

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Sémaglutide, un analogue du GLP-1 : nouvelle approche pour la prise en charge de l'obésité

Rédigé par Hadara Oumayma
Sous la supervision du Professeur Jean-Paul Thissen
2022-2023
Master 2 en sciences pharmaceutiques finalité spécialisée

Remerciements

J'aimerais dans un premier temps adresser toute ma reconnaissance à mon promoteur, le professeur Jean-Paul Thissen, pour son accompagnement tout au long de la rédaction de ce mémoire, les multiples relectures mais surtout pour sa disponibilité et ses précieux conseils qui m'ont permis d'établir le fil conducteur de ce travail.

Aussi, mes remerciements vont naturellement à mes professeurs pour l'enseignement de qualité dont j'ai pu bénéficier à l'Université Catholique de Louvain.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à ma famille et mes amies pour leur soutien indéfectible durant ces longues années d'étude mais également pour leur relecture de mon travail.

Finalement, je dédie ce mémoire à mes parents sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Votre fierté est de loin ma plus grande récompense.

1. Liste des abréviations

AFMPS	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AGRP	Agouti-related peptide (peptide apparenté à l'agouti)
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ATP	Adénosine triphosphate
CART	Cocaine- amphetamine- regulated transcript
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EMA	Agence Européenne des Médicaments
EPN	Endopeptidase neutre
Essai SELECT	Effets du sémaglutide sur les facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients obèses ou en surpoids
GIP	Glucose-dependent insulintropic peptide (peptide insulino-trope dépendant du glucose)
GLP-1	Glucagon like peptide 1 (peptide apparenté au glucagon-1)
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
NPY	Neuropeptide Y
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAS	Pression artérielle systolique
POMC	Pro-opiomélanocortine
SF-36	Short Form health survey-36
SGLT-2	Sodium/glucose cotransporteur
STEP	Semaglutide Treatment Effect in People with obesity

TABLEAU 1 : Liste des abréviations

Table des matières

1. Liste des abréviations	3
2. Introduction	6
2.1 Obésité	6
2.1.1 Généralités	6
2.1.2 Physiopathologie.....	6
2.1.3 Diagnostic - Symptômes	8
2.1.4 Prise en charge.....	9
2.2 Les agonistes du récepteur au GLP-1.....	11
2.2.1 Généralités	11
2.2.2 Indications.....	11
2.2.3 Pharmacodynamie.....	12
2.2.4 Sémaglutide.....	13
2.2.5 Pharmacocinétique.....	14
2.2.6 Effets secondaires	15
3. Résultats.....	15
3.1 Sémaglutide versus Liraglutide.....	15
3.2 Programme STEP	19
3.2.1 STEP 1	20
3.2.2 STEP 2.....	23
3.2.3 STEP 3.....	26
3.2.4 STEP 4.....	29
3.2.5 STEP 5.....	33
3.2.6 Analyse critique des études STEP	35
4. Impact socio-économique	39
5. Discussion.....	40
6. Conclusion	42
7. Méthodologie.....	43
8. Références.....	44
Annexe : Questionnaire SF-36.....	47

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

2. Introduction

2.1 Obésité

2.1.1 Généralités

L'obésité se caractérise par une accumulation excessive de graisse nuisible à la santé. Elle est considérée comme une maladie depuis 1985 par la communauté scientifique et en 2013 comme une maladie chronique (Coulter et coll., 2018). En outre, elle constitue un enjeu de santé publique majeur de par le risque accru de développer des maladies cardiovasculaires, du diabète de type 2 ou encore une dyslipidémie. (Sculier, 2021)

La prévalence de l'obésité a augmenté à un tel point ces dernières années qu'elle est considérée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme étant une épidémie. En effet, le nombre de patients obèses est environ trois fois plus élevé qu'il y a quarante ans. En 2016, il a été recensé plus de 1,9 milliards d'adultes en surpoids dont 650 millions obèses sans compter les 2,8 millions de décès par an dus aux complications cardiovasculaires et métaboliques que l'obésité engendre.

Selon l'enquête de santé de 2018, 49 % de la population belge adulte serait en surpoids et 16% seraient obèses. (Sciensano, 2018) En termes de coût, 0,7 à 0,8% des dépenses annuelles en ce qui concerne les soins de santé sont dues à l'obésité et au surpoids selon une enquête de santé de 2013. (Sciensano, 2013)

La prévention et la prise en charge de l'obésité et du surpoids sont alors primordiales afin de limiter la mortalité liées aux maladies chroniques qu'elle peut engendrer, mais également l'altération de la qualité de vie et les dépenses en soins de santé. (Gorasso et coll., 2022)

2.1.2 Physiopathologie

L'origine de l'obésité relève principalement d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Au cours des dernières décennies, on assiste d'une part à une expansion de l'alimentation de type fast-food mais également des activités sédentaires qui ne facilitent pas les dépenses. C'est la raison pour laquelle une intervention sur le mode de vie est inévitable dans la prise en charge de l'obésité. Également, il a été prouvé que les facteurs épigénétiques

peuvent contribuer à la perturbation de cette balance énergétique. De plus, l'exposition à des perturbateurs endocriniens peut également intervenir dans le développement de cette pathologie. (Mahmoud, 2022)

Le système nerveux est aussi capable de contrôler la balance énergétique en impactant la prise alimentaire et les dépenses. Ainsi, un dysfonctionnement de la signalisation au niveau cérébral peut également favoriser l'obésité. (Boirie, 2009)

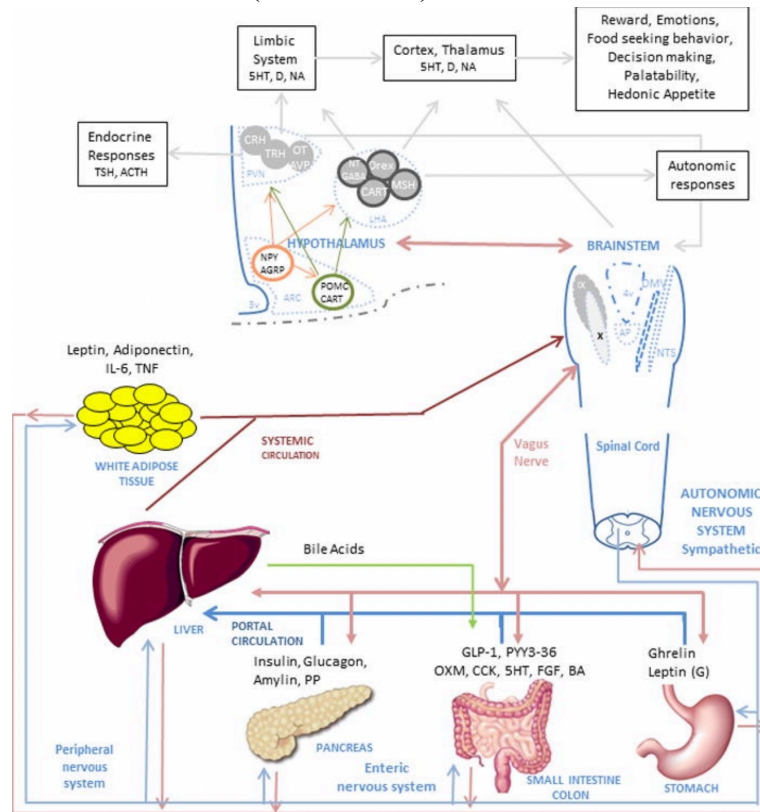


FIGURE 1 : Mécanisme de contrôle de l'apport alimentaire (Acosta et coll., 2014)

La digestion débute lorsque les nutriments pénètrent l'estomac et y induisent une dilatation mécanique. Cette dernière a pour conséquence la diminution de l'acyl-ghréline au profit de la désacyl-ghréline et la leptine par un signal envoyé via le nerf vague au tronc cérébral et à l'hypothalamus. Le passage des nutriments au niveau de l'intestin grêle et du colon permet la sécrétion d'hormones gastro-intestinales, d'acides biliaries et d'enzymes pancréatiques. Ces hormones gastro-intestinales ont une action paracrine et endocrine conduisant in fine à la sensation de satiété. Lors de leur passage dans la circulation, elles ont une action sur le tissu adipeux, le tronc cérébral et les noyaux de l'hypothalamus.

Dans l'hypothalamus, les neurones du noyau arqué régulent l'appétit via la voie NPY (neuropeptide Y)/AGRP (agouti-related peptide) et la satiété via la voie POMC (pro-

opiomélanocortine)/CART (cocaine and amphetamine regulated transcript). Ainsi, en période de jeûne, l'acyl-ghréline sécrétée par l'estomac permet l'activation des neurones du noyau arqué de l'hypothalamus ce qui active la voie NPY/AGRP. Celle-ci est en charge de stimuler le centre de l'appétit situé au niveau du cortex cérébral. La satiété, elle, est favorisée par la leptine, l'insuline, le glucagon, la cholécystokinine, le peptide YY, l'oxyntomoduline et le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Ces hormones sont libérées par le tissu adipeux, le pancréas et le système gastro-intestinal et permettent ainsi l'inhibition de la voie NPY/AGRP et l'activation de la voie POMC/ α -mélanocyte stimulation hormone (α MSH). (Acosta et coll., 2014)

Le mécanisme physiopathologique à l'origine des complications de l'obésité serait la pénétration des acides gras circulants au niveau de tissus comme le muscle. De plus, il y a une dérégulation des mitochondries au niveau du muscle squelettique ce qui entraînerait les complications métaboliques liées à l'obésité. D'autre part, le tissu adipeux est apte à libérer des adipokines entre autres des médiateurs de l'inflammation, de l'hypertension ou encore de l'athérosclérose. Parmi elles, l'adiponectine permet l'oxydation des acides gras dans le muscle squelettique ce qui s'oppose à la moindre capacité du muscle pour la bêta-oxydation. La qualité de l'échange entre le tissu adipeux et le muscle peut ainsi contribuer positivement ou négativement au fonctionnement mitochondrial. (Boirie, 2009)

2.1.3 Diagnostic - Symptômes

L'indice de masse corporelle (IMC) correspond à la mesure de référence pour caractériser l'obésité. C'est une mesure du poids par rapport à la taille, exprimée en kg/m^2 . Ainsi un IMC supérieur à 25 correspond à un surpoids et au-delà de 30, le patient est obèse selon la classification de l'OMS qui désigne 3 stades : l'obésité modérée lorsque l'IMC se situe entre 30 et 34.9, l'obésité sévère entre un IMC de 35 et 39.9 et enfin une obésité morbide quand l'IMC est supérieur à 40.

Toutefois, l'obésité étant une maladie multi causale, cette valeur n'est pas suffisante à elle seule pour objectiver la complexité de la pathologie. En effet, elle n'implique pas la proportion de masse grasse et maigre et elle ne permet également pas de distinguer la localisation de cette adiposité. Or, la distribution de cette masse grasse chez un individu obèse prédit la gravité des complications. Ainsi, un excès d'adiposité situé au niveau de l'abdomen se traduira par une obésité dite androïde ou abdominale. Les patients souffrant de cette obésité seront d'autant plus à risque de développer des complications cardiovasculaires et une insulino-résistance. A

l'opposé, l'obésité gynoïde se traduit, elle par une adiposité accrue au niveau de la partie inférieure du corps. Celle-ci est plus répandue chez les femmes et induit moins de complications. Par conséquent, on additionne souvent à l'IMC, la valeur du tour de taille ou encore le ratio taille/ tour de hanches qui sont prédictifs des risques cardiovasculaires et métaboliques. La pression artérielle, la glycémie ou encore le bilan lipidique sont également des variables que le médecin peut évaluer dans le cadre des complications liées à l'obésité. (Frühbeck et coll., 2019)

En ce qui concerne ces dernières, elles sont nombreuses. D'un point de vue métabolique, l'accumulation de graisse augmente la résistance périphérique à l'insuline ce qui peut entraîner un diabète de type 2. Ainsi, le risque de développer un diabète est triplé chez un patient obèse. Le risque cardiovasculaire est également majoré chez un patient obèse : l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral. Les troubles du profil lipidique associées au syndrome métabolique aggravent ce risque.

On peut également observer des troubles de la fonction respiratoires chez les individus obèses notamment des apnées du sommeil qui touchent un tiers des patients obèses. L'insuffisance veineuse et les arthralgies sont aussi des complications fréquentes. (Boirie, 2009)

2.1.4 Prise en charge

Comme dit précédemment, l'augmentation de la prévalence de l'obésité est principalement due à un changement du mode de vie. Les interventions hygiéno-diététiques constituent donc la base de la prise en charge de l'obésité. Ainsi, la pratique d'une activité physique d'intensité modérée d'une durée de minimum 2 heures et demi par semaine et un régime alimentaire s'avèrent indispensables même quand il s'agit de recourir à la chirurgie ou aux approches pharmacologiques. Toutefois, un changement du mode de vie seul s'avère souvent insuffisant pour maintenir une perte de poids durable et cliniquement significative. (Garvey et coll., 2022) En effet, les mécanismes de rétrocontrôle neuroendocriniens contribuent à la récupération progressive du poids perdu et ce en diminuant la dépense énergétique entre autres. (Sculier, 2021) ; (Bray et coll., 2016)

L'association à des traitements pharmacologiques permet dans certains cas d'obtenir une perte de poids cliniquement significative et de prévenir les complications. Cela concerne surtout les patients chez qui une perte de poids d'au moins 5% du poids corporel n'a pas pu être atteinte et

quand l'IMC est supérieur à 27 en présence de comorbidités ou supérieur à 30. (Bray et coll., 2016). Néanmoins, le prix des médicaments disponibles rend leur utilisation limitée dans la prise en charge. (Sculier, 2021) En outre, certains traitements ont été retirés du marché suite à leurs importants effets indésirables, notamment les dérivés de l'amphétamine qui augmentaient le risque d'hypertension pulmonaire, valvulopathies ou encore hémorragie cérébrale. Actuellement, en Belgique, trois traitements possèdent l'indication de la prise en charge de l'obésité. Il s'agit de l'orlistat, un inhibiteur des lipases pancréatiques, le liraglutide, un analogue du GLP-1 et enfin l'association naltrexone/bupropione. Néanmoins, le rapport bénéfice/risque pour ce dernier n'est pas favorable en raison de sa faible efficacité mais surtout de ses effets sur le système cardio-vasculaire qui sont inconnus à ce jour.

Outre les approches pharmacologiques, les techniques chirurgicales sont les plus efficaces pour une perte de poids durable. D'une part, il existe la dérivation gastrique ou également appelée « bypass » et d'autre part la gastrectomie longitudinale ou « sleeve ». La dérivation permet de réduire la capacité de l'estomac à un volume de 30 ml et une connexion directe à une anse du jéjunum. Ainsi, une perte de poids d'environ 75% de l'excès de poids peut être obtenue. Dans la gastrectomie longitudinale, l'estomac consiste en un tube ce qui permet une perte de poids inférieure à celle obtenue avec le bypass. Toutefois, elle reste couramment utilisée de par le moindre risque de complications et de carences.

