LE MÉDICAMENT DU MOIS

LE SÉMAGLUTIDE, AGONISTE DES RÉCEPTEURS DU GLP-1 EN INJECTION SOUS-CUTANÉE HEBDOMADAIRE (OZEMPIC®)

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Le sémaglutide (Ozempic®) est un nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1), en injection sous-cutanée hebdomadaire, indiqué dans le traitement du diabète de type 2 (DT2). Les études cliniques du programme de phase 3 SUSTAIN ont démontré l'efficacité et la sécurité d'emploi du sémaglutide chez des patients DT2 traités par régime et exercice, par antidiabétiques oraux ou encore par insuline. Les études comparatives directes et indirectes indiquent que le sémaglutide (0,5 ou 1,0 mg une fois par semaine) exerce un effet anti-hyperglycémiant plus puissant et provoque une perte pondérale plus importante que les autres AR GLP-1. Le sémaglutide a démontré sa sécurité cardiovasculaire chez des patients DT2 à risque. Présenté sous forme d'un stylo pré-rempli pour injection sous-cutanée, Ozempic® est actuellement remboursé en Belgique après échec d'un traitement antidiabétique (dont la metformine; $HbA_{1c} > 7,5\%$ ou 58 mmol/mol) chez des patients DT2 avec un indice de masse corporelle $\geq 30\text{ kg/m}^2$.

MOTS-CLÉS : Administration hebdomadaire - Diabète de type 2 - Glucagon-like peptide-1 - Obésité - Sémaglutide

SEMAGLUTIDE, ONCE WEEKLY GLP-1 RECEPTOR AGONIST (OZEMPIC®)

SUMMARY : Semaglutide (Ozempic®) is a new once-weekly agonist of glucagon-like peptide-1 receptors (GLP-1 AR) indicated in the treatment of type 2 diabetes (T2D). Phase III clinical trials of the SUSTAIN programme demonstrated both the efficacy and safety of semaglutide in patients with T2D treated by diet and exercise, oral antidiabetic agents or even insulin. Direct and indirect comparative clinical trials showed that semaglutide (subcutaneous 0.5 or 1.0 mg once weekly) exerts a better glucose-lowering activity and a greater weight loss than other GLP-1 AR. Presented as prefilled pens for subcutaneous injection, semaglutide is currently reimbursed in Belgium after failure of antidiabetic therapy including metformin ($HbA_{1c} > 7,5\%$ or 58 mmol/mol) in T2D patients with body mass index $\geq 30\text{ kg/m}^2$.

KEYWORDS : Glucagon-like peptide-1 - Obesity - Once-weekly administration - Semaglutide - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Depuis la découverte des propriétés remarquables du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), les agonistes des récepteurs de cette hormone intestinale développés par l'industrie pharmaceutique (AR GLP-1) occupent une place de plus en plus importante dans le traitement du diabète de type 2 (DT2), en jouant le rôle d'incrétinomimétiques (1). En cas d'échec du traitement oral, ils ont supplanté le passage à l'insuline dans le dernier consensus 2018 de l'American Diabetes Association et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2), document qui a fait l'objet d'un résumé dans la Revue (3). Ils peuvent aussi être utilisés en association avec un traitement par insuline. Les premiers AR GLP-1 commercialisés devaient être administrés par voie sous-cutanée en deux injections par jour (exénatide, Byetta®) ou une injection par jour [liraglutide (Victoza®), lixisénatide (Lyxumia®)]. Par contre, les plus récents requièrent seulement une injection sous-cutanée hebdomadaire [exénatide à libération prolongée (Bydureon®),

albiglutide (Eperzan®, retiré ensuite du marché), dulaglutide (Trulicity®)]. Tous ces AR GLP-1 ont été présentés dans la rubrique «Le Médicament du mois» de la Revue au moment de leur mise sur le marché belge. Même s'ils appartiennent tous à la même classe thérapeutique, les AR GLP-1 sont sensiblement différents les uns des autres, différences qui peuvent se répercuter sur les effets cliniques (4). Nous avons rapporté (5) les résultats remarquables de protection cardiovasculaire (CV) de l'étude LEADER avec le liraglutide (6), étude qui a ouvert des perspectives nouvelles pour les AR GLP-1 dans le traitement du patient DT2 à risque CV (2, 3).

