

Le sémaglutide oral entraîne-t-il une perte de poids chez l'adulte en surpoids ou obèse ?

Référence

Knop FK, Aroda VR, do Vale RD; et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;402:705-19. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6

Analyse de

Nena Van Hemelryck, diétiste
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez les adultes obèses ou en surpoids, quel effet le sémaglutide oral associé à des interventions sur le mode de vie a-t-il sur la perte de poids, par comparaison avec un placebo ?

Contexte

Le sémaglutide, un analogue du glucagon-like peptide-1 (a-GLP-1) également utilisé dans le traitement du diabète de type 2, a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 2022 comme traitement de l'obésité (BMI ≥ 30) et du surpoids (BMI ≥ 27) avec une ou plusieurs comorbidités liées au poids (1,2). Dans Minerva, nous avons discuté des résultats d'une RCT contrôlée par placebo, de bonne qualité méthodologique, montrant que l'administration sous-cutanée de 2,4 mg de sémaglutide par semaine en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique entraînait une perte de poids significative d'environ 12% après 68 semaines de traitement chez des adultes souffrant d'obésité ou de surpoids avec comorbidités liées au poids et ne présentant pas de diabète sucré. Nous indiquions qu'avant d'introduire pleinement le médicament dans la pratique quotidienne, il fallait en savoir plus concernant le maintien de la perte de poids, la nécessité d'un traitement d'entretien, l'impact sur la comorbidité et sur la mortalité et les effets indésirables à long terme (3,4). Un effet similaire a été observé chez les adolescents, mais, là aussi, on se demandait quel était l'effet après un an, et des questions se posaient sur la grande variabilité des réponses individuelles et sur l'absence d'un rapport risque-bénéfice clairement évaluable. Il a donc été recommandé, chez les adolescents, de réserver l'utilisation du sémaglutide dans le cadre de groupes multidisciplinaires structurés et expérimentés (5,6). Une nouvelle étude a examiné l'impact et les effets indésirables d'une forme plus accessible de sémaglutide administrée par voie orale (7).

Résumé

Population étudiée

- recrutement de participants dans 50 centres ambulatoires de 9 pays d'Asie de l'Est, d'Europe et d'Amérique du Nord
- critères d'inclusion : hommes ou femmes, âgés de plus de 18 ans (≥ 20 ans pour les participants japonais) avec un BMI ≥ 30 kg/m² ou un BMI ≥ 27 avec une ou plusieurs complications ou comorbidités liées au poids (hypertension artérielle, dyslipidémie, syndrome d'apnée obstructive du sommeil, maladie cardiovasculaire) et déclarant au moins une tentative de perte de poids par un régime
- critères d'exclusion : changement de poids autodéclaré de plus de 5 kg au cours des 90 derniers jours ; chirurgie bariatrique réalisée ou prévue ; HbA1c $\geq 6,5\%$; antécédents de diabète de type 1 ou de type 2
- finalement inclusion de 667 adultes, dont 73% de femmes, 74% de Blancs, âgés en moyenne de 50 ans (ET : 13 ans) ; BMI moyen de 37,5 kg/m² (ET : 6,5 kg/m²) ; poids moyen de 105,4 kg (ET : 22,2 kg) ; tour de taille moyen de 113,6 cm (ET : 14,6 cm).

Protocole de l'étude

Étude randomisée contrôlée menée en triple aveugle avec deux groupes d'étude :

- sémaglutide oral 50 mg (n = 334) : la dose a commencé à 3 mg par jour et a été augmentée toutes les 4 semaines (en fonction de la tolérance) à 7 mg, 14 mg, 25 mg et 50 mg par jour ; lorsque les

participants ne toléraient pas la dose de 50 mg par jour, ils étaient autorisés à prendre une dose plus faible (à condition d'avoir essayé au moins encore une fois la dose la plus élevée) ; le médicament devait être pris avec un verre d'eau au moins 30 minutes avant le petit déjeuner

- placebo (n = 333) : comprimés de même aspect
- tous les participants ont reçu des conseils diététiques (500 kcal de moins par jour par rapport à la consommation totale d'énergie au moment de la randomisation) et des conseils en matière d'exercice physique (150 minutes par semaine) de la part d'un diététicien ou d'un prestataire de soins de santé ayant reçu une formation similaire ; en outre, tous les participants ont été encouragés à enregistrer leurs apports alimentaires et leurs exercices physiques via une application
- après 68 semaines, le traitement a été arrêté, et les participants ont continué à être suivis pendant 7 semaines supplémentaires.