Par ailleurs, les avantages de la chirurgie bariatrique ne se limitent pas à la perte de poids mais elle permet également d'augmenter la sensibilité à l'insuline et ce proportionnellement à la perte de poids. L'approche chirurgicale comporte cependant des risques de complication. Ainsi, au cours du premier mois post-chirurgie, le patient est à risque de thrombo-embolie et peut avoir des vomissements. Au long cours, le bypass peut provoquer un ulcère marginal, une sténose anastomotique ou encore une occlusion sur hernie interne. De plus, le risque de lithiase biliaire est majoré de par l'intensité et la vitesse de la perte de poids. Le patient peut également avoir des carences en nutriments tels que le fer, la vitamine B12 et les protéines entre autres. Il sera dès lors nécessaire de supplémenter ces patients. (Thissen, 2022)

D'un autre côté, certains traitements ont été suffisamment efficaces et tolérés que pour être indiqués pour la prise en charge de l'obésité, il s'agit notamment d'un agoniste du GLP-1 : le liraglutide initialement approuvé pour le traitement du diabète de type 2 à des doses allant jusqu'à 1,8 mg par jour en injection sous-cutanée. Il a depuis été autorisé pour la gestion du poids à une dose de 3 mg par jour. (O'Neil et coll., 2018)

2.2 Les agonistes du récepteur au GLP-1

2.2.1 Généralités

Une incrétine est une hormone qui grâce à sa liaison à un récepteur suite à l'ingestion d'aliments, va potentialiser la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Cette sécrétion d'insuline est dépendante du glucose. Ainsi, pour une même quantité de glucose, l'administration per os induira une augmentation plus prononcée des taux plasmatiques d'insuline que la voie intraveineuse. Le GLP-1 et le GIP (peptide insulino-trope dépendant du glucose) sont tous deux des incrétines.

Le GLP-1 est également capable de ralentir la vidange gastrique et d'inhiber la sécrétion de glucagon. Il est nommé ainsi car le gène du pro-glucagon code non seulement pour le glucagon mais également pour le GLP-1. Ainsi, le précurseur donnera le GLP-1 au niveau des cellules L de l'intestin grêle et le glucagon dans le pancréas. Le GLP-1 lui sera libéré suite à la prise alimentaire. En effet, le côté apical de ces cellules épithéliales est en contact direct avec les nutriments dans la lumière intestinale ce qui a pour conséquence la sécrétion de GLP-1.

Toutefois, le GLP-1 natif est dégradé en moins de deux minutes par la DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4), une sérine protéase, et est ensuite éliminé par le rein. (Baggio et Drucker, 2007). C'est la raison pour laquelle des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou analogues du GLP-1 capables de résister à la dégradation ainsi que des inhibiteurs de la DPP-4 (les gliptines) ont été développés dans le cadre du traitement du diabète de type 2. A ce jour, il existe cinq agonistes du récepteur au GLP-1 sur le marché : le liraglutide, l'exénatide, le lixisénatide, le dulaglutide et le sémaglutide. L'efficacité sur la perte de poids reste toutefois variable d'un agoniste à l'autre. (Galmiche et Déchelotte, 2022)

2.2.2 Indications

Comme dit précédemment, les agonistes du récepteur au GLP-1 ont initialement été approuvés pour le traitement du diabète de type 2. En effet, ils abaissent la glycémie tout en réduisant le poids (Baggio et Drucker, 2007).

Le sémaglutide est utilisé dans cette indication à la dose maximale de 1 mg par injection sous-cutanée hebdomadaire (Wilding et coll, 2021). En outre, le liraglutide est le seul agoniste du

récepteur au GLP-1 à être en plus indiqué pour la gestion de l'excès de poids en Belgique. Toutefois, le sémaglutide à une dose de 2,4 mg par injection hebdomadaire a récemment été approuvé en Europe pour la prise en charge de l'obésité chez les adultes avec un IMC de 30 ou un IMC de 27 avec au moins une complication relative au poids. Cette décision a été prise suite au programme d'études cliniques STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity) dont les résultats ont été favorables. (Garvey et coll, 2022)

2.2.3 Pharmacodynamie

Les agonistes du récepteur au GLP-1 se lient au récepteur au GLP-1 couplé à une protéine G et présent au niveau de la membrane des cellules β du pancréas. Ceci active l'adénylate cyclase qui produit de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), principal médiateur responsable de la sécrétion d'insuline via des mécanismes menant à :

- la dépolarisation de la membrane des cellules β induite par le blocage des canaux potassiques ATP-dépendants et voltage-dépendants,
- l'augmentation de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire,
- la production accrue d'adénosine triphosphate (ATP) au sein de la mitochondrie ce qui favorise d'autant plus la dépolarisation
- et enfin une action directe sur la libération des vésicules de stockage d'insuline.

La perte de poids induite par les agonistes du récepteur GLP-1 fait non seulement appel à un mécanisme périphérique mais également central. En effet, le GLP-1 exerce une action sur le système de récompense mésolimbique, le tronc cérébral et l'hypothalamus. Pour ce faire, il passe à travers la barrière hémato-encéphalique à hauteur de l'area postrema et active la POMC ainsi que d'autres neurones hypothalamiques anorexigènes. L'effet périphérique repose sur son interaction avec les afférences vagales et spinales. (Acosta, 2014); (Coulter, 2018); (Baggio, 2007)

2.2.4 Sémaglutide

Le sémaglutide possède une structure similaire au GLP-1 natif à 94%. En effet, la courte demi-vie de ce dernier a justifié certaines modifications structurales présentées ci-contre. (Kalra et Sahay, 2020)

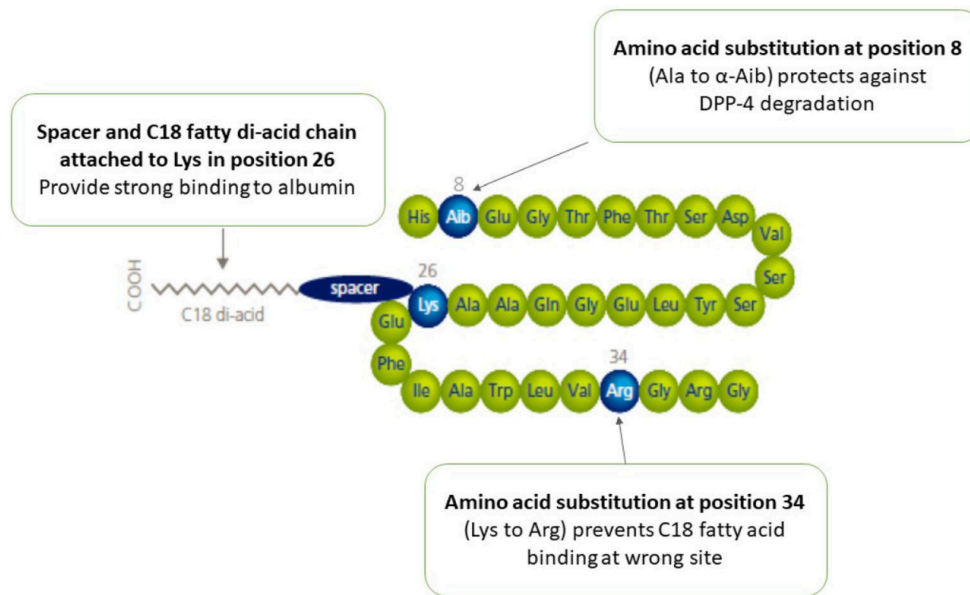


FIGURE 2: Structure peptidique du sémaglutide (formulation sous-cutanée) (Kalra et Sahay, 2020)

- La première consiste en une substitution de l'alanine en position 8 par l'acide 2-aminoisobutyrique. Cela permet de limiter la dégradation enzymatique par la DPP-4.
- La seconde implique l'ajout d'un groupement espaceur et un diacide C18 ce qui permet de renforcer la liaison à l'albumine et ainsi diminuer la clairance rénale.
- En position 34, la lysine a été substituée par une arginine dans le but de prévenir la liaison des acides gras à 18 carbones au mauvais site du récepteur.

La demi-vie ainsi prolongée permet une injection hebdomadaire du sémaglutide ce qui augmente notamment la compliance. (Kalra et Sahay, 2020)

Le sémaglutide a été développé par la firme Novo Nordisk et approuvé par l'EMA en 2018 pour l'indication diabète de type 2 insuffisamment contrôlé et en association avec une activité physique et un régime alimentaire.

2.2.5 Pharmacocinétique

Nous aborderons ici la pharmacocinétique du sémaglutide commercialisé sous le nom de Wegovy.

1) Absorption

La faible perméabilité du tractus gastro-intestinal aux molécules peptidiques (poids moléculaire élevé) ainsi que la dégradation rapide enzymatique et la dégradation induite par le pH acide de l'estomac limite leur absorption per os. (Kalra et Sahay, 2020). Le sémaglutide est donc administré par injection sous-cutanée. A l'équilibre, la concentration moyenne de sémaglutide obtenue après une injection de la dose d'entretien était autour de 75 nM chez des patients obèses ou en surpoids. La concentration plasmatique du sémaglutide à l'équilibre était proportionnelle à la dose entre 0,25 mg et 2,4mg. Une injection sous-cutanée de sémaglutide dans l'abdomen, la cuisse ou le bras permettait d'obtenir une exposition similaire. La biodisponibilité après une injection est de 89%. (DrugBank, 2017)

2) Distribution

La liaison du sémaglutide à l'albumine est importante (>99%) ce qui lui confère une résistance à la dégradation élevée. Le volume de distribution est approximativement de 12 litres. (DrugBank, 2017) ; (Jensen et coll., 2017)

3) Métabolisme

Le sémaglutide est métabolisé de manière importante avant d'être éliminé (DrugBank, 2017). Cette biotransformation implique un clivage protéolytique du polypeptide ainsi qu'une β -oxydation de la chaîne latérale des acides gras (Jensen et coll., 2017). Outre la DPP-4, l'EPN (endopeptidase neutre) est également une enzyme responsable de la métabolisation du sémaglutide. Tandis que la DPP-4 coupe l'extrémité N-terminale du sémaglutide, l'EPN elle hydrolyse les liaisons peptidiques (DrugBank, 2017).

4) Excrétion

On retrouve 3 % de la dose absorbée dans l'urine sous forme inchangée. La clairance chez les patients obèses ou en surpoids était autour de 0,05 litres par heure. La demi-vie d'élimination

est d'une semaine. Le médicament reste environ sept semaines dans le sang après l'injection d'une dose de 2,4 mg. L'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique n'entraînent à priori pas la nécessité de réduire la dose.

2.2.6 Effets secondaires

Les agonistes du récepteur au GLP-1 provoquent généralement des effets indésirables de type gastro-intestinaux : nausée, diarrhée, douleurs abdominales,... Ceci est dû au ralentissement de la motricité digestive dont ils sont responsables. Il se peut qu'ils augmentent également le risque de pancréatite aiguë ou du cancer de la thyroïde (Shu et coll.,2022). Une perte de poids rapide peut aussi être responsable de lithiases biliaires entraînant entre autres une colique hépatique, cholécystite et même pancréatite. (Wadden et coll., 2021)

3. Résultats

3.1 Sémaglutide versus Liraglutide

Le liraglutide est administré par injection sous-cutanée quotidienne grâce à sa liaison à l'albumine et sa résistance à la dégradation enzymatique. Son efficacité dans la prise en charge du diabète de type 2 ainsi que dans la gestion du poids a suggéré l'obtention d'une molécule analogue aussi du GLP-1 mais qui permettrait une administration hebdomadaire. Ainsi, le sémaglutide a une demi-vie chez l'Homme de 165h. (Hermans, 2019)

Un essai de phase 2 a évalué l'efficacité ainsi que l'innocuité d'une injection sous-cutanée quotidienne de sémaglutide en comparaison au liraglutide (comparateur actif) et à un placebo pour la gestion du poids chez l'adulte sur 52 semaines. Les 52 semaines ont été suivies d'une période de surveillance de 7 semaines.

Méthode

Cette étude est multicentrique et randomisée en double aveugle. Les participants étaient au nombre de 957 avec un âge moyen de 47 ans, un poids corporel moyen de 111 kg, un IMC de 39 kg/m² en moyenne et n'étaient pas diabétiques. Une variation de 5kg seulement dans les 3 mois précédant la sélection était autorisée. Les patients sélectionnés ont au préalable tenté de perdre du poids sans recourir à la chirurgie mais en vain. Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de perte de poids corporel après 52 semaines.

La randomisation selon un ratio 6 : 1 a été faite de sorte à recevoir soit le sémaglutide à différents dosages soit le liraglutide à 3 mg. Pour chaque bras, il y avait un placebo correspondant en terme de volume d'injection et de régime posologique. Pour le sémaglutide, les doses de 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg et 0.4 mg ont été investiguées. Ainsi, une escalade de doses est effectuée en commençant par des doses de 0,05 mg par jour et augmentant à intervalle de 4 semaines celles-ci. Le traitement par le liraglutide a débuté à la dose de 0,6 mg par jour et a été augmentée de 0,6 mg par semaine pour atteindre la dose cible.

Durant l'essai, les participants ont bénéficié toutes les 4 semaines de conseils hygiéno-diététiques et de conseils sur la pratique d'une activité physique. Ainsi, un déficit énergétique journalier de 500 kcal par rapport à leur dépense énergétique totale a été recommandé. Et en ce qui concerne l'activité physique, celle-ci dépendait de la capacité du patient tout en préconisant au minimum 150 minutes par semaine.

Résultats

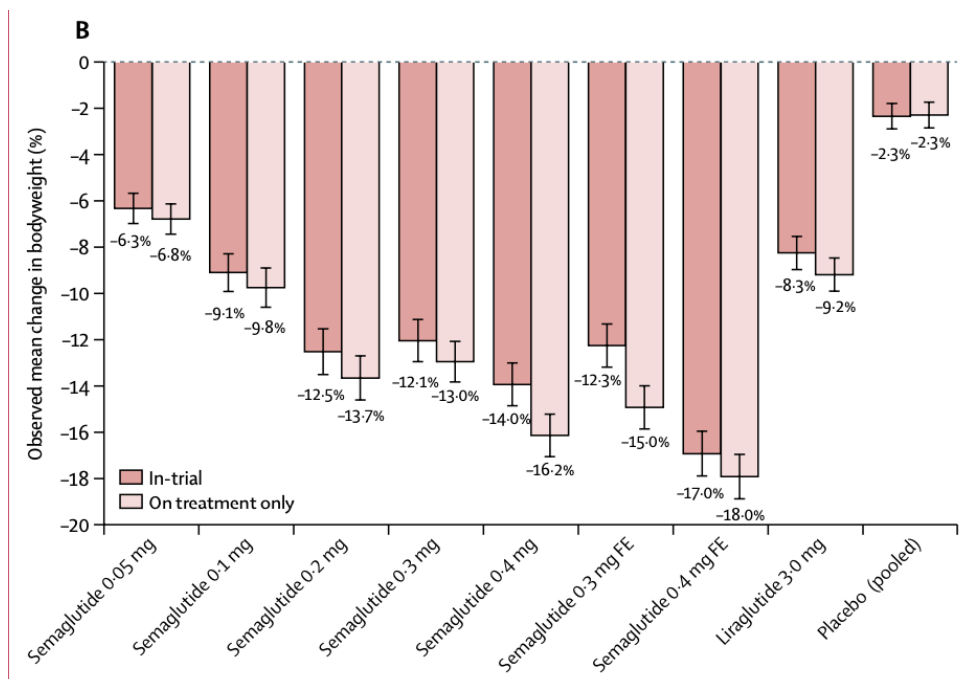


FIGURE 3 : Perte moyenne du poids corporel observée (O'Neil et coll., 2018)

Sur les 957 patients randomisés au départ, 777 ont été au bout des 52 semaines de traitement. L'abandon précoce était surtout dus à la survenue d'effets indésirables. Ceci a été le cas pour 8 % des patients.