Le but de cet article est de présenter un nouvel AR GLP-1, dont l'action prolongée permet une injection sous-cutanée hebdomadaire. Il s'agit du sémaglutide (Ozempic®) commercialisé par la firme Novo Nordisk (7). Il se distingue des autres AR GLP-1 par une activité anti-hyperglycémiant plus prononcée et un effet plus marqué sur la perte pondérale (8), ce qui, dès 2017, le faisait considérer comme un AR GLP-1 prometteur (9). Nous décrirons les caractéristiques principales de cet AR GLP-1 sur le plan de sa structure originale, de sa pharmacocinétique et de sa pharmacodynamie. Nous rapporterons ensuite les résultats des principales études cliniques publiées récemment, notamment celles faisant partie du programme de phase 3 SUSTAIN («Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of

(1) Professeur ordinaire honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

Type 2 Diabetes») (10), en ce compris l'étude de sécurité CV SUSTAIN 6 (11). Nous mentionnerons les indications reconnues par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et, plus particulièrement, les conditions de remboursement actuellement en vigueur en Belgique, et rappellerons, enfin, quelques modalités pratiques d'utilisation.

STRUCTURE

Comme le liraglutide, l'AR GLP-1 de référence bien connu de Novo Nordisk commercialisé en Belgique il y a déjà près de 10 ans (12), le sémaglutide est un peptide présentant 94 % d'homologie avec le GLP-1 humain (13). Le squelette peptidique est produit par la fermentation de la levure *Saccharomyces cerevisiae* et la technique de l'ADN recombinant. Par rapport au GLP-1 naturel, il comprend la substitution de trois acides aminés pour permettre la liaison d'un diacide gras C18 se fixant à l'albumine avec un «espaceur» hydrophile. Cette structure favorise également la stabilisation contre la dégradation provoquée par la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (14). Contrairement, au dulaglutide (15), le sémaglutide est une molécule relativement petite (environ 4 kilodaltons). Cette caractéristique lui permet de passer plus aisément la barrière hémato-encéphalique et, ainsi, d'atteindre le centre de l'appétit dans l'hypothalamus. Grâce à cette action centrale, l'effet satiétogène est plus marqué, ce qui résulte en une perte de poids plus prononcée que celle observée avec d'autres AR GLP-1 (16) (voir plus loin : études cliniques).

PHARMACOCINÉTIQUE

En comparaison avec le GLP-1 natif, le sémaglutide a une demi-vie prolongée d'environ une semaine, ce qui permet de l'administrer par voie sous-cutanée une fois par semaine. Le principal mécanisme d'action prolongée est la liaison à l'albumine (99 %), ce qui entraîne une baisse de la clairance rénale et une protection contre la dégradation métabolique. De plus, comme déjà dit, le sémaglutide est stabilisé de manière à éviter la dégradation par l'enzyme DPP-4 (7).

La concentration maximale est mesurée 1 à 3 jours après l'administration sous-cutanée de la dose tandis que l'exposition à l'état d'équilibre est atteinte après 4 à 5 semaines d'administration une fois par semaine. L'exposition au sémaglutide augmente de manière dose-proportionnelle pour des doses de 0,5 mg et 1 mg. La biodis-

ponibilité absolue par voie sous-cutanée est de 89 %. Le sémaglutide est fortement métabolisé et environ 2/3 de ses métabolites sont excrétés dans l'urine et 1/3 dans les fèces. Avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 semaine, le sémaglutide reste présent dans la circulation pendant approximativement 5 semaines après la dernière dose (7).

L'âge, le sexe, l'origine ethnique et la fonction hépatique n'ont aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du sémaglutide. Il en est de même de la fonction rénale, comme l'a montré une étude dédiée à cet effet (17). S'il existe une relation inverse entre le poids corporel (ou l'indice de masse corporelle) et l'exposition au sémaglutide, les différences observées n'ont sans doute pas de réel impact clinique dans la gamme de poids communément observée en clinique (7).

Le sémaglutide, comme les autres AR GLP-1, peut retarder la vidange gastrique (18). A ce titre, il peut avoir une influence sur la vitesse d'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale, même si les éventuelles conséquences cliniques sont probablement faibles (7). Néanmoins, selon la notice, le sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des médicaments par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide.