Mesure des résultats

- principaux critères de jugement :
 - variation du poids corporel, exprimée en pourcentage, après 68 semaines par rapport à la valeur en début d'étude
 - nombre de participants ayant perdu au moins 5% de leur poids après 68 semaines par rapport à la valeur en début d'étude
- critères de jugement secondaires :
 - nombre de participants ayant perdu au moins 10%, 15% et 20% de leur poids après 68 semaines par rapport à la valeur en début d'étude
 - variation du fonctionnement physique rapporté par le patient après 68 semaines par rapport à la valeur en début d'étude, mesurée à l'aide du questionnaire **IWQOL-Lite-CT** concernant l'impact sur la qualité de vie (*Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version*) et du score **SF-36v2** (*Short Form 36v2 Health Survey acute version*)
 - effets indésirables, effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du médicament, effets indésirables graves jusqu'à 75 semaines
- analyse en intention de traiter avec imputation des données manquantes.

Résultats

- après 68 semaines, 86% des patients prenaient toujours le sémaglutide (80% d'entre eux prenaient une dose de 50 mg), et 78% prenaient toujours le placebo
- résultats des critères de jugement primaires :
 - après 68 semaines, le poids avait diminué en moyenne de 15,1% (ET : 0,5%) dans le groupe sémaglutide contre 2,4% (ET : 0,5%) dans le groupe placebo : différence estimée de -12,7% avec IC à 95% de -14,2 à -11,3 ; p < 0,0001
 - après 68 semaines, 269 participants sur 317 (85%) dans le groupe sémaglutide contre 76 participants sur 295 (26%) dans le groupe placebo ont atteint une perte de poids d'au moins 5% : OR de 12,6 avec IC à 95% de 8,5 à 18,7 ; p < 0,0001
- résultats des critères de jugement secondaires :
 - dans le groupe sémaglutide par rapport au groupe placebo, un nombre statistiquement plus élevé de participants a atteint une perte de poids d'au moins 10%, 15% et 20% après 68 semaines, et le groupe sémaglutide a obtenu des résultats statistiquement meilleurs en ce qui concerne le fonctionnement physique (*voir tableau 1*)
 - après 75 semaines, un plus grand nombre d'effets indésirables a été observé dans le groupe sémaglutide que dans le groupe placebo. Les principaux effets indésirables étaient des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements, diarrhée et constipation, diminution de l'appétit, dyspepsie, qui ont également entraîné l'arrêt du traitement plus fréquemment dans le groupe intervention ; il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les effets indésirables graves.

Tableau 1. Résultats des critères de jugement secondaires pour le groupe sémaglutide par comparaison avec le placebo après 68 semaines.

	Sémaglutide 50 mg per os (n = 334)	Placebo (n = 333)	OR ou différence estimée (IC à 95%)	Valeur de p
Participants avec perte de poids ≥ 10%	220/317 (69%)	35/295 (12%)	OR de 14,7 (9,6 à 22,6)	p < 0,0001
Participants avec perte de poids ≥ 15%	170/317 (54%)	17/295 (6%)	OR de 17,9 (10,4 à 30,7)	p < 0,0001
Participants avec perte de poids ≥ 20%	107/317 (34%)	8/295 (3%)	OR de 18,5 (8,8 à 38,9)	p < 0,0001
Variation du score IWQOL-Lite-CT (points)	14,7 (1,1) ; n = 309	4,2 (1,1) ; n = 281	Différence estimée 10,5 (7,5 à 13,6)	p < 0,0001
Variation du score SF-36v2 (points)	2,5 (0,3) ; n = 309	0,2 (0,3) ; n = 281	Différence estimée 2,3 (1,4 à 3,2)	p < 0,0001

Tableau 2. Effets indésirables dans le groupe sémaglutide par comparaison avec le placebo après 75 semaines.

	Sémaglutide 50 mg per os (n = 334)			Placebo (n = 333)		
	N	Nombre d'événements	Taux d'événements *	N	Nombre d'événements	Taux d'événements
Nombre total d'effets indésirables	307/334 (92%)	2500	561,3	285/333 (86%)	1577	366,7
Effets indésirables graves	32/334 (10%)	44	9,9	29/333 (9%)	48	11,2
Effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement	19/334 (6%)	27	6,1	12/333 (4%)	17	4,0
Événements entraînant le décès	0	-	-	0	-	-

* taux d'événements = nombre d'événements par 100 années-patients

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez des adultes en surpoids ou obèses sans diabète de type 2, l'administration orale quotidienne de 50 mg de sémaglutide, par comparaison avec un placebo, a entraîné une perte de poids plus importante et cliniquement pertinente.