Dans le groupe placebo, la perte de poids moyenne observée était de -2,3 % versus -6,8 % (0,05 mg de sémaglutide), -9,8 % (0,1 mg), -13,7 % (0,2 mg), -13 % (0,3 mg) et -16 % (0,4 mg). Les chercheurs avaient également investigué une escalade de dose plus rapide sur 2 semaines pour des doses de 0,3mg et 0,4 mg de sémaglutide. Ils ont ainsi obtenu des pertes de poids de -15 % (0,3mg) et -18 % (0,4mg). Le liraglutide a lui induit en moyenne une perte de poids de -9 %.

Une dose quotidienne de sémaglutide supérieure ou égale à 0,1 mg a permis une perte de poids d'au moins 5% du poids corporel chez 73 à 91 % des patients tandis que cette diminution de poids a été obtenue chez 23 % du groupe placebo et 72 % des patients sous liraglutide 3 mg. Une perte de poids de 10% ou plus a été relevée chez 10% des participants du groupe placebo versus 43% à 74% des participants ayant pris 0,1 mg ou plus de sémaglutide versus 41% des patients sous liraglutide à 3 mg.

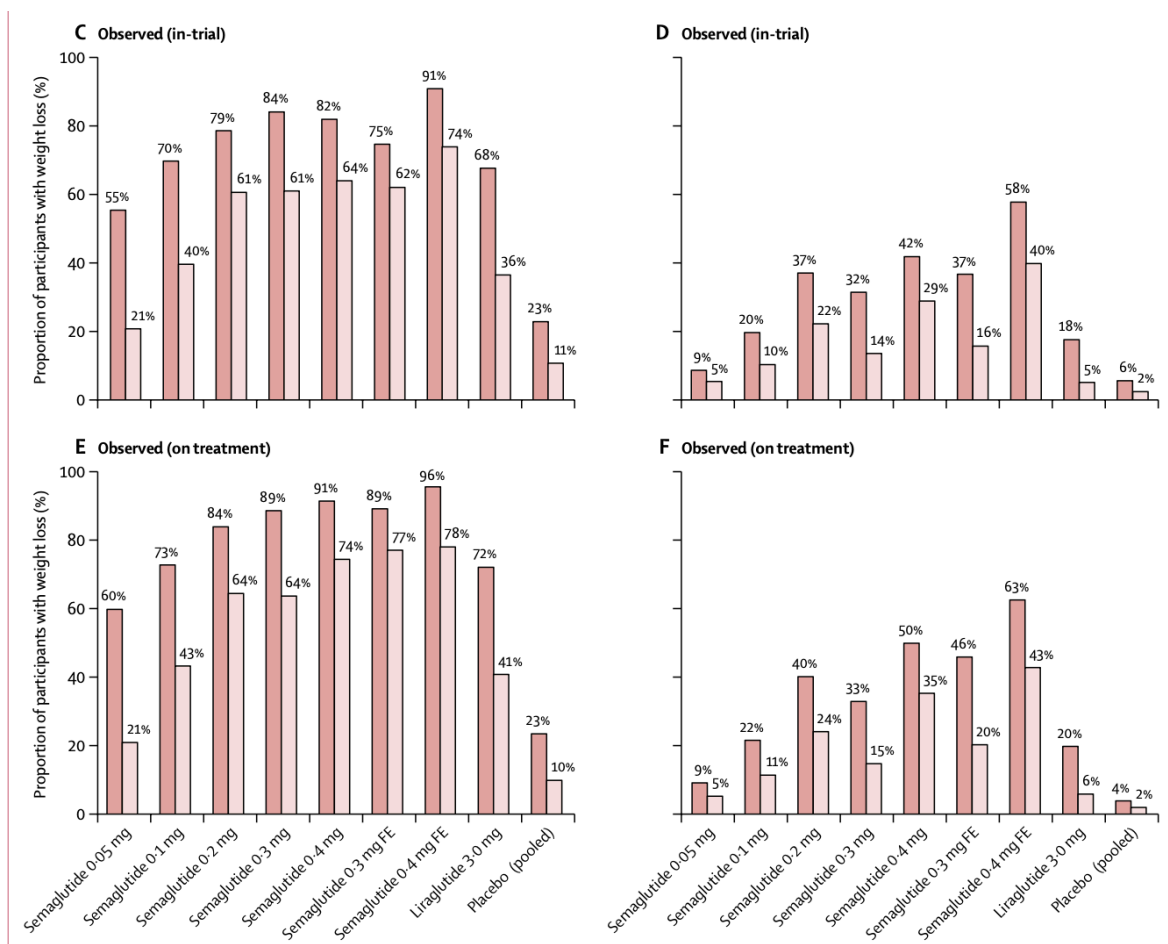


FIGURE 4 : Proportion de participants ayant atteint 5, 10 ou 20 % de perte de poids (O’Neil et coll., 2018)

Les figures C et E représentent la proportion de patients ayant perdu 5% de leur poids corporel ou plus (rose foncé) et 10% de leur poids corporel ou plus (rose pâle). Les figures D et F

représentent la proportion de patients ayant perdu 15 % ou plus (rose foncé) ou 20 % ou plus (rose pâle) de leur poids corporel. L'analyse de la perte de poids de 15 ou 20 % s'est faite en post-hoc.

Pour le sémaglutide, différentes escalades de dose ont été effectuées pour les doses de 0,3 mg et 0,4 mg. L'escalade rapide pour le sémaglutide à 0,3 mg n'a pas montré d'efficacité supérieure mais bien une majoration des effets indésirables. A contrario, le sémaglutide à 0,4 mg augmenté à intervalle de 2 semaines a montré une efficacité plus importante que l'escalade à 4 semaines alors que l'incidence des effets indésirables a elle diminué avec l'escalade rapide.

En ce qui concerne la sécurité, l'effet indésirable principal était de type gastro-intestinal (nausées) et ce pour les deux agonistes du récepteur au GLP-1. L'incidence des effets secondaires était notamment corrélée à la dose de sémaglutide et le nombre d'effets indésirables observés à la plus haute dose de sémaglutide était supérieur à ceux observés pour le liraglutide 3 mg. Toutefois, cela n'a que rarement entraîné l'interruption du traitement (3 % à 13% pour tous les bras) en comparaison à la fréquence des événements gastro-intestinaux (62-82%).

Cependant, le sémaglutide a induit chez certains patients (3%) des troubles liés à la vésicule biliaire (cholélithiase et cholécystite) contrairement au liraglutide avec lequel ces troubles n'ont pas été observés. (O'Neil et coll., 2018)

Discussion

Cet essai est le premier où l'analyse de l'efficacité du sémaglutide est plutôt centrée sur l'indication perte de poids. En effet, les précédentes études traitaient de son efficacité sur la prise en charge du diabète de type 2.

L'étude comportait toutefois quelques inconvénients. Premièrement, il y a le risque d'un biais dans le signalement des effets secondaires. En effet, il n'a pas été possible de cacher la dose aux participants mais également au personnel car l'essai implique différents volumes et différents schémas posologiques. Toutefois, ceux-ci étaient masqués quant au traitement attribué. Ensuite, bien qu'il y ait une évaluation au moyen d'une échelle numérique pour vérifier si les mesures diététiques étaient bien respectées par les patients, ceci n'a pas été le cas pour l'activité physique. Enfin, la proportion masse grasse/masse maigre dans le but de déterminer l'origine de la perte de poids, n'a pas pu être évaluée.

En conclusion, la prise du sémaglutide associée à de l'exercice physique et une adaptation du régime alimentaire, a démontré une perte de poids dose-dépendante et cliniquement significative. Celle-ci est due essentiellement à une diminution de l'appétit et d'une augmentation de la satiété ce qui a contribué à réduire l'apport énergétique. En outre, à une dose supérieure à 0,2 mg, il a permis une perte de poids significativement supérieure à celle obtenue avec le liraglutide 3 mg par jour. Cette perte de poids est également supérieure à la perte de poids induite par d'autres traitements indiqués aujourd'hui dans la prise en charge de l'obésité tels que l'orlistat qui donne une perte de poids d'environ 6% ou encore la naltrexone-bupropione (environ 5 %).

En ce qui concerne l'augmentation progressive de la dose, les chercheurs n'ont pas pu établir de conclusion claire sur l'impact de l'escalade rapide sur l'efficacité et la sécurité. Il semblerait également que la perte de poids induite par le sémaglutide à des doses plus élevées se soit maintenue tout au long des 52 semaines. Ceci s'oppose à de précédentes études évaluant l'effet du liraglutide sur la gestion du poids où on a observé un plateau dans la perte de poids de manière plus précoce. Toutefois, des études plus longues devront vérifier l'effet du sémaglutide sur le long terme. (O'Neil et coll., 2018)

3.2 Programme STEP

Comme vu précédemment, dans un essai de phase 2 réalisé chez des adultes obèses pendant 52 semaines, le traitement par le sémaglutide à raison de 0,4 mg par jour a permis en moyenne une perte de poids d'environ 14 % du poids corporel contre 2,3 % dans le groupe placebo (Wadden et coll., 2021). Une étude plus approfondie s'est donc avérée nécessaire. Ainsi, un programme a vu le jour : STEP qui consiste en cinq essais cliniques de phase 3. Celui-ci a pour objectif de déterminer l'efficacité ainsi que la sécurité du sémaglutide par injection sous-cutanée hebdomadaire à la dose de 2,4 mg chez les patients souffrant d'obésité ou de surpoids.

Pour les 5 essais cliniques, les participants ont bénéficié d'une intervention hygiéno-diététique correspondant à la pratique d'une activité physique de 2 heures et demi par semaine ainsi qu'une réduction de 500 kcal/j par rapport à la dépense énergétique totale (Kushner et coll., 2020). L'idée avec ces essais est de déterminer si le sémaglutide pourrait permettre en comparaison aux traitements déjà existants une perte de poids cliniquement significative et qui perdure dans le temps ce qui lui permettrait d'être approuvé pour cette nouvelle indication. (Kushner et coll., 2020) ; (Wilding et coll, 2021).

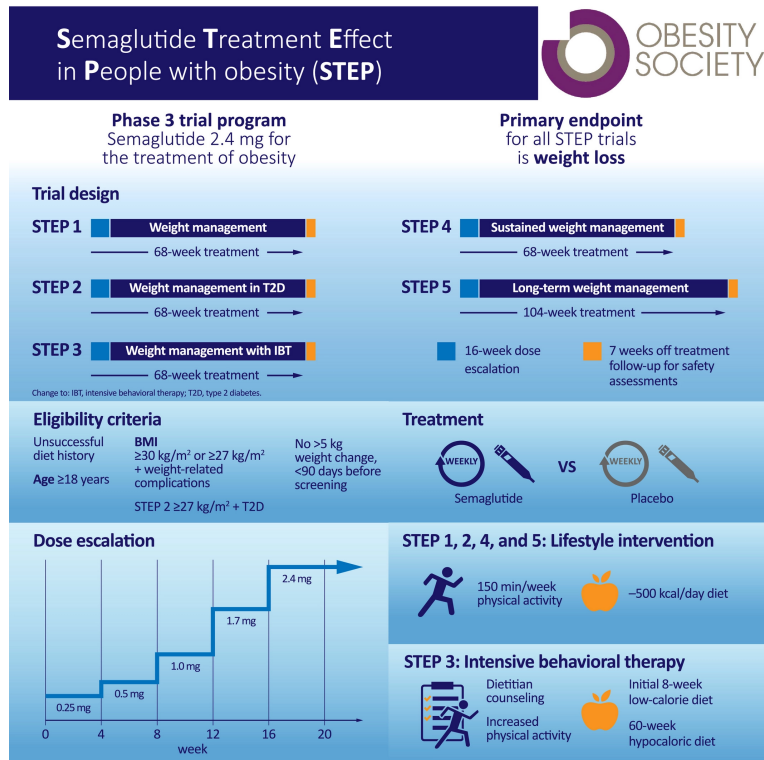


FIGURE 5 : Résumé du programme STEP (Kushner et coll., 2020)

3.2.1 STEP 1

Méthode

1961 adultes avec un IMC de 30 ou de 27 mais ayant des complications liées à l'obésité (pathologies cardiovasculaires, dyslipidémie, apnée du sommeil), non diabétiques, ont pris part à cet essai international. La randomisation en double aveugle a été réalisée selon un rapport 2 : 1 et impliquait un groupe où les participants étaient soumis à une injection hebdomadaire de sémaglutide 2,4 mg en sous-cutané, ainsi qu'un groupe placebo. Les participants des deux groupes ont bénéficié d'une intervention sur le mode de vie.

Les patients exclus de l'étude sont les patients diabétiques ou ayant un taux d'hémoglobine glyquée supérieur ou égal à 6,5%, une pancréatite aiguë dans les 6 mois avant l'inscription au programme, un historique de pancréatite chronique, ceux ayant déjà subi une intervention chirurgicale pour leur obésité ou encore les patients ayant consommé des traitements contre l'obésité dans les 3 mois auparavant.

Les critères d'évaluation primaires sont le pourcentage de perte du poids corporel et une perte de poids supérieure ou égale à 5% à la 68^{ième} semaine. Pour confirmer la théorie selon laquelle

c'est la diminution de la masse grasse qui est responsable de la perte de poids, une partie de la population a subi une absorptiométrie à rayons X à double énergie. Cette technique permet d'analyser la composition corporelle. Après les 68 semaines de traitement, le patient est sous surveillance pendant 7 semaines, cette période a pour but d'évaluer l'innocuité du sémaglutide. (Kushner et coll., 2020 ; Wilding et coll, 2021)

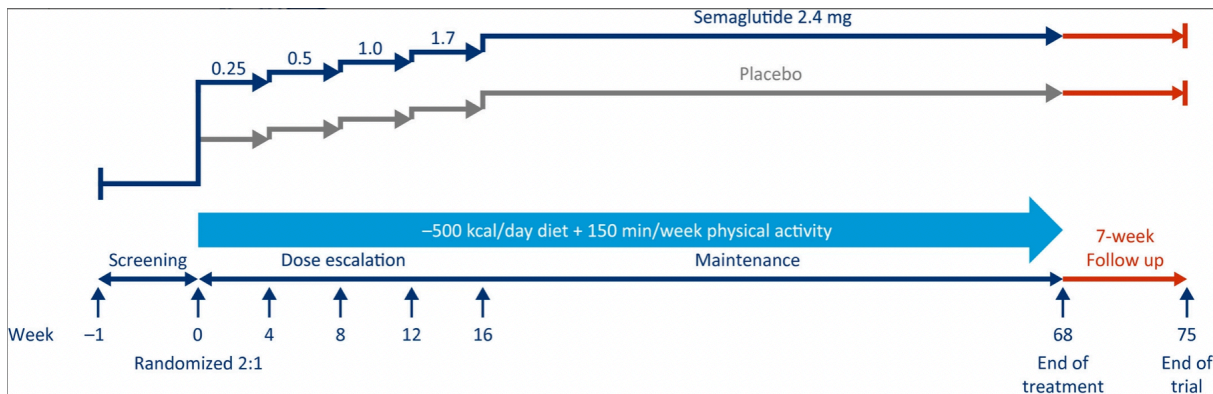


FIGURE 6 : Design de l'essai STEP 1 (Kushner et coll., 2020)

Résultats

A la semaine 68, la perte de poids corporel moyenne était de 15% (-15,3kg) dans le groupe traité tandis qu'elle était de 2,4% dans le groupe placebo soit une variation entre les 2 bras de 12,6 % avec un intervalle de confiance (IC) de -13,4 à -11,5 (p-valeur<0,001). En ce qui concerne l'autre outcome primaire, 86,4% des participants du groupe sémaglutide ont perdu au moins 5% de leur poids corporel contre 31,5% dans le groupe placebo qui n'ont bénéficié que de conseils sur le mode de vie.