PHARMACODYNAMIE

Le sémaglutide reproduit les effets du GLP-1 dont on connaît les effets positifs sur l'homéostasie glycémique et la régulation de l'appétit (1). Comme le GLP-1 et les autres analogues, il augmente la sécrétion d'insuline et diminue celle de glucagon, les deux effets de façon glucose-dépendante, ce qui limite fortement le risque d'hypoglycémie. Ces effets hormonaux conjugués entraînent une diminution de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale (7, 18). Chez le patient DT2, cette activité anti-hyperglycémiant apparaît dès la première injection et se maintient pendant tout l'intervalle de l'injection hebdomadaire. Il en résulte une diminution dose-dépendante des taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), comme démontré dans les études cliniques contrôlées (10).

Les autres effets du sémaglutide consistent en une freination de l'appétit (avec moindre attirance pour les aliments riches en graisses) (16), un ralentissement de la vidange gastrique (18), une baisse de la pression artérielle, une augmentation de la fréquence cardiaque et une amélioration du profil lipidique (7, 18).

PRINCIPALES ÉTUDES CLINIQUES

La sécurité et l'efficacité du sémaglutide ont été bien étudiées, notamment dans le vaste programme de développement clinique SUSTAIN. Celui-ci comprend des essais *versus* placebo (Tableau I) et des essais *versus* un comparateur actif (Tableau II) dans des populations DT2 dont le traitement de fond allait du régime seul à une combinaison d'antidiabétiques, en ce compris l'insuline (10). Par ailleurs, la sécurité CV du sémaglutide a été démontrée dans l'étude SUSTAIN 6 (Tableau III).

A. ETUDES VERSUS UN PLACEBO

Le sémaglutide, à la posologie de 0,5 mg ou 1,0 mg par semaine, s'est montré efficace sur la réduction du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés sous régime seul (19), antidiabétiques oraux (avec présence d'une gliflozine) (20) ou insuline basale (21) (Tableau I). Il en résulte une augmentation significative du pourcentage de patients qui atteignent la cible d'HbA_{1c} < 7 % ou 53 mmol/mol.

B. ETUDES VERSUS UN COMPARATEUR ACTIF

Le sémaglutide, aux deux doses de 0,5 mg et 1,0 mg par semaine, s'est montré supérieur à la sitagliptine, inhibiteur de la DPP-4 de référence (22), confirmant ainsi les données d'autres études ayant comparé un AR GLP-1 avec une

gliptine (23). A la dose de 1,0 mg par semaine, le sémaglutide s'est montré plus performant sur la réduction du taux d'HbA_{1c} et du poids que l'exénatide à libération prolongée à la dose de 2,0 mg/semaine (24). De même, le sémaglutide s'avère plus puissant que le dulaglutide, en comparant tant les faibles (0,5 vs 0,75 mg/semaine) que les fortes (1,0 vs 1,5 mg/semaine) doses des deux AR GLP-1 (25). Par ailleurs, chez des patients insuffisamment contrôlés sous antidiabétiques oraux, le sémaglutide s'est montré plus efficace que l'insuline basale glargine (26), ce qui conforte la position du nouveau consensus ADA-EASD 2018 préférant le recours à un AR GLP-1 plutôt qu'à une insuline basale lorsqu'un traitement injectable devient nécessaire après échec du traitement oral (2, 3). Enfin, une étude de modélisation, à partir des résultats des études cliniques disponibles, suggère que le transfert d'un autre AR GLP-1 (liraglutide, exénatide à libération prolongée, dulaglutide) vers le sémaglutide conduit à une diminution supplémentaire du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel (8). Les effets remarquables sur le poids ont conduit à la planification d'études cliniques chez des patients obèses sans DT2 et un programme est en cours pour tester le sémaglutide comme médicament anti-obésité (27).

C. ETUDE DE SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE SUSTAIN 6

Le sémaglutide en injection sous-cutanée hebdomadaire a démontré sa sécurité CV en apportant la preuve d'une non-infériorité par rap-

Tableau I. Etudes comparant le sémaglutide, 0,5 ou 1,0 mg une fois par semaine, à un placebo chez le patient DT2 (programme SUSTAIN).

