

Le sémaglutide oral réduit-il les événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques ?

Peut-on espérer un bénéfice cardiovasculaire avec un analogue du GLP-1 administré par voie orale, là où seules certaines formes injectables avaient jusqu'ici convaincu ? L'étude SOUL, avec le sémaglutide oral, apporte des éléments nouveaux chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

Messages clés

- L'étude SOUL est un large essai international, randomisé, en double aveugle, mené sur près de 10 000 patients, pendant une durée de 4 ans.
- Elle évalue l'impact cardiovasculaire du **sémaglutide oral** chez des patients **diabétiques de type 2** et qui présentent un **risque cardiovasculaire élevé**, en comparaison au placebo.
- Le traitement est évalué en plus des soins standards pour le diabète et la prévention cardiovasculaire.
- Le sémaglutide oral permet une diminution du risque d'événements cardiovasculaires majeurs avec un NNT approximatif de 56 (sur une durée de 4 ans). Autrement dit, il faut traiter 56 patients pendant 4 ans environ pour éviter un événement cardiovasculaire majeur. Le bénéfice est du même ordre de grandeur que celui obtenu avec la sémaglutide injectable dans l'étude SUSTAIN-6.
- Les données de sécurité n'apportent pas d'éléments nouveaux. La mauvaise tolérance gastro-intestinale est responsable de plus d'arrêts de traitement avec le sémaglutide en comparaison au placebo.
- Les résultats doivent être interprétés en tenant compte de limites liées à la généralisabilité, notamment la population étudiée et la sous-représentation de certains groupes.
- **Conclusions du CBIP** : le sémaglutide oral offre une alternative similaire au sémaglutide injectable, pour certains patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire chez qui la voie d'administration constitue un obstacle, à condition de respecter scrupuleusement les modalités d'administration.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Plusieurs études cliniques ont montré un bénéfice, en comparaison au placebo, sur des événements cardiovasculaires majeurs, avec certains analogues du GLP-1 injectables (dont le sémaglutide) chez des patients souffrant de diabète de type 2^{1,2,3,4}. Pour le sémaglutide oral, les études disponibles à ce jour n'ont montré aucun bénéfice cardiovasculaire⁵. De même, pour les gliptines, qui agissent également sur le système des incrétines et sont administrés par voie orale, les études disponibles n'ont pas non plus démontré de bénéfice cardiovasculaire. L'étude SOUL⁶ discutée ici a évalué spécifiquement les effets du sémaglutide administré par voie orale sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez des patients souffrant de diabète de type 2 et qui présentent un risque cardiovasculaire élevé (antécédents cardiovasculaires et/ou maladie rénale chronique).

Protocole de l'étude

- Essai multicentrique (à l'échelle internationale), randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.
- **Population :**
 - 9 650 patients âgés de ≥ 50 ans (âge moyen 66 ans), atteints de diabète de type 2, IMC moyen 31 kg/m^2
 - Inclusion si maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée, maladie rénale chronique définie par une eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (à l'exception de la maladie rénale terminale), ou les deux
 - HbA1c moyenne : 8%
 - eGFR moyen : $74 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (70% ont un eGFR supérieur à $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ et seulement 12,5% ont un eGFR inférieur à $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- **Chaque participant reçoit un traitement standard** : traitement hypoglycémiant et de réduction du risque cardiovasculaire, conformément aux directives locales (voir plus d'infos).
- **Intervention** : sémaglutide oral (dose cible de 14 mg 1x/jour, avec programme d'escalade de dose)

– **Comparateur : placebo**

- Traitements hypoglycémiants à l'inclusion (pourcentage des patients) : metformine (76% environ), insulines (50% environ), sulfamidés hypoglycémiants (29% environ), inhibiteurs du SGLT2 (27 % environ), inhibiteurs de la DPP-4 (23% environ), glitazones (4% environ), inhibiteurs des α -glucosidases (2% environ)
- Traitement cardiovasculaire à l'inclusion (pourcentage des patients) : hypolipidémiants (89% environ), antithrombotiques (77% environ), bêta-bloquants (64% environ), diurétiques (42% environ), IECA (41% environ), Sartans (38% environ), antagonistes du calcium (37% environ), anticoagulants (9% environ), complexe sacubitril/valsartan (0,4% environ)

- **Durée de suivi médian** : 4 ans
- **Critère d'évaluation primaire** : La survenue d'un premier événement cardiovasculaire majeur (*Major Adverse Cardiac Events* ou MACE, soit les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine cardiovasculaire) après la randomisation.
- Des événements rénaux graves, la mortalité cardiovasculaire et des événements indésirables majeurs au niveau des membres sont évalués en tant que **critères secondaires confirmatoires** (voir plus d'infos).