Les recommandations indiquent que lorsqu'un patient présente des signes de complication, une perte de poids de 10 à 15% du poids initial est nécessaire. 69% des participants traités par le sémaglutide ont atteint une perte de poids supérieure ou égale à 10% alors que 12% du groupe placebo y sont parvenus. Ainsi, la prise du sémaglutide a contribué à une protection vis à vis du risque cardiovasculaire et métabolique et une amélioration des performances physiques (déclaré par les participants).

Les effets indésirables les plus couramment rencontrés par les patients traités par le sémaglutide étaient de type gastro-intestinaux : nausée et diarrhée. Toutefois, ceux-ci étaient généralement passagers et d'intensité légère à modérée. Ces effets secondaires ont entraîné une interruption du traitement chez 4,5% des patients traités par sémaglutide contre 0,8% dans le groupe placebo.

Cette étude a permis de relever que le sémaglutide administré à raison d'une fois par semaine à une dose de 2,4 mg en combinaison d'une intervention comportementale chez des patients souffrant d'obésité ou de surpoids permettait une perte de poids cliniquement significative et prolongée dans le temps. (Kushner et coll., 2020 ; Wilding et coll, 2021)

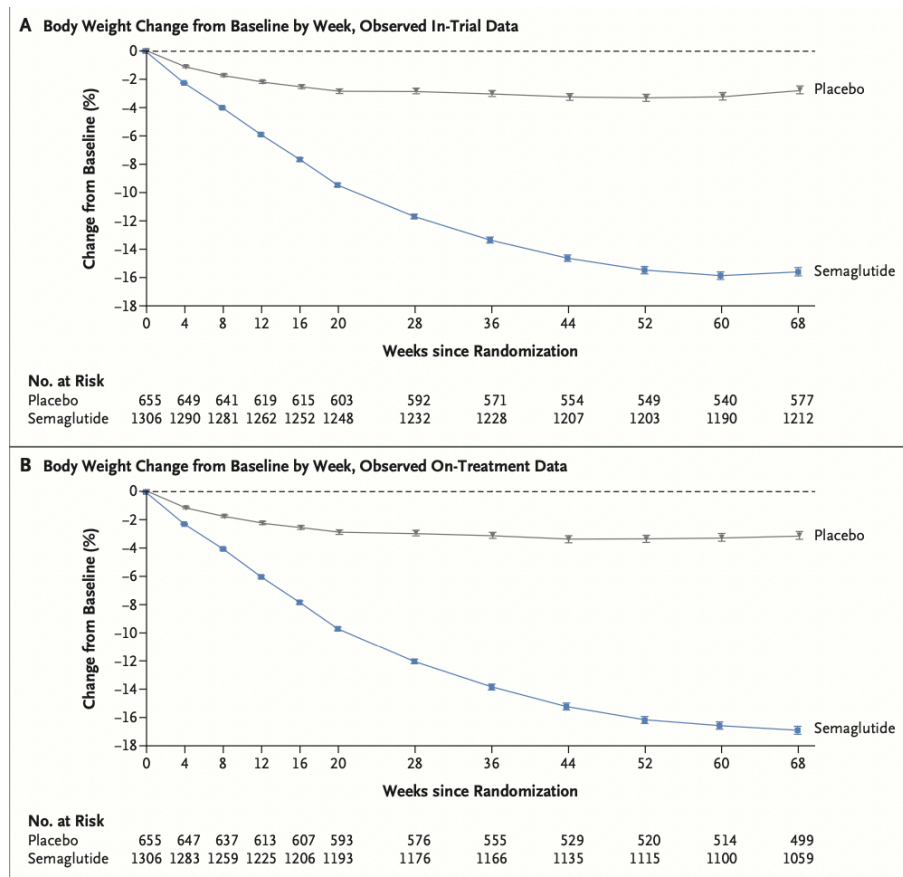


FIGURE 7 : Réduction du poids corporel par rapport à la ligne de base (Wilding et coll, 2021).

Les données « in-trial » comprennent la période entre la randomisation aléatoire et le dernier contact avec un centre d'essai sans tenir compte de l'interruption de traitement ou de l'intervention de secours. Les données « on-treatment » correspondent au temps pendant lequel les participants ont reçu une quelconque dose de sémaglutide ou placebo dans les 49 jours précédents sans compter toute période d'interruption temporaire du traitement. (Wilding et coll, 2021).

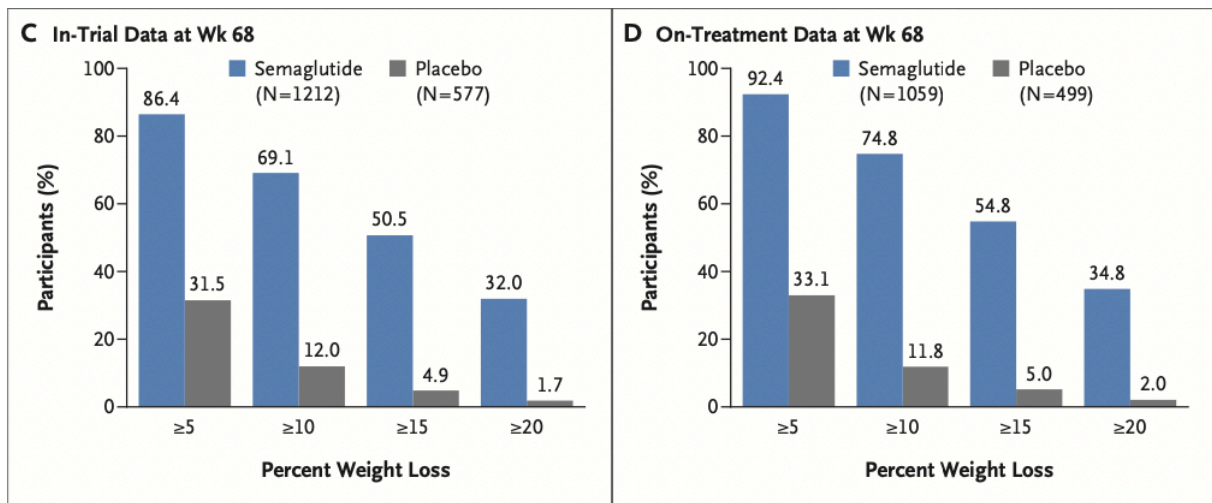


FIGURE 8 : Proportion de patients ayant atteint les seuils de perte de poids (Wilding et coll, 2021)

3.2.2 STEP 2

Méthode

Dans l'étude STEP 2, 1210 adultes obèses ou en surpoids et atteints de diabète de type 2 ont été répartis dans trois groupes selon un ratio 1 : 1 : 1 ; le premier bras reçoit le sémaglutide à 2,4 mg, le second reçoit celui à 1 mg (dose approuvée pour le diabète) et enfin le dernier est un placebo. Tout comme l'essai STEP 1, l'essai STEP 2 a été réalisé dans plusieurs pays et dure 68 semaines. Les critères d'évaluation primaire étaient identiques à ceux évalués dans l'essai STEP 1. (Davies et coll., 2021)

La stratification a été réalisée sur base du traitement de fond que le patient prend pour son diabète, il sera ainsi randomisé dans un des 3 bras de l'étude. Le premier comprend les patients pour qui le traitement de fond consiste uniquement en un régime alimentaire et une activité physique. Un second comporte les patients prenant une monothérapie de metformine ou un inhibiteur du SGLT2 (sodium/glucose cotransporteur) ou une glitazone ou encore une sulfonylurée et enfin un groupe prenant une combinaison de traitements (trithérapie au maximum). (Kushner et coll., 2020)

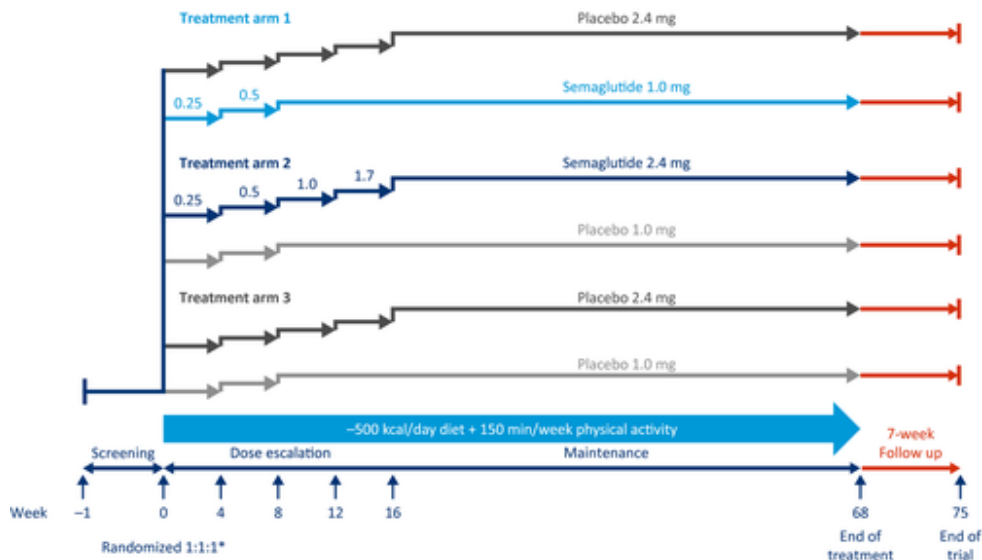


FIGURE 9 : Design de l'essai STEP 2 (Kushner et coll., 2020)

Résultats

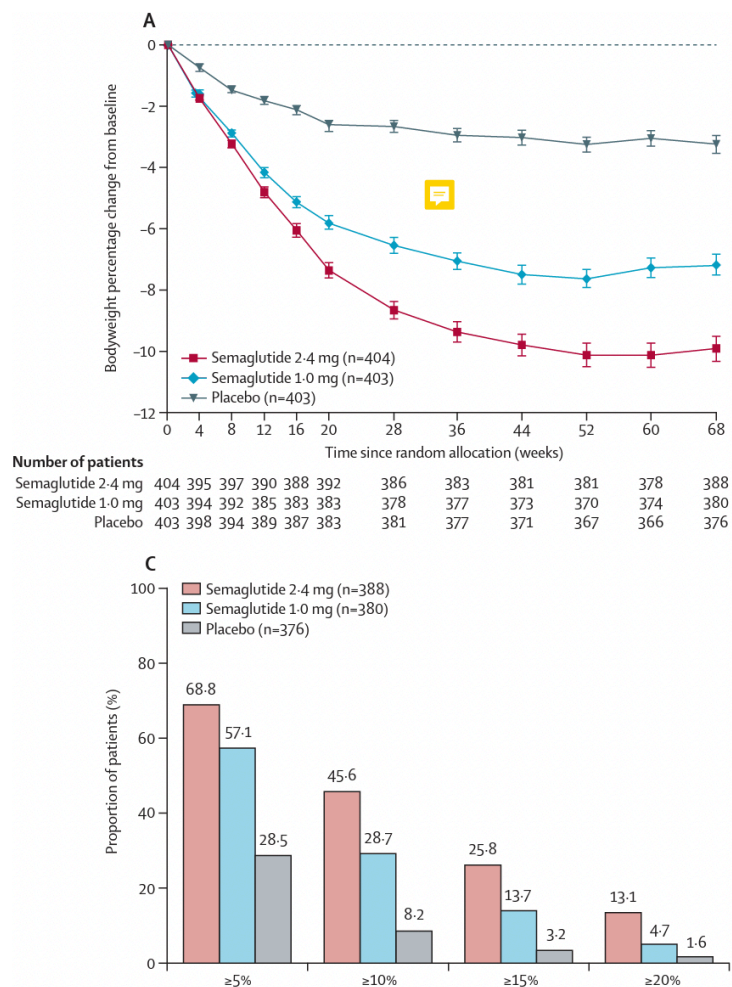


FIGURE 10 : Diminution du poids corporel par rapport à la ligne de base (A), Proportion de patients ayant atteint les seuils de perte de poids (C) (Davies et coll., 2021)

En moyenne, la réduction de poids corporel dans le bras sémaglutide 2,4 mg était de -9,6% contre -3,4% dans le groupe placebo et -7% dans le groupe sémaglutide 1mg. La variation de traitement entre le groupe sémaglutide 2,4 mg et le placebo est donc de 6,2% avec un IC 95% de -7,3 à -5,2 (p<0,0001). Alors que la variation entre le groupe sémaglutide 2,4 mg et le groupe sémaglutide 1 mg est de -2,7% avec un IC 95% de -3,7 à -1,6 (p<0,0001).

En ce qui concerne la perte de poids supérieure ou égale à 5%, celle-ci a été atteinte chez 69 % des patients traités par le sémaglutide 2,4 mg et chez 28,5% des patients qui ne bénéficiaient que d'une intervention sur le mode de vie (IC 95% de 3,58 à 6,64, OR de 4,88, p<0,0001). Ces observations ont également été confirmées pour des pertes de poids de 10 à 15% en comparaison à la dose de 1 mg de sémaglutide ou encore au placebo.

Pour les critères d'évaluation secondaire à savoir le tour de taille, le profil lipidique ou encore la pression artérielle systolique, on peut également constater une légère amélioration en faveur du sémaglutide 2,4mg.