Etudes	Durée suivi (sem)	Traitement de base	Posologie Séma	N Séma/ placebo	Delta HbA _{1c} (%) Séma vs placebo	Différence delta HbA _{1c} (%) Séma vs placebo	Delta poids (kg) Séma vs placebo	Différence delta poids (kg) Séma vs placebo
SUSTAIN 1 (19)	30	Régime seul	0,5 mg/sem	128/129	-1,45 vs -0,02	-1,43 (-1,71 à -1,15) P < 0,0001	-3,73 vs -0,98	-2,75 (-3,92 à -1,58) P < 0,0001
			1,0 mg/sem	130/129	-1,55 vs -0,02	-1,53 (-1,81 à -1,25) P < 0,0001	-4,53 vs -0,98	-3,56 (-4,74 à -2,38) P < 0,0001
SUSTAIN 5 (21)	30	Insuline basale ± metformine	0,5 mg/sem	132/133	-1,40 vs -0,10	1,35 (-1,61 à -1,10) P < 0,0001	-3,7 vs -1,4	-2,31 (-3,33 à -1,29) P < 0,0001
			1,0 mg/sem	131/133	-1,80 vs -0,10	-1,75 (-2,01 à -1,50) P < 0,0001	-6,4 vs -1,4	-5,06 (-6,08 à -4,04) P < 0,0001
SUSTAIN 9 (20)	30	ADO (avec gliflozine)	1,0 mg/sem	151/151	-1,50 vs -0,10	-1,42 (-1,61 à -1,24) P < 0,0001	-4,7 vs -0,9	-3,81 (-4,70 à -2,93) P < 0,0001

ADO : antidiabétiques oraux. HbA_{1c} : hémoglobine glyquée. Sem : semaine. Séma : sémaglutide.

Tableau II. Etudes comparant le sémaglutide, 0,5 ou 1,0 mg une fois par semaine, à un comparateur actif chez le patient DT2 (programme SUSTAIN).

Etudes	Durée suivi (sem)	Traitement de base	Comparateur	Posologie Séma	N Séma/comparateur	Delta HbA _{1c} (%) Séma vs comparateur	Différence delta HbA _{1c} (%) Séma vs comparateur	Delta poids (kg) Séma vs comparateur	Différence delta poids (kg) Séma vs comparateur
SUSTAIN 2 (22)	56	Metformine ± TZD	Sitagliptine 100 mg/jour	0,5 mg/sem	409/407	-1,30 vs -0,50	-0,77 (-0,92 à -0,62) P < 0,0001	-4,3 vs -1,9	-2,35 (-3,06 à -1,63) P < 0,0001
				1,0 mg/sem	409/407	-1,60 vs -0,50	-1,06 (-1,21 à -0,91) P < 0,0001	-6,1 vs -1,9	-4,20 (-4,91 à -3,49) P < 0,0001
SUSTAIN 3 (24)	56	ADO	Exénatide ER 2,0 mg/sem	1,0 mg/sem	404/405	-1,50 vs -0,90	-0,62 (-0,80 à -0,44) P < 0,0001	-5,6 vs -1,9	-2,26 (-3,02 à -1,51) P < 0,0001
SUSTAIN 7 (25)	40	Metformine	Dulaglutide 0,75 mg/sem	0,5 mg/sem	301/299	-1,50 vs -1,10	-0,40 (-0,55 à -0,25) P < 0,0001	-4,6 vs -2,3	-3,78 (-4,58 à -2,98) P < 0,0001
				1,0 mg/sem	300/299	-1,80 vs -1,40	-0,41 (-0,57 à -0,25) P < 0,0001	-6,5 vs -3,0	-3,55 (-4,32 à -2,78) P < 0,0001
SUSTAIN 4 (26)	30	Metformine ± SU	Insuline glargine (titrée → 29,2 U/sem)	0,5 mg/sem	362/360	-1,21 vs -0,83	-0,38 (-0,52 à -0,24) P < 0,0001	-3,47 vs +1,15	-4,62 (-5,27 à -3,96) P < 0,0001
				1,0 mg/sem	360/360	-1,64 vs -0,83	-0,81 (-0,96 à -0,67) P < 0,0001	-5,17 vs +1,15	-6,33 (-7,00 à -5,68) P < 0,0001

