaire est celle déjà autorisée dans l'obésité. Elle devait être atteinte progressivement, par paliers de 4 semaines chacun : 0,24 mg par semaine ; puis 0,5 mg ; puis 1,0 mg ; puis 1,7 mg ; et enfin 2,4 mg (3). En cas d'effets indésirables trop gênants, les patients recevaient une dose d'un palier inférieur.

17 604 patients, dont 72 % d'hommes, ont été inclus. En moyenne, leur âge était de 62 ans, leur poids de 97 kg et leur IMC de 33 kg/m². 71 % étaient en situation d'obésité (IMC de 30 kg/m² ou plus). Environ 76 % avaient eu un infarctus du myocarde, 23 % un AVC et 9 % étaient atteints d'artériopathie périphérique. 82 % étaient atteints d'insuffisance coronarienne, et 24 % d'insuffisance cardiaque chronique (3).

Les critères de non-inclusion étaient principalement un diabète, un événement cardiovasculaire dans les 60 jours précédents, une insuffisance cardiaque symptomatique même au repos (stade IV de la classe fonctionnelle de la New York Heart Association, NYHA), une insuffisance rénale dite terminale, un antécédent de pancréatite aiguë dans les 6 mois précédents ou de pancréatite chronique, un cancer survenu dans les 5 ans précédents, un trouble psychique majeur risquant de compromettre la participation à l'essai (3,6).

La durée moyenne de suivi a été de 3,3 ans (3). 27 % des patients du groupe *sémaglutide* ont arrêté le traitement avant la fin de l'essai, versus 24 % dans le groupe placebo. Parmi les patients du groupe *sémaglutide* n'ayant pas arrêté le traitement, environ 75 % ont atteint la dose de 2,4 mg par semaine, les autres étant restés à un palier inférieur du fait d'effets indésirables dose-dépendants (3).

Moins d'accidents cardiovasculaires, sans diminution démontrée de la mortalité. Selon le protocole de l'essai, le critère principal d'évaluation était un critère dit combiné prenant en compte la survenue du premier des trois événements cardiovasculaires suivants : mort d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC (2,3,6).

Un de ces événements a été recensé chez 6,5 % des patients du groupe *sémaglutide* versus 8,0 % dans le groupe placebo, la différence étant statistiquement significative ($p < 0,001$) (3).

Selon le protocole, le premier des critères secondaires d'évaluation était la mortalité cardiovasculaire. Elle a été d'environ 2,8 %, sans différence statistiquement significative entre les groupes (2,5 % versus 3 %, $p = 0,07$). La mortalité toutes causes confondues, un autre critère secondaire selon le protocole, a été d'environ 4,7 %, sans différence statistiquement significative entre les groupes selon le protocole (4,3 % versus 5,2 %) (3).

La perte moyenne de poids a été d'environ 9 % du poids initial dans le groupe *sémaglutide* versus environ 1 % dans le groupe placebo. Cette perte de poids a été observée au cours des 9 premiers mois, puis le poids moyen est resté stable durant le reste de l'essai (3).

Arrêts de traitement pour événements indésirables : environ 17 % avec le *sémaglutide* versus 8 % avec le placebo. Environ 17 % des patients du groupe *sémaglutide* ont arrêté définitivement le traitement pendant l'essai du fait d'un événement indésirable, versus 8 % dans le groupe placebo (3). Ces arrêts ont été principalement motivés par des troubles digestifs (10 % versus 2 %) ou biliaires (2,8 % versus 2,3 %). Un trouble psychique a été en cause dans 0,4 % des cas versus 0,3 % ; la publication ne détaille pas le nombre d'idées ou gestes suicidaires recensés (3,7).

La publication n'apporte pas d'information nouvelle concernant le profil d'effets indésirables du *sémaglutide*. Cependant, elle est laconique au

sujet de la fréquence des troubles psychiques, et la durée de suivi trop courte pour évaluer le risque de cancers, notamment de la thyroïde.

En somme. Cet essai a été mené en situation de prévention cardiovasculaire chez des adultes ayant des antécédents cardiovasculaires (prévention dite secondaire), pour la plupart coronariens, et tous en surpoids ou en situation d'obésité, mais non diabétiques. Selon une publication dans une revue médicale, après un suivi moyen d'environ 3,3 ans, le risque d'accident cardiovasculaire a été moindre dans le groupe sémaglutide injectable que dans le groupe placebo : 6,5 % versus 8 %. Mais sans baisse démontrée de la mortalité, et au prix d'effets indésirables fréquents, et souvent gênants au point de motiver un arrêt du traitement (chez environ 17 % des patients du groupe *sémaglutide* versus 8 %) ou d'administrer une dose plus faible que prévu (chez environ 25 % des patients qui ont reçu le *sémaglutide* pendant tous l'essai). Ces données vont dans le même sens que celles de l'essai dit Sustain-6, ayant évalué le *sémaglutide* (à raison de 0,5 mg ou 1 mg une fois par semaine) chez des patients diabétiques à risque élevé d'accident cardiovasculaire, âgés en moyenne de 65 ans, à savoir : moins d'accidents cardiovasculaires, mais pas de baisse démontrée de la mortalité, par rapport à un placebo (8).

Fin 2023, on ne dispose pas encore de rapport détaillé de l'Agence européenne du médicament (EMA) concernant l'essai "Select". Les agences ont accès à bien plus de données que celles présentées dans les revues médicales, et leurs rapports publics d'évaluation sont en général plus complets que les articles de ces revues. Ces données (ainsi que, par la suite, les données de pharmacovigilance) seront utiles pour mieux cerner la balance bénéfices-risques du *sémaglutide* en prévention cardiovasculaire chez des personnes en situation de surpoids ou d'obésité.

À lire ou relire dans l'Application Prescrire

- ["Incrétinomimétique agoniste GLP-1"](#)

©Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction ["Sémaglutide \(Wegovy®\) et excès de poids. Fin 2022, pas d'efficacité démontrée sur les complications cliniques"](#) Rev Prescrire 2022 ; **42** (469) : 811-813.
- 2- "Semaglutide effects on heart disease and stroke in patients with overweight or obesity (Select), NCT03574597". Site internet clinicaltrials.gov consulté le 24 octobre 2023.
- 3- Lincoff AM et coll. "Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes" *N Engl J Med* 11 novembre 2023 : 12 pages + supplementary appendix : 48 pages + protocol : 251 pages.
- 4- APM "Obésité avec maladie cardiovasculaire : réduction de 20% du risque d'événement cardiovasculaire majeur sous sémaglutide" 8 août 2023 : 1 page.
- 5- APM "Novo Nordisk débourse 1 milliard pour étoffer son portefeuille dans l'obésité" 10 août 2023 : 3 pages.
- 6- Ryan DH et coll. "Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (Select) rationale and design" *Am Heart J* 2020 ; **229** : 61-69 + supplementary materials 2 pages.
- 7- Prescrire Rédaction ["Agonistes du GLP-1 : dépressions, idées suicidaires, tentatives de suicides, suicides ?"](#) 22 novembre 2023.
- 8- Prescrire Rédaction ["Diabète de type 2, quand la metformine ne suffit pas. Si on ajoute un médicament : en général, liraglutide, dulaglutide ou sémaglutide en premier choix"](#) Rev Prescrire 2023 ; **43** (478) : 595-605.