	Semaglutide 2.4 mg (n=404)	Semaglutide 1.0 mg (n=403)	Placebo (n=403)	Treatment comparison (95% CI); p value for confirmatory analyses		
				Semaglutide 2.4 mg vs placebo	Semaglutide 2.4 mg vs semaglutide 1.0 mg	Semaglutide 1.0 mg vs placebo
(Continued from previous page)						
Exploratory secondary endpoints						
Bodyweight, kg						
At week 68	89.6 (21.0); n=388	92.3 (20.7); n=380	96.8 (20.3); n=376
Change from baseline to week 68 (SE)	-9.7 (0.4)	-6.9 (0.4)	-3.5 (0.4)	ETD -6.1 (-7.2 to -5.0)	ETD -2.7 (-3.8 to -1.7)	NA
Body-mass index, kg/m²						
At week 68	32.3 (6.1); n=388	32.9 (5.9); n=380	34.6 (6.4); n=376
Change from baseline to week 68 (SE)	-3.5 (0.1)	-2.5 (0.1)	-1.3 (0.1)	ETD -2.3 (-2.6 to -1.9)	ETD -1.0 (-1.3 to -0.6)	NA
HbA_{1c}						
≤6.5% at week 68	257/381 (67.5%)	226/376 (60.1%)	58/374 (15.5%)	OR 10.91 (7.51 to 15.85)	OR 1.39 (1.03 to 1.88)	NA
<7.0% at week 68	299/381 (78.5%)	272/376 (72.3%)	99/374 (26.5%)	OR 9.77 (6.85 to 13.93)	OR 1.40 (1.01 to 1.96)	NA
Fasting plasma glucose, mmol/L						
At week 68	6.4 (2.0); n=381	6.7 (2.1); n=374	8.5 (2.7); n=373
Change from baseline to week 68 (SE)	-2.1 (0.1)	-1.8 (0.1)	-0.1 (0.1)	ETD -2.0 (-2.4 to -1.7)	ETD -0.3 (-0.7 to 0.0)	NA
Fasting serum insulin, pmol/L						
At week 68 geometric mean (CV)	84.5 (74.3); n=373	92.5 (75.1); n=364	92.7 (72.6); n=362
Ratio of week 68 to baseline†	0.88	0.93	0.94	ETR 0.94 (0.87 to 1.02)	ETR 0.95 (0.87 to 1.03)	NA
Diastolic blood pressure, mm Hg						
At week 68	78 (9); n=387	79 (9); n=379	79 (9); n=376
Change from baseline to week 68 (SE)	-1.6 (0.4)	-0.6 (0.5)	-0.9 (0.5)	ETD -0.7 (-2.0 to 0.6)	ETD -0.9 (-2.2 to 0.4)	NA
Lipids						
Total cholesterol, mmol/L						
Week 68 geometric mean (CV)	4.3 (23.7); n=382	4.3 (25.6); n=376	4.4 (24.4); n=374
Ratio of week 68 to baseline†	0.99	0.98	0.99	ETR 0.99 (0.96 to 1.02)	ETR 1.01 (0.98 to 1.04)	NA
HDL cholesterol, mmol/L						
Week 68 geometric mean (CV)	1.2 (23.6); n=377	1.2 (23.8); n=376	1.2 (23.1); n=370
Ratio of week 68 to baseline†	1.07	1.05	1.04	ETR 1.03 (1.00 to 1.05)	ETR 1.02 (1.00 to 1.04)	NA
LDL cholesterol, mmol/L						
Week 68 geometric mean (CV)	2.3 (39.2); n=382	2.3 (41.0); n=376	2.3 (39.3); n=374
Ratio of week 68 to baseline†	1.00	0.99	1.00	ETR 1.00 (0.96 to 1.05)	ETR 1.01 (0.97 to 1.06)	NA
VLDL cholesterol, mmol/L						
Week 68 geometric mean (CV)	0.6 (52.9); n=382	0.7 (54.3); n=376	0.7 (54.0); n=374
Ratio of week 68 to baseline†	0.79	0.83	0.90	ETR 0.88 (0.83 to 0.93)	ETR 0.95 (0.90 to 1.01)	NA

(Table 2 continues on next page)

	Semaglutide 2.4 mg (n=404)	Semaglutide 1.0 mg (n=403)	Placebo (n=403)	Treatment comparison (95% CI); p value for confirmatory analyses		
				Semaglutide 2.4 mg vs placebo	Semaglutide 2.4 mg vs semaglutide 1.0 mg	Semaglutide 1.0 mg vs placebo
(Continued from previous page)						
Free fatty acids, mmol/L						
Week 68 geometric mean (CV)	0.5 (61.6); n=373	0.5 (54.4); n=364	0.6 (56.0); n=362
Ratio of week 68 to baseline†	0.84	0.86	0.99	ETR 0.84 (0.78 to 0.91)	ETR 0.97 (0.90 to 1.05)	NA
Triglycerides, mmol/L						
Week 68 geometric mean (CV)	1.4 (53.1); n=382	1.5 (56.8); n=376	1.7 (58.7); n=374
Ratio of week 68 to baseline†	0.78	0.83	0.91	ETR 0.86 (0.81 to 0.92)	ETR 0.94 (0.89 to 1.00)	NA
C-reactive protein, mg/L						
Week 68 geometric mean (CV)	1.70 (224.6); n=382	1.93 (193.2); n=376	2.75 (176.1); n=374
Ratio of week 68 to baseline†	0.51	0.58	0.83	ETR 0.61 (0.54 to 0.70)	ETR 0.88 (0.77 to 1.01)	NA
Exploratory endpoint—concomitant glucose-lowering medication‡						
Decreased	106/371 (28.6%)	93/371 (25.1%)	26/364 (7.1%)
No change	247/371 (66.6%)	258/371 (69.5%)	249/364 (68.4%)
Increased	18/371 (4.9%)	19/371 (5.1%)	88/364 (24.2%)
Missing	0	1/371 (0.3%)	1/364 (0.3%)
<small>Data are n (%), or mean (SD) unless stated otherwise. All patients in the full analysis set are included in the treatment comparisons (ie, intention-to-treat analysis). CV—coefficient of variation as a percentage. ETD—estimated treatment difference. ETR—estimated treatment ratio. HbA_{1c}—glycated haemoglobin. IWQOL-Lite-CT—Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version. NA—statistical analysis not done. OR—odds ratio. SF-36v2—Short Form 36v2 Health Survey, acute version. *The treatment policy estimand assesses treatment effect regardless of treatment discontinuation or rescue intervention (see appendix pp 10–13 for corresponding data for the trial product estimand, which assesses treatment effect if all patients adhered to treatment and did not start any rescue intervention). †Data shown as ratio from baseline to week 68 (ratio to baseline and corresponding baseline were log-transformed before analysis). ‡Proportion of patients with change in glucose-lowering medication from baseline to week 68.</small>						
Table 2: Co-primary, confirmatory secondary, and selected exploratory trial endpoints (treatment policy estimand*)						

FIGURE 11 : Critères d'évaluation secondaire pour les 3 bras (Davies et coll., 2021)

Quant à la sécurité, les patients sous sémaglutide ont naturellement été plus sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux que les patients sous placebo. (Davies et coll., 2021)

3.2.3 STEP 3

Méthode

L'étude STEP 3 a été effectuée uniquement aux États-Unis et a englobé 611 adultes obèses ou en surpoids (avec au moins une complication) mais non diabétiques. Les patients inclus dans l'étude ont tenté auparavant de perdre par des mesures diététiques mais sans succès. Ces derniers ont été randomisés selon un ratio 2 :1 dans un groupe sémaglutide 2,4 mg ou le placebo. Dans le bras traité, les patients ont d'abord reçu une dose 0,25 mg. Cette dose a été augmenté à intervalle de 4 semaines pour atteindre la dose cible de 2,4 mg à la seizième semaine. Toutefois, si un patient venait à ne pas supporter une telle dose, une dose de 1,7 mg a été administrée mais il était vivement recommandé que le patient reprenne la dose de 2,4 mg.

Tous les patients ont bénéficié d'une thérapie comportementale intensive consistant en 30 consultations avec un diététicien tout au long des 68 semaines. Celui-ci leur a fourni des conseils en ce qui concerne l'alimentation, la pratique d'une activité physique ainsi que le comportement. En outre, pendant les 8 premières semaines, le traitement s'accompagne d'un

régime hypocalorique (1000 à 1200 kcal par jour) suivi d'une combinaison de régime hypocalorique (1200 à 1800 kcal/jour) et activité physique pendant les 60 dernières semaines. Au cours des 8 premières semaines, le régime hypocalorique consistait en des shakers, des barres ou encore des repas préparés avec un contrôle sur la quantité. Pendant les 60 semaines suivantes, les patients étaient autorisés à consommer des aliments habituels mais avec un apport calorique déterminé sur base du poids corporel initial. (Kushner et coll., 2020 ; Wadden et coll., 2021). Quant à l'activité physique, les patients ont débuté l'étude avec 100 minutes étalées sur 4 à 5 jours. A des intervalles de 4 semaines, 25 minutes étaient chaque fois additionnées pour parvenir à 200 minutes d'activité physique par semaine.

Les critères d'évaluation co-primaire étaient le pourcentage de perte de poids corporel ainsi que le nombre de patients ayant perdu au moins 5% de leur poids corporel. La perte de poids de 10 et 15% du poids corporel, le changement du tour de taille, la pression artérielle systolique ainsi que le score de performance physique déterminé par le formulaire Short Form-36 (SF-36) (un exemple de questionnaire est repris en annexe) constituent les critères d'évaluation secondaire. Tout comme pour les essais précédents, un comité externe s'est chargé d'analyser certains effets indésirables (pancréatite aiguë, événements cardiovasculaires) et les décès.

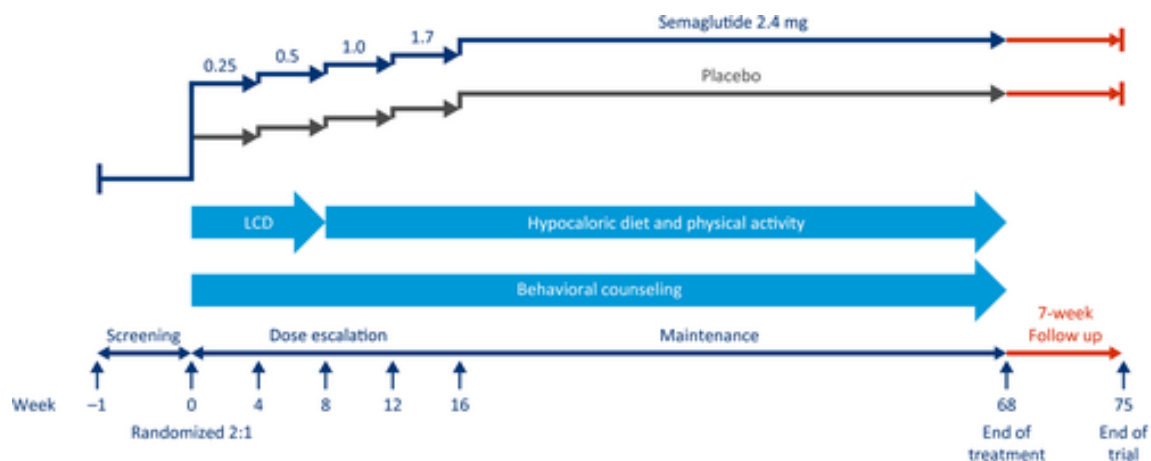


FIGURE 12 : design de l'essai STEP 3 (Kushner et coll., 2020)

Résultats

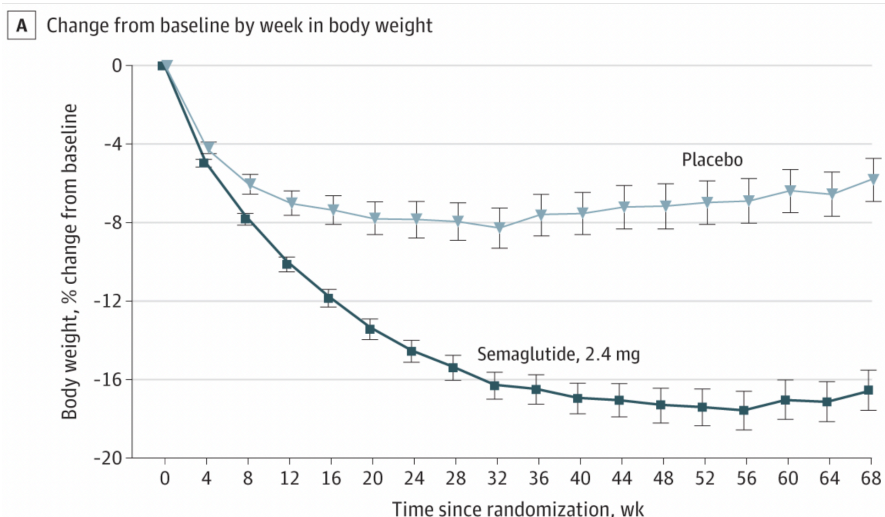
Le taux d'adhésion dans cet essai était évalué à 93% des patients ce qui semble cohérent avec les autres études du programme. Les motifs les plus fréquents pour l'interruption de l'étude étaient les événements indésirables principalement gastro-intestinaux.

Après 68 semaines, la perte de poids corporel moyenne est estimée à -16 % chez les patients traités par le sémaglutide en injection sous-cutanée hebdomadaire contre -5,7% dans le groupe placebo. La différence entre les 2 bras est donc de -10,3% avec un IC 95% de -12 à -8,6 ($p < 0,001$). Encore une fois, un nombre supérieur de patients traités par le sémaglutide (86,6%) a atteint la perte de poids supérieure ou égale à 5% du poids corporel initial alors que dans le groupe placebo, ceux-ci représentaient 46,6% des patients. Ceci était également le cas pour la perte de poids d'au moins 10% ou 15%. Ainsi 75,3% du groupe traité par le sémaglutide ont perdu 10% de leur poids initial contre 27% pour le groupe placebo. Enfin, 56 % des patients sous sémaglutide ont atteint la perte de 15% de leur poids corporel contre 13,3% pour le groupe contrôle.

En ce qui concerne les autres critères d'évaluation secondaire, la différence entre les 2 bras pour le tour de taille est de -8,3 cm (IC 95% de -10,1 à -6,6 ; $p < 0,001$) ce qui démontre une réduction de la graisse viscérale significativement plus importante avec le sémaglutide qu'avec le placebo. Ceci est également le cas pour la pression artérielle systolique avec une différence de -4 mmHg (IC 95% de -6,4 à -1,5 ; $p = 0,001$). Cependant, il n'y a pas de différence notable dans l'amélioration des performances physiques entre les deux groupes.

Les effets indésirables de type gastro-intestinaux à savoir vomissement, diarrhée, nausée, constipation ont été plus fréquents dans le groupe sémaglutide (83% versus 63,2%). Toutefois, ceux-ci n'ont que très rarement justifié l'abandon de l'essai de par leur intensité faible à modérée et leur durée plutôt courte. Outre ces effets secondaires, quelques cas de troubles associés à la vésicule biliaire ont été rapportés chez 5% des patients sous sémaglutide contre 1,5% des participants du groupe placebo.

En conclusion, cet essai a démontré qu'une injection sous-cutanée hebdomadaire de sémaglutide 2,4 mg associée à une thérapie comportementale intensive et un régime hypocalorique permettait une réduction du poids significativement plus élevée en comparaison au placebo. (Wadden et coll., 2021)



No. of participants	
Semaglutide, 2.4 mg	407 398 396 385 389 385 370 380 363 373 364 364 356 367 343 365 346 373
Placebo	204 200 197 190 194 194 185 189 180 189 180 184 172 183 170 180 166 189

FIGURE 13: Réduction du poids corporel par rapport à la ligne de base (Wadden et coll., 2021)

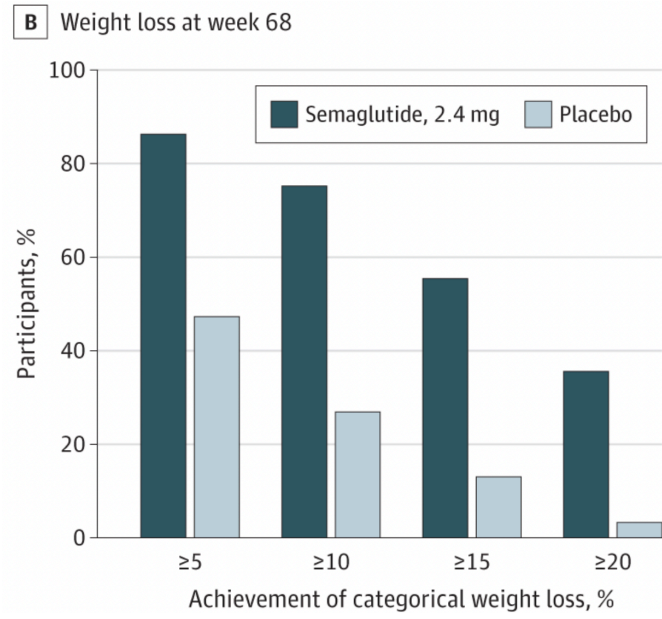


FIGURE 14 : Proportion de participants ayant atteint les seuils de perte de poids (Wadden et coll., 2021)

3.2.4 STEP 4

L’objectif de cet essai est de comparer les conséquences de la poursuite d’une injection sous-cutanée de sémaglutide 2,4 mg une fois par semaine, à un passage au placebo en terme de variation de poids. (Rubino et coll., 2021)

Méthode

902 patients sans diabète de type 2 ont été recrutés pour participer à l'étude STEP 4. Celle-ci débute par une période d'essai de 20 semaines où les patients sont tous traités avec des doses croissantes de sémaglutide en partant d'une dose de 0,25 mg pour atteindre à la seizième semaine la dose cible de 2,4 mg. Ainsi, les 803 participants ayant atteint une perte de poids de 10,6 % après la période d'essai ont été randomisés en double aveugle selon un rapport 2 :1 dans un groupe traitement avec le sémaglutide 2,4mg et un groupe placebo pendant les 48 semaines restantes. Quant aux patients qui n'ont pas supporté les effets indésirables liés à la prise du sémaglutide, ceux-ci ont pu baisser la dose à 1,7 mg par semaine mais la tentative d'une reprise de dose à 2,4 mg était vivement conseillée.