ADO : antidiabétiques oraux. HbA_{1c} : hémoglobine glyquée. Sem : semaine. Séma : sémaglutide. SU : sulfamide hypoglycémiant. TZD : thiazolidinedione.
NB : Les études SUSTAIN 8 (sémaglutide vs canagliflozine) et SUSTAIN 10 (sémaglutide vs liraglutide) sont pas encore publiées.

port à un placebo chez des patients DT2 à haut risque CV et ceci, suivant les recommandations de la Food and Drug Administration (FDA) américaine (Tableau III) (11). Par ailleurs, bien que SUSTAIN 6 n'était pas conçu pour démontrer une supériorité, une réduction significative de 26 % du critère d'évaluation composite principal (événements CV majeurs : mortalité CV, infarctus du myocarde non mortels et accidents vasculaires cérébraux - AVC - non mortels) a été enregistrée. Contrairement à LEADER avec le liraglutide (essai avec une puissance statistique plus grande en raison du nombre plus important de patients recrutés) (6), SUSTAIN 6 n'a pas montré de réduction significative de la mortalité CV ou totale, mais bien une diminution significative des AVC (Tableau III). Il est intéressant de noter que la sécurité CV du sémaglutide a été confirmée récemment dans l'étude PIONEER 6 (28). Cet essai de non-infériorité a comparé une formulation galénique originale pour usage oral du sémaglutide (actuellement en phase finale de développement) avec un placebo chez des patients DT2 à haut risque CV, remplissant

des critères d'inclusion comparables à ceux de SUSTAIN 6 (11) et de LEADER (6) (Tableau III).

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

Lors de 8 essais de phase 3a, 4.792 patients ont été exposés au sémaglutide. Comme avec les autres AR GLP-1, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées étaient les troubles gastro-intestinaux (10). Des nausées sont survenues chez 17,0 % et 19,9 % des patients DT2 lorsqu'ils étaient traités avec, respectivement, 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide; des diarrhées sont apparues chez, respectivement, 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez, respectivement, 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée, plus fréquemment rapportés pendant les premières semaines et premiers mois de traitement. Les événements digestifs ont entraîné un arrêt du médicament chez 3,9 % et 5 % des patients traités par 0,5 mg et 1,0 mg de sémaglutide par semaine, respectivement.

Tableau III. Comparaison des résultats cardiovasculaires obtenus avec le sémaglutide versus placebo dans SUSTAIN 6 et avec le liraglutide versus placebo dans LEADER chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire. A titre indicatif figurent également les résultats obtenus avec le sémaglutide oral dans PIONEER 6.

ESSAIS CLINIQUES	LEADER (6)	SUSTAIN 6 (11)	PIONEER 6 (28)
AR GLP-1	Liraglutide s.c. titré jusque 1,8 mg/jour	Sémaglutide s.c. 0,5 ou 1,0 mg/semaine	Sémaglutide oral titré jusque 14 mg/jour
Suivi médian (années)	3,8	2,1	1,3
Patients (n) (actif vs placebo)	4.668 vs 4.672	1.648 vs 1.649	1.591 vs 1.592
% Patients avec MCV connue	72,3	83,0 (MCV ou IRC)	84,7 (MCV ou IRC)
Critère CV principal composite (*)	0,87 (0,78–0,97) P = 0,01	0,74 (0,58–0,95) P = 0,02	0,79 (0,57–1,11) P = 0,17 (**)
Infarctus du myocarde	0,86 (0,73–1,00) P = 0,046	0,74 (0,51–1,08) P = 0,12	1,18 (0,73–1,90)
AVC ischémique	0,86 (0,71–1,06) P = 0,16	0,61 (0,38–0,99) P = 0,04	0,74 (0,35–1,57)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,87 (0,73–1,05) P = 0,14	1,11 (0,77–1,61) P = 0,57	0,86 (0,48–1,55)
Mortalité liée à une MCV	0,78 (0,66–0,93) P = 0,007	0,98 (0,65–1,48) P = 0,92	0,49 (0,27–0,92)
Mortalité de toutes causes	0,85 (0,74–0,97) P = 0,02	1,05 (0,74–1,50) P = 0,79	0,51 (0,31–0,84)