Financement de l'étude

Novo Nordisk, le bailleur de fonds, a conçu l'étude, supervisé sa conduite et les sites d'étude, recueilli et analysé les données et assumé le rôle de comité de surveillance indépendant (comme convenu avec les autorités de régulation, étant donné le profil de sécurité bien décrit du sémaglutide) ; les investigateurs étaient responsables des décisions médicales liées à l'étude et de la collecte des données ; cet article a été rédigé et révisé sous la direction des auteurs, qui étaient responsables de toutes les décisions concernant la publication ; le bailleur de fonds a pris en charge la rédaction médicale et le soutien éditorial.

Conflits d'intérêt des auteurs

Plusieurs auteurs ont fourni des conseils rémunérés, ont reçu des fonds de recherche et des honoraires pour des conférences et ont participé à des symposiums aux frais de plusieurs sociétés pharmaceutiques, dont Novo Nordisk, le bailleur de fonds de l'étude ; l'auteur principal est actionnaire d'une clinique

d'amaigrissement et détenteur d'un brevet pour des analogues du peptide GIP (un autre médicament contre l'obésité et le diabète de type 2) (Université de Copenhague ; brevet EP3189072B1, Office européen des brevets) ; trois auteurs ont été financés par Novo Nordisk en tant que rédacteurs médicaux ; trois auteurs sont employés de Novo Nordisk, et deux auteurs sont actionnaires de Novo Nordisk.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette étude randomisée contrôlée (RCT) a été menée correctement sur le plan méthodologique. Les participants ont été randomisés en blocs de 4 selon un rapport de 1 sur 1 à l'aide d'un système de réponse interactif sur le Web. L'étude a été menée en triple aveugle en utilisant des comprimés de placebo ayant le même aspect que les comprimés de sémaglutide. L'analyse des données a été effectuée en aveugle de l'attribution du traitement. Il n'y avait pas de différence dans les caractéristiques des patients entre les deux groupes après la randomisation.

La taille de l'échantillon a été calculée à 660 participants (330 par groupe) pour démontrer avec une puissance de 99% la supériorité du sémaglutide par rapport au placebo pour les deux principaux critères de jugement. Afin d'éviter l'arrêt du traitement pendant la période de 68 semaines, le protocole prévoyait que les participants soient autorisés à prendre une dose inférieure à 50 mg de sémaglutide en cas d'intolérance. Parmi les participants inclus, 82% prenaient les médicaments prescrits à la semaine 68 de l'étude : 86% dans le groupe intervention, et 78% dans le groupe témoin. L'arrêt du médicament dans le groupe intervention était principalement dû à des effets indésirables, tandis que, dans le groupe placebo, il était plus souvent dû à d'autres problèmes, tels que des erreurs dans le protocole. Sur ces 287 participants qui prenaient le sémaglutide à la semaine 68, 229 (79,8%) prenaient une dose complète de 50 mg/jour. Par rapport au groupe d'étude initial de 334 participants, cela signifie que seulement 68,5% des participants du groupe intervention prenaient la dose prescrite de 50 mg/jour à la semaine 68. Il est également frappant de constater que seul un participant du groupe sémaglutide a eu recours à un traitement hypocalorique supplémentaire, contre 17 dans le groupe placebo. La dose plus faible de sémaglutide et le traitement supplémentaire visant à réduire le poids dans le groupe placebo ont pu entraîner une dilution de l'effet. En plus d'une analyse en intention de traiter avec imputation des données manquantes, les chercheurs ont donc également effectué une analyse per protocole qui ne prenait en compte que les données de la période allant de la première prise du médicament jusqu'à trois jours après la dernière prise ou jusqu'à l'instauration d'un traitement hypocalorique supplémentaire. Pour les deux critères d'évaluation principaux, l'effet s'est avéré plus important dans l'analyse per protocole, à savoir une perte de poids de -15 kg (IC à 95% de -17,1 à -14,2) et un OR de 55,2 (IC à 95% de 33,0 à 92,4) pour atteindre une perte de poids de 5% avec le sémaglutide par rapport au placebo. Pour l'analyse des effets indésirables, les chercheurs n'ont utilisé que les données des patients qui ont effectivement reçu une première dose du traitement prescrit, mais comme dans la pratique tous les patients randomisés ont reçu une première dose telle que prescrite, cela ne pose pas de problème pour la validité de l'étude. En outre, 94% des participants ont pu être suivis jusqu'à 75 semaines.