Pendant 68 semaines, tous les patients sont également soumis à un régime hypocalorique et 90 minutes d'activité physique par semaine. La diminution de 500 kcal par jour a été calculée sur base de la dépense énergétique au début de l'essai. Ainsi, les conseils donnés par des professionnels se faisaient à raison d'une fois par mois.

Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de perte de poids corporel de la 20^{ième} semaine à la 68^{ième}. Les critères d'évaluation secondaire étaient identiques aux autres études STEP. (Rubino et coll., 2021 ; Kushner et coll., 2020). L'innocuité a été mesurée en évaluant le nombre d'effets indésirables graves en rapport au traitement obtenus entre la semaine 0 à 20 ainsi que pour la période entre la randomisation et la 75^{ième} semaine.

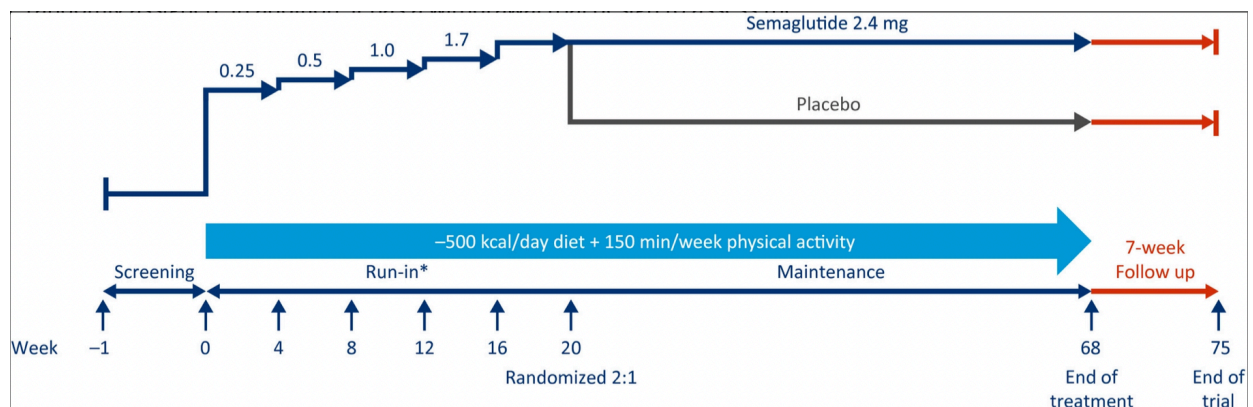


FIGURE 15 : Design de l'essai STEP 4 (Kushner et coll., 2020)

Résultats

Après la période d'essai de 20 semaines, la réduction moyenne du poids corporel était de -10,6%. En parallèle, le tour de taille, la pression artérielle, l'IMC, l'Hb1Ac ont également diminué.

Après randomisation, la perte moyen du poids corporel correspond à -8% dans le groupe sémaglutide 2,4 mg contre + 6,9% dans le groupe qui est passé au placebo après les 20 semaines. La différence entre les 2 bras est de -14,9 % avec un IC 95% compris entre -16 et -13,5 (p<0,001). En ce qui concerne les outcome secondaires, il y a eu en moyenne une diminution du tour de taille de 9,7 cm (IC95% [-10,9cm à -8,5cm] ; p<0,001). La pression artérielle systolique (PAS) s'est stabilisée dans le groupe qui continue le sémaglutide tandis qu'elle réaugmente dans le groupe placebo induisant une différence entre les 2 bras de 3,9 mm Hg (IC 95% [-5,8 mm Hg à -2 mm Hg] ; p<0,001). Le maintien du sémaglutide à la dose de 2,4 mg a également permis d'augmenter le SCORE de performances physiques. De plus, une perte de poids se rapprochant de ce qui pourrait être obtenu avec la chirurgie bariatrique à savoir environ 20% du poids corporel a été observée entre la semaine 0 et la semaine 68 chez 40 % des patients ayant poursuivi le sémaglutide. (Rubino et coll., 2021)

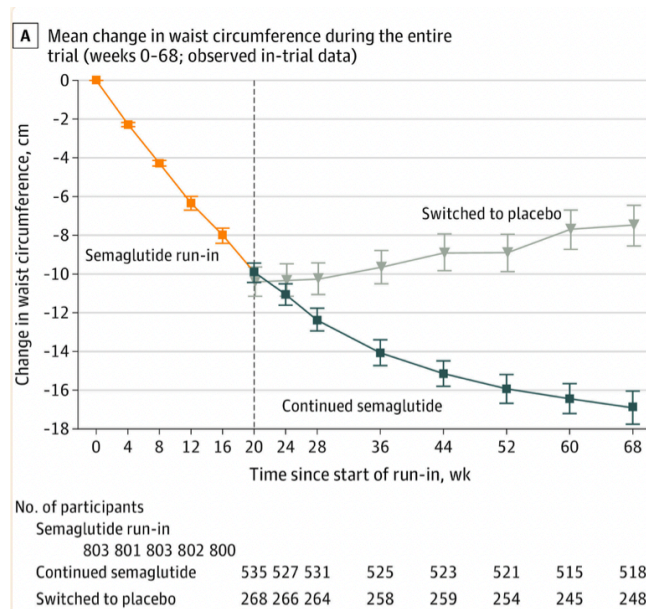


FIGURE 16 : Variation moyenne du tour de taille (Rubino et coll., 2021)

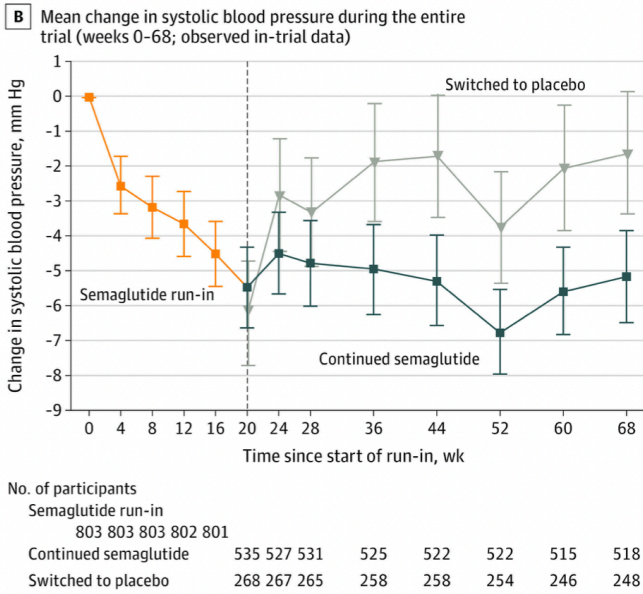


FIGURE 17 : Variation moyenne de la PAS (Rubino et coll., 2021)

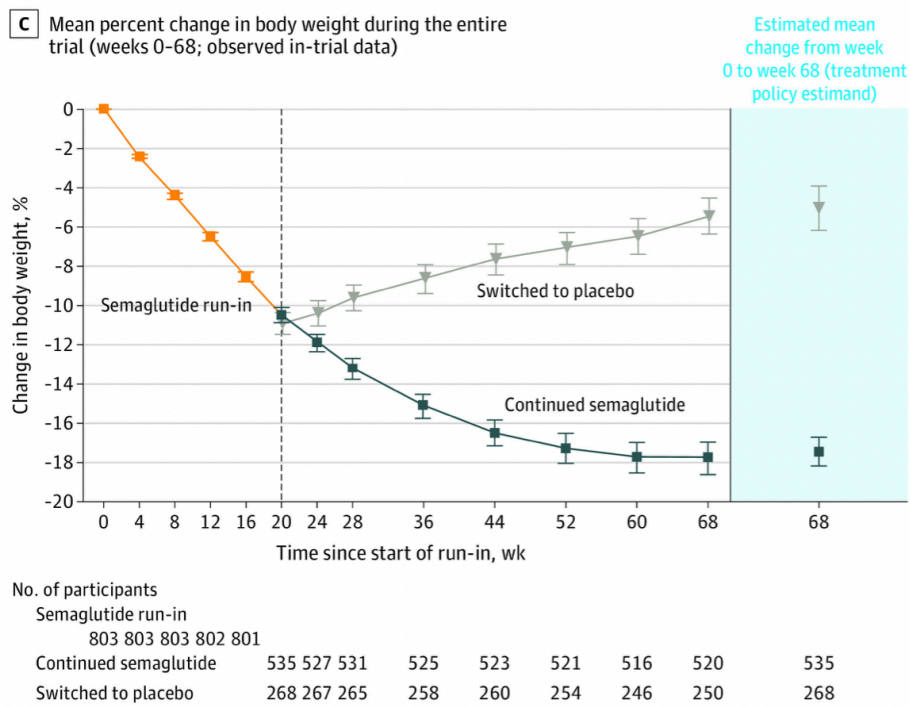


FIGURE 18 : Pourcentage moyen de perte de poids corporel (Rubino et coll., 2021)

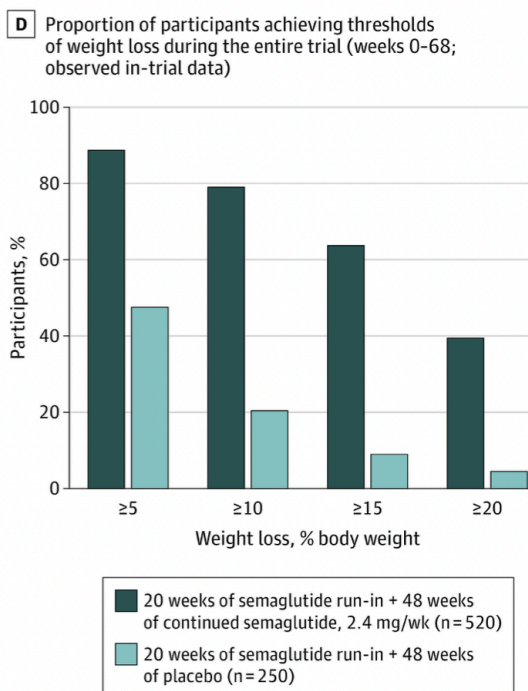


FIGURE 19 : Proportion de patients ayant atteint les seuils de perte de poids (Rubino et coll., 2021)

Pendant les 20 premières semaines, 71,4% des patients ont signalé des effets secondaires gastro-intestinaux. Après randomisation, 81,3% des patients continuant le sémaglutide ont déclaré de nouveaux effets indésirables contre 75% dans le groupe placebo. Tout comme pour les autres essais, la majeure partie des effets indésirables de type gastro-intestinal étaient d’une intensité faible à modérée. Cela n’a donc que rarement nécessité l’interruption du traitement. Concernant les effets indésirables graves, il y a eu des cholélithiases en plus grande proportion chez les patients du groupe placebo (4% versus 3%) mais également une pancréatite aiguë pendant la période d’essai. (Rubino et coll., 2021)

3.2.5 STEP 5

L’étude STEP 5 est un essai de phase 3 ayant pour objectif de vérifier l’efficacité et l’innocuité du sémaglutide 2,4 mg en injection sous cutanée hebdomadaire en comparaison à un placebo et ce sur le long cours. En effet, celle-ci se déroule sur deux ans suivie d’une période sans traitement de 7 semaines destinées à la surveillance des effets indésirables.

Méthode

Cette étude multicentrique a englobé des adultes obèses ou en surpoids avec au minimum une comorbidité relative au poids et non diabétiques. La majorité des 304 participants étaient des

femmes âgées de 47,3 ans en moyenne, avec un IMC de 38,5 kg/m² et un poids de 106 kg. (Garvey et coll., 2022). Ils ont tous pu bénéficier d'une thérapie comportementale incluant une activité physique ainsi qu'un régime alimentaire adapté. Les critères d'évaluation primaire étaient le pourcentage de réduction du poids corporel et une perte de poids supérieure ou égale à 5% à la 104^{ème} semaine. La randomisation en double aveugle est effectuée selon un ratio 1 : 1 dans le groupe sémaglutide et le groupe placebo. (Kushner et coll., 2020)

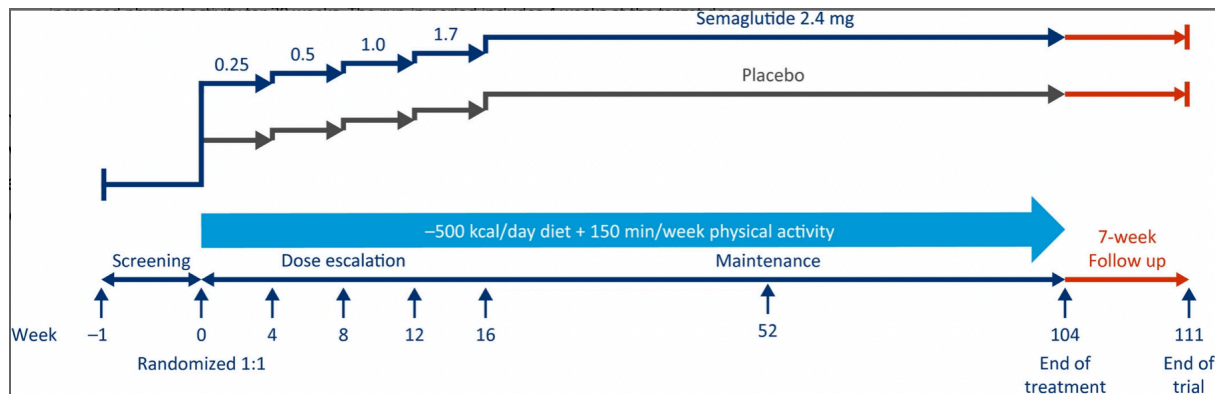


FIGURE 20 : Design de l'essai STEP 5 (Kushner et coll., 2020)

Résultats

Dans le groupe sémaglutide, la moyenne de perte de poids était de -15,2% contre -2,6% dans le groupe placebo. La différence est de 12,6% avec un IC95 de -15,3 à -9,8 ($p < 0,0001$). Concernant l'autre critère d'évaluation primaire, 77 % des participants traités avec le sémaglutide ont atteint une perte de poids supérieure ou égale à 5% alors que 34,4% ont atteint cet objectif dans le groupe non traité. De plus, une perte de poids de plus de 10% a été mesurée chez 62% des patients du groupe sémaglutide 2,4 mg contre 13% des participants placebo. Et plus de 30% des participants du même bras ont perdu 20% de leur poids corporel contre 2% dans le groupe placebo.