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1. AVC : accident vasculaire cérébral CV : cardiovasculaire. MCV : maladie cardiovasculaire. IRC : insuffisance rénale chronique.
 (*) Mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC ischémique non mortel.
 (**) Valeur de P donnée uniquement à titre indicatif car PIONEER 6 est une étude conçue pour tester la non-infériorité et non la supériorité versus placebo

Dans SUSTAIN 6, ces effets secondaires digestifs ont été confirmés chez les 1.648 patients DT2 traités par le sémaglutide (environ 50 % des patients, tous troubles gastro-intestinaux confondus) par rapport à ceux ayant reçu le placebo (environ 35 % des patients avec mention de troubles gastro-intestinaux) lors d'un suivi médian de 2,1 années (11). Dans cet essai, 6-9 % ont interrompu le traitement par sémaglutide suite à l'intolérance digestive versus environ 1 % dans le groupe placebo. Par ailleurs, SUSTAIN 6 a prouvé la sécurité CV du sémaglutide, malgré une légère élévation de la fréquence cardiaque, effet propre à la classe des AR GLP1. De plus, cet essai prospectif n'a pas montré de différence entre le sémaglutide et le placebo pour ce qui concerne l'incidence de pancréatite ou de cancer du pancréas ou encore de cancer de la thyroïde (11).

Une manifestation indésirable inattendue a été rapportée dans SUSTAIN 6, avec une augmentation des complications liées à la rétinopathie (*hasard ratio*, 1,76; intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % 1,11 à 2,78; P = 0,02) (11). Ce point a fait l'objet d'une analyse détaillée qui a permis de conclure que cette complication était essentiellement liée à une diminution rapide et importante de l'hyperglycémie en début de traitement, attestée par la réduction du taux d'HbA_{1c}, phénomène déjà décrit en diabétologie lors d'une amélioration trop rapide et drastique

du contrôle glycémique chez des patients diabétiques déséquilibrés (29).

Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie. Peu d'épisodes d'hypoglycémie ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux comme la metformine et les glitazones. Cependant, les patients traités par sémaglutide en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Ce risque peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline lors de l'initiation du traitement par sémaglutide.

INDICATIONS ET REMBOURSEMENT

Suivant l'avis de l'agence européenne du médicament (EMA), Ozempic® est indiqué chez les adultes pour le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications;
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

En Belgique, le sémaglutide (Ozempic®), tout comme les autres AR GLP-1 d'ailleurs, est remboursé avec des conditions plus restrictives que les indications officielles de l'EMA. Il est remboursé, en catégorie A, chez les patients atteints de DT2 qui, au moment de la première demande, sont insuffisamment contrôlés ($HbA_{1c} > 7,5 \%$) par un traitement anti-diabétique (dont la metformine) pendant au moins 3 mois à condition que l'indice de masse corporelle (IMC) soit $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Le remboursement est accordé pour une période de 12 mois. La première prolongation du remboursement est accordée pour une nouvelle période de 12 mois à condition que le traitement se soit révélé efficace comme doit en attester l'obtention d'un taux d' $HbA_{1c} < 7 \%$ ou une diminution du taux d' HbA_{1c} d'au moins 1 % à partir de la valeur initiale mesurée lors de l'instauration du traitement par sémaglutide. Le critère $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ et le critère d'échec ne s'appliquent pas pour un transfert d'un AR GLP-1, préalablement remboursé, à un autre AR GLP-1 (dont le sémaglutide) ou pour une seconde prolongation.

Le sémaglutide, comme tous les AR GLP-1, n'est pas indiqué dans le diabète de type 1, chez les enfants et adolescents, chez les femmes enceintes ou allaitantes. Dans le DT2, il n'est pas remboursé, en Belgique, en association avec un inhibiteur de la DPP-4 (gliptine) ni avec un inhibiteur des SGLT2 (gliflozine, pour une raison de coût), bien que la combinaison AR-GLP-1 plus gliflozine paraisse intéressante, au moins chez les patients à haut risque CV (2, 30).