- Les critères de jugement secondaires dits « confirmatoires » sont évalués selon un ordre hiérarchique prédéfini, généralement après démonstration de la significativité du critère principal. Cette approche permet de tester plusieurs hypothèses tout en contrôlant le risque global de faux positifs (erreur de type I). Concrètement, les critères sont analysés dans un ordre fixé à l'avance : tant qu'un critère atteint la significativité statistique, le test du critère suivant peut être interprété de manière confirmatoire. En revanche, si un critère n'est pas significatif, l'analyse hiérarchique s'arrête : les critères suivants peuvent encore être analysés, mais leurs résultats doivent être considérés comme exploratoires et n'ont aucune valeur probante.
- Dans cette étude la séquence d'analyse est la suivante : événements rénaux graves, suivis de la mortalité cardiovasculaire puis des événements indésirables majeurs au niveau des membres.
 - Les événements rénaux graves sont un composite à cinq critères comprenant : les décès d'origine cardiovasculaire, les décès d'origine rénale, une diminution persistante d'au moins 50 % du DFG par rapport à la valeur initiale, un DFG persistant $< 15 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, ou l'instauration d'un traitement de suppléance rénale par dialyse ou transplantation.
 - Les événements indésirables majeurs au niveau des membres sont un composite à deux critères comprenant l'hospitalisation pour ischémie aiguë d'un membre ou l'hospitalisation pour ischémie chronique d'un membre.

- Concernant la collecte de **données de sécurité**, le protocole se concentre principalement sur les événements indésirables graves, les événements indésirables conduisant à l'arrêt du médicament et sur certains événements indésirables ciblés tels que la survenue de troubles biliaires, de pancréatites, de rétinopathie diabétique, d'hypoglycémies sévères et de cancers.

Résultats en bref

- **Critère d'évaluation primaire (MACE)**
 - Incidence :
 - Sémaglutide : **12,0 %**
 - Placebo : **13,8 %**
 - **Hazard ratio (HR)** : 0,86 (IC 95 % : 0,77–0,96, statistiquement significatif)
 - **Réduction absolue du risque (RAR)** : 1,8 %
 - **Nombre nécessaire à traiter (NNT)** : environ 56 (pendant 4 ans)
 - La diminution du MACE est principalement due à une réduction des **infarctus du myocarde non fatals** (HR 0,74 ; IC 95 % : 0,61–0,89, statistiquement significatif).
- **Critères secondaires** (confirmatoires)
 - **Événements rénaux graves** : pas de différence entre les groupes étudiés (HR 0,91; IC 95% : 0,80-1,05, statistiquement non significatif)
 - Étant donné que le résultat pour ce premier critère de jugement secondaire confirmatoire n'est pas statistiquement significatif, les résultats suivants sont uniquement jugés exploratoires.
 - **Décès CV** : HR 0,93 ; IC 95 % : 0,80 - 1,09.
 - **Événements indésirables majeurs au niveau des membres** : HR 0,71 ; IC 95 % : 0,52 - 0,96.
- **Événements indésirables graves**

- **Il y a eu significativement moins d'événements indésirables graves** (pris dans leur ensemble) **sous sémaglutide** que sous placebo (47,9 % versus 50,3 % des participants ; p = 0,02)
- Des différences significatives entre les groupes (sémaglutide versus placebo) ont été constatées pour :
 - **Les troubles cardiaques**, qui ont été **significativement moins fréquents sous sémaglutide** que sous placebo (17,8 % versus 19,8 % des participants ; p = 0,02).
 - **Les néoplasmes** (bénins, malins ou indéterminés), qui ont été **significativement plus fréquents sous sémaglutide** que sous placebo (6,8 % versus 5,7 % des participants ; p = 0,02)
- **Événements indésirables ayant mené à des arrêts de traitement** :
 - Il y a eu **significativement plus d'événements indésirables ayant mené à des arrêts de traitement sous sémaglutide** que sous placebo (15,5 % versus 11,6 % des participants ; p < 0,001)
 - Il s'agissait principalement de **troubles gastro-intestinaux** (6,4 % versus 2 % des participants ; p < 0,001)
- Autres effets indésirables ciblés :
 - Pas de différence observée entre les groupes concernant le risque de pancréatite, de rétinopathie ou d'hypoglycémie sévère.
 - Les troubles biliaires (critère « **maladie aiguë de la vésicule biliaire** ») ont été **plus fréquents sous sémaglutide** (constatés chez 2,8 % des patients sous sémaglutide versus 2,2% des patients sous placebo ; p = 0,04).