L'incidence d'effets secondaires de type gastro-intestinaux a été majorée dans le groupe sémaglutide, ceux-ci étaient légers à modérés.

Cette étude a pu démontrer que le sémaglutide administré chez des adultes souffrant d'obésité ou de surpoids et d'une complication liée à cet excès de poids, permet une perte de poids significative et soutenue pendant 104 semaines en comparaison à un placebo. (Garvey et coll., 2022)

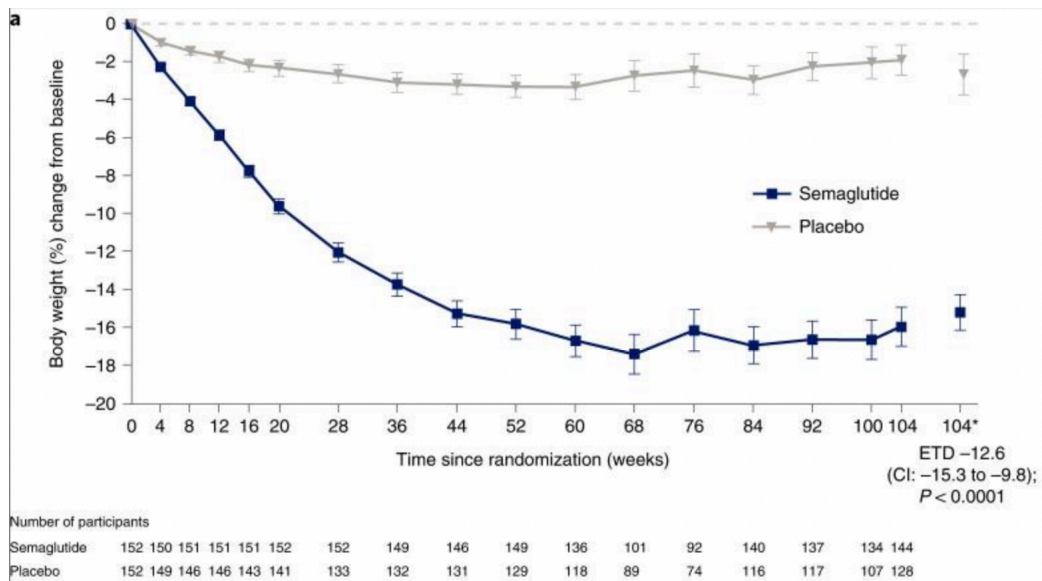


FIGURE 21 : Réduction du poids corporel par rapport à la ligne de base (Garvey et coll., 2022)

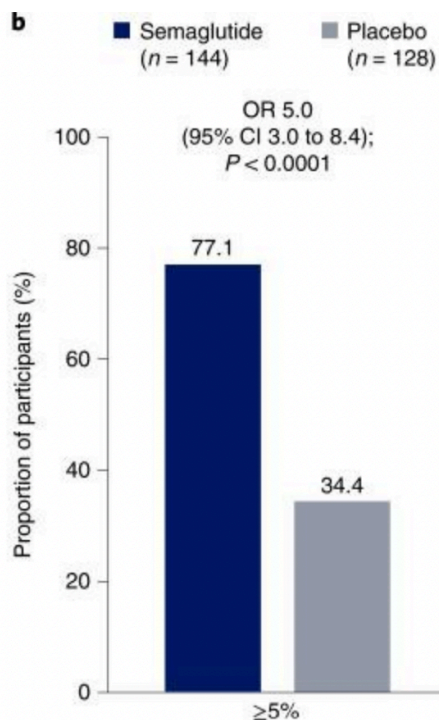


FIGURE 22 : Proportion de patients ayant atteint le seuil de perte de poids de 5% et plus (Garvey et coll., 2022)

3.2.6 Analyse critique des études STEP

- L'étude STEP 1 présente plusieurs forces. Premièrement, les 2 groupes sont assez homogènes au niveau des caractéristiques des patients. Une majorité des patients a terminé l'essai. Ainsi, la compliance au traitement était favorable. L'étude incluant un échantillon de 1950 patients, ceci a permis de renforcer la puissance de l'étude (99%). (Wilding et coll, 2021). Le critère d'évaluation primaire est simple à évaluer. Et ceci est également le cas

pour les critères d'évaluation secondaire mise à part le score de performance physique qui a été rapporté par les patients via un formulaire. De plus, l'analyse pour le critère principal s'est faite en intention de traiter ce qui renforce la valeur des estimations. (Sculier, 2021)

Cependant, la conception, le financement et la supervision ont été réalisés par la firme pharmaceutique qui produit le sémaglutide à savoir Novo Nordisk et ceci concerne tous les essais. En outre, le programme STEP 1 en particulier possède quelques limites. En effet, il inclue majoritairement des femmes de race blanche. Deuxièmement, la durée de l'essai était relativement courte ce qui limite la perspective des effets à long terme du traitement. Enfin, et ceci est valable pour tous les essais du programme, les patients bénéficient de conseils très rigoureux en ce qui concerne le régime alimentaire et les activités physiques. Il est donc possible que l'engagement des patients dans le cadre de l'étude ne soit pas le reflet de la réalité en pratique. (Wilding et coll, 2021)

- Dans l'étude STEP 2, la comparaison avec une dose de sémaglutide de 1 mg a permis de conclure que le sémaglutide administré à une dose de 2,4 mg par semaine permettait une perte de poids supérieure à la dose de 1 mg ou encore aux interventions hygiéno-diététiques seules. De plus, une proportion plus importante dans le groupe sémaglutide 2,4 mg a perdu plus de 5% du poids corporel ce qui permet d'affirmer que cette perte de poids est cliniquement significative. Incluant des patients diabétiques, l'essai STEP 2 a également pu démontrer une amélioration de l'hémoglobine glyquée chez les patients sous sémaglutide 2,4 mg en comparaison au placebo bien que cela soit déjà connu. Toutefois, la différence entre la dose de 2,4 mg et 1 mg en ce qui concerne l'effet sur l'hémoglobine glyquée n'est pas conséquent, la dose d'1mg étant la dose indiquée pour la prise en charge du diabète de type 2.

L'intérêt d'avoir inclus des patients diabétiques dans cet essai réside dans le fait qu'il est connu qu'une perte de poids est plus difficilement atteignable chez un patient diabétique. Il est donc prévisible que les réductions de poids obtenues dans cet essai soient inférieures à celles obtenues par exemple dans STEP 1. Tout comme pour l'essai STEP 1, un plateau est observé à la fin de l'étude en ce qui concerne la perte de poids mais ceci est observé avec toutes les interventions de perte de poids.

En ce qui concerne le choix de la dose, on a pu observer que le nombre de patients ayant perdu 15% de leur poids corporel a quasiment doublé lorsqu'on passe d'une dose de 1 mg à 2,4 mg. La dose plus élevée de sémaglutide comporte donc un intérêt majeur dans la perte de poids. Le nombre important de patients inclus dans cette étude, l'importance du taux d'adhérence au traitement, sont également des points forts de cette étude. Enfin, il a été possible dans cet essai d'ajuster les doses des traitements antidiabétiques.

D'autre part, nous pouvons relever une faiblesse significative dans cet essai. Il s'agit de l'exclusion des patients sous insuline. En effet, l'insuline étant surtout responsable d'une prise de poids, la perte pondérale induite par le sémaglutide chez le patient diabétique sous insuline pourrait être plus faible. (Davies et coll., 2021)

- En ce qui concerne l'essai STEP 3, celui-ci aborde l'utilité d'une thérapie comportementale intensive. En effet, ce que nous pouvons affirmer c'est que le sémaglutide apporte une perte de poids substantielle par rapport à une thérapie comportementale intensive seule où l'on observe une perte de poids de 5 à 10%. Cette dernière atteint souvent un plafond alors que les patients sont toujours en excès de poids. Ceci s'explique notamment par le fait que les restrictions en termes de régime alimentaire et d'activité physique fatiguent le patient à un certain moment. Toutefois, une question reste en suspens. Est-ce que l'ajout d'un régime hypocalorique et d'une thérapie comportementale intensive apporte réellement une plus-value à long terme sur la perte de poids qu'on pourrait obtenir avec le sémaglutide et des mesures hygiéno-diététiques moins intensives.

Cette étude a plusieurs limites. Premièrement, concernant l'amélioration des facteurs de risque en conséquence à la perte de poids, les patients de cette étude n'avaient pas de facteurs de risque élevés. Ceci peut être considéré comme une limite car le bénéfice de la perte de poids sur les facteurs de risque cardiovasculaires notamment aurait pu être d'autant plus marqué. Ensuite, l'apport individuel d'une part du régime hypocalorique et d'autre part de la thérapie comportementale intensive n'a pas pu être démontré dans le groupe placebo. Une troisième limite est la durée relativement courte de cet essai. Les chercheurs n'ont pas vraiment essayé de savoir si cette perte de poids obtenue dans le groupe traité se maintiendrait au-delà de la durée de l'étude si le patient continuerait à prendre son traitement. La réponse à cette question est évoquée notamment dans un prochain essai, l'essai STEP 5. Enfin, contrairement aux deux autres essais, celui-ci a inclus un plus faible nombre de participants et n'a été réalisé qu'aux Etats-Unis. (Wadden et coll., 2021)

- L'essai STEP 4 a démontré que la poursuite du sémaglutide induisait une perte de poids continue et persistante jusqu'à un plafond entre la semaine 60 et 68. Il a également permis une amélioration significative du tour de taille, de la pression artérielle systolique ainsi que des performances physiques. Mais l'arrêt du traitement après la période d'essai provoquait une prise de poids progressive. On pourrait dès lors en déduire que la prise d'un traitement afin de maintenir la perte de poids s'avère nécessaire vu la chronicité de la maladie. Toutefois, d'un individu à l'autre, la réponse au traitement peut fluctuer. On pourrait donc imaginer analyser la proportion de patients chez qui on obtient des pertes de poids cliniquement significatives.

Un atout de cet essai est le plan de retrait. En effet, ceci a permis d'une part de n'inclure dans le groupe de poursuite du sémaglutide que les patients qui ont atteint la cible voulue et d'autre part d'évaluer l'impact du retrait lors du passage au placebo pour les participants concernés.

L'essai comporte également quelques lacunes. Premièrement, comme dit précédemment, les participants ayant poursuivi la prise du sémaglutide sont des patients ayant adhéré au programme d'escalade de dose effectué pendant la période d'essai. Ceci pourrait s'avérer différent de ce qui est observé dans la pratique par un manque de tolérance au traitement. Ainsi, les patients sélectionnés ici pour poursuivre la prise du sémaglutide sont forcément plus tolérants et plus compliants ce qui implique la possibilité d'un biais en terme d'efficacité du traitement dans cet essai. Deuxièmement, le plan de retrait peut également être une limite de cet essai. En effet, il pourrait mener à un biais de sélection et ainsi une surévaluation de la perte de poids obtenue avec la poursuite du sémaglutide. (Rubino et coll., 2021)

- L'objectif de l'essai STEP 5 était d'évaluer l'efficacité du sémaglutide en combinaison avec une intervention comportementale sur la perte de poids mais sur une durée plus longue que les autres essais du programme. Tout comme ce qui a pu être observé dans l'étude STEP 1, la perte de poids atteint un plateau après environ 60 semaines. Toutefois, ce qui est nouveau ici dans l'étude STEP 5 c'est qu'on a pu démontrer qu'avec la poursuite du traitement la perte de poids était maintenue jusqu'au moins la 104^{ième} semaine. Ainsi après cette durée, les patients ont en moyenne perdu 15 % du poids corporel ce qui est assez similaire à la perte de poids obtenue après 68 semaines chez les participants de l'étude STEP 1. Néanmoins, il semble important de noter qu'une petite partie des patients a pris du poids à la fin de l'étude. Ceci a été surtout important dans le groupe placebo.

En rassemblant les données obtenues pour l'essai STEP 1 qui a impliqué la prise continue du sémaglutide pendant 68 semaines, l'essai STEP 4 qui a inclus un programme de retrait et enfin l'étude STEP 5, on peut déduire que la prise en continu du sémaglutide est bénéfique pour une gestion durable du poids.

L'atout de cet essai est la compliance élevée pour le traitement et la proportion importante de participants ayant été au bout de l'étude. En outre, il possède des limites dont le fait que l'étude impliquait majoritairement des femmes de race blanche. De plus, malgré que l'intervention hygiéno-diététique dont bénéficiaient les patients fut assez homogène dans l'ensemble, cela ne prend pas forcément en compte des conseils personnalisés en fonction de chaque individu ce qui serait sûrement le cas dans la pratique clinique. (Garvey et coll., 2022)

4. Impact socio-économique

Récemment, le secteur médico-pharmaceutique connaît une pénurie de la spécialité Ozempic® à base de sémaglutide en injection sous-cutanée indiquée dans la prise en charge du diabète de type 2. Cette pénurie est en partie conséquente à une importante augmentation de la demande pour les personnes souhaitant perdre du poids. Il est prévu qu'elle persiste jusqu'en 2023.

Des recommandations ont donc été mises en place par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) afin de contrer ce phénomène et permettre la continuité des soins. Ainsi tant que la disponibilité de l'Ozempic est réduite, les professionnels de la santé se doivent d'accorder la priorité aux patients diabétiques dans la prescription et la délivrance de cette spécialité. En cas de besoin, le switch vers d'autres principes actifs tels que le liraglutide ou encore l'exénatide est autorisé.

En ce qui concerne la prise en charge de l'obésité, le liraglutide (Saxenda®) est toujours disponible. (AFMPS, 2022) En parallèle, la firme ayant produit la spécialité indiquée pour le diabète de type 2 a reçu en 2022 une autorisation de mise sur le marché en Europe par l'EMA (European Medicines Agency) pour une nouvelle spécialité Wegovy® contenant le sémaglutide. Mais celui-ci est indiqué pour la gestion du poids. Ainsi, les patients ayant un IMC supérieur à 30 kg/m² ou à 27 avec des comorbidités liées au poids pourraient bénéficier d'une dose d'entretien de 2,4 mg une fois par semaine par injection sous-cutanée. (EMA, 2022)

5. Discussion

L'obésité est un enjeu de santé publique. Sa prise en charge fait par conséquent l'objet d'une attention particulière. Le premier choix reste toujours la prise en charge multi-disciplinaire centrée sur les mesures hygiéno-diététiques. Toutefois, ces dernières ne sont souvent pas assez efficaces ou ne sont pas maintenues sur le long terme et aboutissent à des rechutes. De plus, il arrive fréquemment que le patient présente déjà des complications ce qui force le recours à la chirurgie bariatrique au vu de son efficacité largement prouvée.