RECOMMANDATIONS D'USAGE

Ozempic® est présenté sous forme d'une solution limpide injectable en stylo pré-rempli, facile d'utilisation, contenant 0,25 mg, 0,5 mg ou 1,0 mg. La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique si nécessaire. La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien tandis que des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées. La titration progressive dans les premières semaines, comparable à celle proposée avec le liraglutide (12), a pour but de réduire, autant que possible, l'incidence et la sévérité des troubles digestifs induits par les AR GLP-1.

Lorsque Ozempic® est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione, le traitement pré-existant peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'il est ajouté à un traitement préalable par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'Ozempic®, sauf précisément, le cas échéant, en cas d'ajout à un sulfamide ou une insuline.

Ozempic® doit être administré par voie sous-cutanée (pas en intra-musculaire ni en intra-veineux) une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. L'injection peut se faire indifféremment dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine.

CONCLUSION

Les agonistes du GLP-1 en injection hebdomadaire offrent une opportunité intéressante pour le traitement du DT2. Le sémaglutide est un nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1, administré en une seule injection par semaine, à la dose usuelle de 0,5 mg ou 1 mg. Diverses études cliniques de comparaison directe indiquent que le sémaglutide a une activité anti-hyperglycémiant plus prononcée que la sitagliptine ou d'autres AR GLP-1 ou encore l'insuline glargine. Le sémaglutide entraîne également une réduction pondérale plus marquée que celle obtenue avec les autres AR GLP-1 et il est d'ailleurs en cours de développement pour le traitement de l'obésité et de la stéatose hépatique. Enfin, le sémaglutide a démontré sa bonne sécurité CV et son faible risque intrinsèque d'hypoglycémie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 217-221.
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2018, **61**, 2461-2498.

3. Scheen AJ, Paquot N.— Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 : changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018 *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 629-633.
4. Scheen AJ. — GLP-1 receptor agonists and cardiovascular protection. Class effect or not ? *Diabetes Metab*, 2018, **44**, 193-196.
5. Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski J-M, et al.— Protection cardiovasculaire et rénale du patient diabétique de type 2 : le point après EMPA-REG OUTCOME et LEADER. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 376-381.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.— Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 311-322.
7. Dhillon S.— Semaglutide: first global approval. *Drugs*, 2018, **78**, 275-284.
8. Overgaard RV, Lindberg SO, Thielke D.— Impact on HbA_{1c} and body weight of switching from other GLP-1 récepteur agonists to semaglutide : a model-based approach. *Diabetes Obes Metab*, 2019, **21**, 43-51.
9. Scheen AJ.— Semaglutide: a promising new glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, **5**, 236-238.
10. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, et al.— Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab*, 2019, Jan 4. pii: S1262-3636(18)30222-2. [Epub ahead of print].
11. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.— Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 1834-1844.
12. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Liraglutide (Victoza®): analogue du glucagon-like-peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 464-470.
13. Knudsen LB, Lau J.— The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, **10**, 155.
14. Lau J, Bloch P, Schaffer L, et al.— Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem*, 2015, **58**, 7370-7380.
15. Scheen AJ.— Le dulaglutide (Trulicity®) : nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 en injection hebdomadaire pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 154-160.
16. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al.— Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 1242-1251.
17. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, et al.— Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a human glucagon-like peptide-1 analog, in subjects with and without renal impairment. *Clin Pharmacokinet*, 2017, **56**, 1381-1390.
18. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, et al.— Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 610-619.
19. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al.— Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, **5**, 251-260.
20. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al.— Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, **7**, 356-367.
21. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al.— Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5) : a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, **103**, 2291-2301.
22. Ahren B, Masmiquel L, Kumar H, et al.— Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2) : a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, **5**, 341-354.
23. Scheen AJ.— GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: how to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, **74**, 515-522.
24. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al.— Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3) : a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 2018, **41**, 258-266.
25. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al.— Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7) : a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, **6**, 275-286.
26. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al.— Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonyleureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4) : a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, **5**, 355-366.
27. Christou GA, Katsiki N, Blundell J, et al.— Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev*, 2019, **20**, 805-815.
28. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.— Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019, Jun 11. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. [Epub ahead of print].
29. Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA, et al.— Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 889-897.
30. Scheen AJ.— Combinaison «inhibiteur des SGLT2 - agoniste des récepteurs du GLP-1» pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2019, **15**, 1436-1441.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, 4000 Liège, Belgique.

Email : andrescheen@chuliege.be