Limites de l'étude

- La population étudiée n'est pas représentative de l'ensemble des patients diabétiques de type 2, ce qui limite la généralisation des résultats. Elle inclut principalement des patients à haut risque cardiovasculaire et sous-représente certains groupes vulnérables, notamment :
 - les personnes d'origine africaine (moins de 3%) alors que le diabète est plus fréquent dans cette population.
 - les femmes (moins de 30%) alors que leur risque de maladie cardiovasculaire et de mortalité associée est plus élevé.
- Pas de comparaison directe avec le sémaglutide injectable ou d'autres alternatives (autre aGLP-1/SGLT2).

Commentaire du CBIP

- Cette étude SOUL⁶ montre que le **sémaglutide administré par voie orale offre une protection sur des événements cardiovasculaires majeurs**, chez des **patients à haut risque cardiovasculaire**, avec une **sécurité d'emploi rassurante**. Le NNT approximatif pour prévenir un événement cardiovasculaire majeur sur 4 ans est d'environ 56 patients. Autrement dit, il faut traiter 56 patients pendant 4 ans environ, pour éviter un premier événement cardiovasculaire majeur, à savoir un décès d'origine cardiovasculaire, un AVC ou un infarctus du myocarde. L'ampleur de l'effet du sémaglutide oral sur ces événements cardiovasculaires majeurs est du **même ordre de grandeur** que celui observé dans l'étude SUSTAIN-6², **avec la forme injectable du sémaglutide** où le NNT approximatif pour prévenir un événement cardiovasculaire majeur sur 2 ans est d'environ 44 patients. Les designs de ces 2 études sont légèrement différents et les populations incluses le sont également. Des études de comparaison directe sont absolument nécessaires pour déterminer s'il y a une différence d'effet entre le sémaglutide injectable et le sémaglutide oral.
- Lors du congrès annuel de la *European Renal Association*, l'**absence de bénéfice rénal** avec le sémaglutide oral dans cette étude SOUL **a fait l'objet de discussions**⁷, étant donné les résultats favorables de l'étude FLOW⁸ avec le sémaglutide injectable sur un critère composite rénal identique, mais évalué en tant que critère d'évaluation primaire. Dans cette étude FLOW⁸, qui fera prochainement l'objet d'un article dans nos Folias, les patients inclus présentaient tous une maladie rénale chronique et à un stade nettement plus avancé, contrairement à l'étude SOUL discutée ici.
- Il y a eu significativement **moins d'événements indésirables graves sous sémaglutide**, ceci principalement parce que les événements « **troubles cardiaques** », ont été significativement moins fréquents sous sémaglutide que sous placebo. Ceci est à mettre en parallèle avec les résultats du critère d'évaluation primaire où le sémaglutide oral montre un bénéfice sur les MACE, en comparaison au placebo.
- Il y a eu significativement **plus d'arrêts de traitement sous sémaglutide**, principalement en raison de troubles gastro-intestinaux, ainsi que **plus de maladie aiguë de la vésicule biliaire**. Ceci confirme les données déjà rencontrées précédemment. Le risque significativement augmenté sous sémaglutide de néoplasmes (malin et bénin confondus), mérite un suivi.
- **L'avantage principal de la voie orale** réside dans la meilleure acceptabilité chez les patients qui refusent les injections. Toutefois, les effets secondaires digestifs et les exigences de prise (à jeun, eau limitée, attendre 30 min avant la prise alimentaire ou d'autres médicaments) peuvent nuire à l'adhésion. Une sélection rigoureuse des patients et une éducation appropriée sont essentielles pour en tirer pleinement parti.
- **Le CBIP est d'avis** que le sémaglutide oral offre une alternative similaire au sémaglutide injectable, pour certains patients

atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire chez qui la voie d'administration constitue un obstacle, à condition de respecter scrupuleusement les modalités d'administration.

Noms des spécialités concernées :

- Sémaglutide oral dans le diabète : Rybelsus® (voir Répertoire)

Sources

- 1 Marso SP, et al; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.
- 2 Marso SP, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
- 3 Hernandez AF, et al ; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30291013.
- 4 Gerstein HC, et al ; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
- 5 Husain M, et al ; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185157.
- 6 McGuire DK, et al ; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2025 May 29;392(20):2001-2012. doi: 10.1056/NEJMoa2501006. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40162642.
- 7 Melville, NA (2025, June 17). Oral Semaglutide: Trends Suggest Potential Kidney Benefits. *Medscape.* Retrieved from <https://www.medscape.com/viewarticle/oral-semaglutide-trends-suggest-potential-kidney-benefits-2025a1000g4w?form=fpf>
- 8 Perkovic V, et al ; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347. Epub 2024 May 24. PMID: 38785209.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.