Il semble donc essentiel de développer des alternatives non invasives qui seraient plus efficaces que les traitements actuellement disponibles et qui pourraient ainsi combler le vide entre les mesures hygiéno-diététiques et la chirurgie. A l'heure actuelle, en Belgique, seul le liraglutide est indiqué comme approche pharmacologique pour la gestion du poids. Toutefois, le sémaglutide commercialisé sous le nom d'Ozempic est également prescrit en off-label. La prescription du sémaglutide (Ozempic®) à la place du liraglutide (Saxenda®) s'explique par plusieurs éléments : premièrement, le coût du sémaglutide à la dose maximale (1 mg) est inférieur à celui du liraglutide à la dose maximale (3 mg) (100 € versus 250 € par mois). Deuxièmement, le sémaglutide à la différence du liraglutide consiste en une injection hebdomadaire ce qui augmente la compliance. Enfin, comme on a pu le constater lors de l'analyse du programme STEP et de l'essai de phase 2 comparant l'efficacité du liraglutide et du sémaglutide, le sémaglutide sous le nom de Wegovy (car 2.4 mg par semaine ! n'est pas encore commercialisé) a démontré une perte de poids supérieure à la perte de poids pouvant être obtenue avec tous les autres traitements actuellement indiqués pour la gestion du poids. D'autre part, on constate une stabilisation de cette perte de poids après 60 semaines ce qui est plus tardif que ce qui a pu être obtenu avec le liraglutide. Toutefois, les populations incluses dans ces études diffèrent ce qui limite la valeur de cette comparaison. (Wilding et coll, 2021)

On peut donc en conclure que le sémaglutide atteint des objectifs supérieurs à ce que les traitements actuels proposent. Ainsi, il pourrait en termes d'efficacité s'interposer entre les interventions comportementales/pharmacologiques et la chirurgie bariatrique. Cette dernière reste à l'heure actuelle l'alternative la plus efficace et la plus sûre pour la gestion du poids (Rubino et coll., 2021).

Néanmoins, plusieurs questions restent en suspens. Le sémaglutide (2,4 mg par semaine) sera commercialisé prochainement sous le nom de Wegovy, mais sera-t-il abordable en termes de prix et sera-t-il remboursé ? De plus, il reste évident que nous n'avons pas un recul suffisamment long sur l'efficacité du sémaglutide sachant que la plus longue durée évaluée lors d'un essai est deux ans. En outre, comme on a pu le constater au cours du programme STEP, il y a forcément une reprise du poids après l'arrêt du traitement. Cette reprise du poids est néanmoins inévitable lorsqu'on arrête le traitement de fond de toute affection chronique.

Etant donné l'importance des maladies cardiovasculaires dans un contexte d'obésité, il semble aussi nécessaire d'investiguer la réduction de l'incidence d'événements cardiovasculaires obtenue avec la prise de sémaglutide (Wegovy®). C'est le cas d'une étude en cours dans le programme SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity) ce qui permettra de confirmer les résultats obtenus dans le cadre du programme STEP en ce qui concerne les facteurs de risque cardiovasculaires. (Kushner et coll., 2020)

D'autres études dans le programme STEP sont en cours. Ainsi, STEP 6 aura pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une injection hebdomadaire de sémaglutide chez des adultes d'Asie de l'Est obèses ou en surpoids. STEP TEENS étudie l'efficacité du sémaglutide chez les adolescents. STEP 7 aura pour but d'investiguer l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide chez la population chinoise. Une injection hebdomadaire de 2,4 mg de sémaglutide sera comparée à l'injection quotidienne de liraglutide 3mg chez les patients obèses ou en surpoids dans l'étude STEP 8.

Le tirzépate, agoniste du récepteur au GLP-1 mais également du GIP a permis dans un essai de phase 3 de démontrer une perte de poids moyenne allant jusque 20,9% du poids corporel ce qui se rapproche des pertes de poids pouvant être obtenues avec la chirurgie bariatrique. Toutefois, l'innocuité de ce traitement reste encore à déterminer sur une plus grande durée. (Jastreboff et coll., 2022)

6. Conclusion

Face à l'ampleur de la gravité que présente la pandémie de l'obésité, il a été nécessaire d'élargir les recherches en ce qui concerne sa prise en charge. Ainsi, les progrès dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques menant à l'obésité ont ouvert la voie à plusieurs pistes thérapeutiques. Toutefois, celles-ci sont toujours en cours d'investigation afin d'évaluer l'innocuité mais également l'efficacité sur le long terme et l'amélioration des facteurs de risque dans le but de limiter les complications.

Néanmoins, comme vu précédemment, toute alternative pharmacologique doit s'accompagner d'une activité physique, un régime alimentaire approprié ainsi qu'une thérapie comportementale et tout ceci sur le long terme. Ceci a largement pu être prouvé notamment dans les études STEP où une perte de poids non négligeable a quand même pu être atteinte dans le groupe placebo.

Dans ce contexte, le nouvel analogue du GLP-1 dans le cadre de la gestion du poids présente un progrès important. Les études discutées dans le cadre de ce mémoire semblent être en faveur du sémaglutide. Toutefois, sa place en tant que potentielle alternative à la chirurgie bariatrique doit encore être établie. D'autres études doivent encore évaluer la perte de poids sur le long terme afin d'obtenir une durée de traitement théorique. Mais également, des études permettant d'établir le lien entre la prise en charge de l'obésité en règle générale et la diminution de la mortalité.

7. Méthodologie

Le point de départ de ce mémoire réside dans une discussion avec une amie pharmacienne. Celle-ci sachant que le domaine de l'endocrinologie m'intéressait particulièrement m'a évoqué l'actuelle problématique rencontrée en officine qui est celle de l'augmentation de la demande pour l'Ozempic pour des patients désirant une perte de poids.

Après un premier entretien avec mon promoteur, celui-ci m'a mis sur la voie du programme STEP. En introduisant le nom du programme sur mon moteur de recherche, un article abordant les points clés des 5 études du programme STEP (Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5) a attiré mon attention et m'a permis d'élaborer le plan de mon mémoire.

Ainsi, j'ai pu faire mes recherches sur le site de la NIH (National Library of Medicine) plus précisément sur PubMed. J'ai introduit dans le MeSH (Medical Subject Headings) les mots-clés : « semaglutide » et « obesity ». Le sémaglutide dans le cadre de la prise en charge de l'obésité étant un sujet d'actualité, je me suis surtout concentrée sur les articles les plus récents.

En outre, en introduisant les termes « obesity » et « physiopathology », j'ai pu comprendre toute la problématique de l'obésité, ses enjeux, ses complications afin de pouvoir mieux intégrer les variables étudiées dans les essais que j'ai abordés. Enfin, le site de l'OMS, Drug Bank, Minerva, l'EMA ou encore l'AFMPS ont permis de compléter mes recherches.

8. Références

○ Articles

Acosta A, Abu Dayyeh BK, Port JD, Camilleri M. (2014) Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. **Gut** ;63(4):687-95.

Baggio LL, Drucker DJ (2007) Biology of incretins: GLP-1 and GIP. **Gastroenterology** ;132(6):2131-57.

Boirie, Y. (2009) Obésité: physiopathologie et conséquences. **Obésité morbide et urgences**, vol. 16.

Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP (2016) Management of obesity. **Lancet** ;387(10031):1947-56.

Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL (2018) Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. **Drugs** ;78(11):1113-1132.

Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljoen A, Wadden TA, Lingvay I; STEP 2 Study Group (2021). Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet** ;397(10278):971-984.

Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, Halford JGC, Farpour-Lambert NJ, Blaak EE, Woodward E, Toplak H (2019) The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. **Obes Facts** ;12(2):131-136.

Galmiche Marie, Déchelotte Pierre (2022) Les approches thérapeutiques non invasives de l'obésité : hier, aujourd'hui et demain, **Nutrition Clinique et Métabolisme** ; 36 (4) : 226-246.

Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Wharton S; STEP 5 Study Group (2022). Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. **Nat Med** ;28(10):2083-2091.

Gorasso, V., Moyersoen, I., Van der Heyden, J. et al (2022) Health care costs and lost productivity costs related to excess weight in Belgium. **BMC Public Health** 22, 1693.

Hermans P Michel (2019) Semaglutide (Ozempic ®) nouvel analogue du GLP-1 à administration hebdomadaire destiné au traitement du diabète de type 2. **Louvain Med**;138 (6):318-325

Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators (2022) Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. **N Engl J Med** ;387(3):205-216.

Jensen L, Helleberg H, Roffel A, van Lier JJ, Bjørnsdottir I, Pedersen PJ, Rowe E, Derving Karsbøl J, Pedersen ML (2017). Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. **Eur J Pharm Sci**; 104:31-41.

Kalra S, Sahay R (2020) A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. **Diabetes Ther.** 11(9):1965-1982.

Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, Lingway I, Thomsen M, Wadden TA, Wharton S, Wilding JPH, Rubino D (2020) Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. **Obesity** (Silver Spring) ;28(6):1050-1061.

Mahmoud AM (2022) An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. **Int J Mol Sci** ;23(3):1341.

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organ Tech Rep Ser.** 2000;894: i-xii, 1-253.

O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al (2018) Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. **Lancet**;392:637-49.

Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingway I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; STEP 4 Investigators (2021) Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. **JAMA** ;325(14):1414-1425.

Sculier J.P. (2021) Le sémaglutide, un agoniste de la GLP-1, permet d'obtenir, en association avec des mesures diététiques et de l'exercice, une réduction significative du poids après un an de traitement chez les adultes en surpoids ou obèses et sans diabète sucré. **Minerva** 20:114-117.

Shu Y, He X, Wu P, Liu Y, Ding Y, Zhang Q (2022) Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: A pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system. **Front Public Health**; 10:996179.

Thissen JP (2022). La chirurgie bariatrique: la guérison du diabète sucré de type 2 ? **Louvain Med**; 141: 375-381

Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT, STEP 3 Investigators (2021). Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. **JAMA** ;325(14):1403-1413

Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group (2021). Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. **N Engl J Med**; 384(11):989-1002.

- Sites internet

AFMPS (2022) Disponibilité limitée de l'Ozempic : recommandations aux médecins (spécialistes) et aux pharmaciens (hospitaliers) :

https://www.afmps.be/fr/news/disponibilite_limitee_de_lozempic_recommandations_aux_medecins_specialistes_et_aux_pharmaciens (page consultée le 2/01/2023)

CBIP – obésité :

<https://www.cbip.be/fr/chapters/21?frag=16386&matches=obésité%7Cl%27obésité%7Cl'obésité>

Clinique Spinecor – formulaire SF-36: <https://cliniquespinecor.ca/pdf/SF-36-francais.pdf> (page consultée le 10 janvier 2023)

Drug Bank – sémaglutide : <https://go.drugbank.com/drugs/DB13928> (page consultée le 4 janvier 2023)

EMA – Ozempic : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic> (page consultée le 4 janvier 2023)

EMA – Wegovy https://www-ema-europa-eu.translate.google.com/en/medicines/human/EPAR/wegovy?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=fr&_x_tr_hl=fr&_x_tr_pto=sc#authorisation-details-section (page consultée le 2/01/2023)

EMA – Notice Ozempic : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_fr.pdf (page consultée le 21 novembre 2022)

EMA – Notice Wegovy : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_fr.pdf (page consultée le 21 novembre 2022)

OMS – obésité : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (page consultée le 21 novembre 2022)

Sciensano - obésité : <https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/obesite/chiffres#surpoids-et-obesite-dans-le-monde> (page consultée le 21 novembre 2022)

Annexe : Questionnaire SF-36



SF-36 Questionnaire au patient

AAAA-MM-JJ

▲ # de dossier

▲ Date (AAAA-MM-JJ)

RENSEIGNEMENTS

▲ Nom de famille

▲ Prénom

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est:

- Excellente
 Très bonne
 Bonne
 Médiocre
 Mauvaise

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment?

- Bien meilleur
 Plutôt meilleur
 À peu près pareil
 Plutôt moins bon
 Beaucoup moins bon

3. Les questions suivantes portent sur des activités quotidiennes. Est-ce que votre santé vous limite dans ces activités?

	Oui, beaucoup limité.e	Oui, un peu limité.e	Non, pas du tout limité.e
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux quilles, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Soulever et porter les courses.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Monter plusieurs étages par l'escalier.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e. Monter un étage par l'escalier.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g. Marcher plus d'un kilomètre à pied.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h. Marcher plusieurs centaines de mètres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i. Marcher une centaine de mètres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous eu certains des problèmes suivants à votre travail ou pendant vos activités quotidiennes suite à votre état de santé **physique**?

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous eu certains des problèmes suivants à votre travail ou pendant vos activités quotidiennes suite à votre état de santé **émotionnelle**?

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état de santé, physique ou émotionnelle vous a gêné dans votre vie ou vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances?

- Pas du tout Un petit peu Moyennement Beaucoup Énormément

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques?

- Nulle Très faible Faible Moyenne Grande Très grande

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité.e dans votre travail ou vos activités domestiques?

- Pas du tout Un petit peu Moyennement Beaucoup Énormément

Les questions suivantes portent sur comment vous vous sentez et comment les choses sont allées pour vous au cours de ces 4 dernières semaines. Choisissez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous ressentez.

9. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où:	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
a. Vous vous êtes senti.e dynamique?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Vous vous êtes senti.e très nerveux.se?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Vous vous êtes senti.e si découragé.e que rien ne pouvait vous remonter le moral?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Vous vous êtes senti.e calme et détendu.e?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e. Vous vous êtes senti.e débordant.e d'énergie?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f. Vous vous êtes senti.e triste et abattu.e?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g. Vous vous êtes senti.e épuisé.e?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h. Vous vous êtes senti.e bien dans votre peau?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i. Vous vous êtes senti.e fatigué.e?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité.e dans votre travail ou vos activités domestiques?

- En permanence Très souvent Souvent Quelquefois Rarement Jamais

11. Dans quelle mesure chacun des énoncés suivants sont-ils vrai ou faux pour vous?	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt faux	Totalement faux
a. Je tombe malade plus facilement que les autres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Je suis en parfaite santé.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

▲ Signature du patient

▲ Date

La pandémie de l'obésité constitue un réel enjeu de santé publique à notre époque. En effet, cela engendre des conséquences tant au niveau médical qu'économique et social. Dans ce contexte, il devient primordial de développer de nouvelles approches afin de ralentir la progression de la pandémie. A l'heure actuelle, le recours à la chirurgie bariatrique est souvent inévitable du fait des complications déjà présentes. Toutefois, un analogue du GLP-1, le Sémaglutide a permis d'obtenir dans des essais une perte de poids significative et supérieure à ce que les traitements actuels proposent. Ainsi dans le cadre de ce mémoire, il est question d'évaluer la place future de cette molécule dans l'arsenal thérapeutique de la gestion du poids. Pour ce faire, il aborde un programme d'essais 'Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity ' dans lequel différentes variables sont évaluées et tente de comparer le Sémaglutide au Liraglutide qui lui est actuellement indiqué pour la gestion du poids.

The obesity pandemic is a real public health issue nowadays. Indeed, it has medical, economic and social consequences. In this context, it is essential to develop new approaches to slow down the progression of the pandemic. At this time, recourse to bariatric surgery is often unavoidable because of complications already present. However, a GLP-1 analogue, Semaglutide, has been shown to achieve significant weight loss in trials and is superior to what current treatments offer. Thus, in the context of this dissertation, the aim is to evaluate the future place of this molecule in the therapeutic arsenal for weight management. To do so, it discusses a trial program 'Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity' in which different variables are evaluated and attempts to compare Semaglutide to Liraglutide, currently indicated for weight management.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales

Avenue Mounier, 73 bte B1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/fasb