Évaluation des résultats

La perte de poids supplémentaire moyenne d'environ 13% après 68 semaines de sémaglutide par rapport au placebo correspond à peu près au résultat obtenu avec le sémaglutide administré par voie sous-cutanée (1x/semaine) dans le même groupe cible (3-4). Il en va de même pour le nombre de participants dont le poids a diminué d'au moins 5%. Une perte de poids de 5% est considérée comme un objectif cliniquement pertinent dans le traitement médicamenteux de l'obésité et du surpoids (8). Cependant, dans cette étude, une perte de poids de 10% et 15% a également été atteinte par respectivement 69% et 54% du groupe ayant reçu le sémaglutide par voie orale, contre respectivement 12% et 6% du groupe témoin. De plus, 34% des patients du groupe sémaglutide ont enregistré une perte de poids d'au moins 20% (contre 3% dans le groupe témoin). Néanmoins, la perte de poids supplémentaire obtenue avec le sémaglutide oral par rapport au placebo est associée à un plus grand nombre d'effets indésirables, principalement des effets gastro-intestinaux. Ces résultats sont également cohérents avec ceux d'études antérieures (3-6). Le nombre étonnamment élevé d'effets indésirables dans le groupe témoin peut s'expliquer en partie par l'enregistrement des infections covid-19, qui se sont produites chez un peu plus d'un tiers des participants des deux groupes au cours de la période d'étude. Des tumeurs ont été découvertes plus fréquemment dans le groupe sémaglutide que dans le groupe placebo (9% contre 5%). Il s'agissait principalement de tumeurs bénignes, et il pourrait s'agir de découvertes fortuites, mais cette différence indique tout de même la nécessité d'une recherche visant à

déterminer la sécurité à long terme de ce médicament. Par le passé, des effets rares mais indésirables ont également été décrits lors de l'utilisation du sémaglutide administré par voie sous-cutanée (9,10), ce qui incite à la prudence. La généralisation des résultats de l'étude OASIS 1 peut être limitée étant donné le petit nombre de participants (n = 667) et les nombreux critères d'exclusion, notamment une variation de poids de plus de 5 kg au cours des 90 derniers jours, une intervention chirurgicale antérieure ou prévue pour perdre du poids, un taux d'HbA1c de 6,5% ou plus et des antécédents de diabète de type 1 ou de type 2. De plus, seulement 54 des 667 participants avaient un BMI compris entre 27 et 30, ce qui ne permet pas d'extrapoler les résultats à l'ensemble des personnes en surpoids. Cependant, les effets à long terme du sémaglutide oral restent une inconnue redoutée. En effet, dans l'étude STEP-4, il a été constaté qu'après l'arrêt du sémaglutide sous-cutané, le poids reprenait de manière significative malgré la poursuite des interventions en matière de régime et d'exercice physique (11).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Les guides de pratique clinique européens recommandent que les patients obèses ou en surpoids s'engagent d'abord dans des interventions sur le mode de vie. Si les résultats ne sont pas suffisants, une intervention pharmacothérapeutique peut être mise en place chez les patients ayant un BMI ≥ 30 kg/m² ou un BMI ≥ 27 kg/m² et présentant des pathologies liées à l'obésité (hypertension artérielle, diabète de type 2, apnée du sommeil, etc.) (12-15). Il est à noter qu'en Belgique, le sémaglutide, sous sa forme orale ou sous-cutanée, n'est remboursé que pour les personnes atteintes de diabète de type 2.

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée contrôlée (RCT) menée en triple aveugle, de bonne qualité méthodologique, montre que l'utilisation de sémaglutide à raison de 50 mg per os une fois par jour chez l'adulte en surpoids ou obèse sans diabète de type 2 entraîne une perte de poids plus importante, et ce de manière significative, qu'un placebo, après 68 semaines de traitement. On ne connaît pas bien les effets à long terme, tant en ce qui concerne le maintien de la perte de poids que la sécurité d'emploi du médicament.

Références voir site web