



Intérêt du sémaglutide dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée et obésité ?

Référence

Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Sémaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2023;389:1069-84. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963

Analyse de

Fatima Hammouch, assistante en médecine générale, Faculté de Médecine UCLouvain ; Asad Abulatifa, assistant en médecine générale, Faculté de Médecine UCLouvain et Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain.
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Le sémaglutide, un agoniste de la GLP-1, permet-il d'améliorer la symptomatologie cardiaque et de réduire le poids chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (FEVG $\geq 45\%$) et d'obésité comparativement à un placebo ?

Contexte

L'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF) est de plus en plus courante. Ces patients souffrant d'une HFpEF associée à une obésité présentent des caractéristiques hémodynamiques et cliniques plus défavorables que ceux souffrant de HFpEF mais sans obésité : ils présentent une charge de symptômes plus importante, une capacité fonctionnelle plus faible et une qualité de vie plus gravement altérée (1). À ce jour, aucune thérapie n'a été approuvée pour cibler cette population. Nous avons déjà analysé dans Minerva (2-5) 2 études randomisées en double-aveugle, datant de 2021 et 2022 qui avaient montré une réduction significative du poids avec le sémaglutide, un analogue du GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Cependant, ces études s'étaient cantonnées à étudier les adultes et les adolescents obèses (3,5). Les auteurs font ici une hypothèse : réduire le poids permettrait d'améliorer les symptômes liés à l'insuffisance cardiaque. L'étude analysée ci-après (1) se propose d'étudier l'intérêt du sémaglutide chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF) et obèses (BMI ≥ 30 kg/m²).

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion :
 - âge ≥ 18 ans
 - insuffisance cardiaque avec **FEVG** $\geq 45\%$
 - BMI ≥ 30
 - NYHA classe II à IV
 - score **KCCQ-CSS** < 90
 - distance de marche de 6 min de ≥ 100 m
 - et au moins un des critères suivants : pressions de remplissage du ventricule gauche élevées, peptides natriurétiques élevés et anomalies à l'échographie, ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque et traitement diurétique continu ou anomalies à l'échographie
- critères d'exclusion :
 - variation de poids de plus de 5 kg dans les 90 jours précédents le dépistage

- diabète ($HbA1c \geq 6,5\%$) ou un antécédent connu de diabète
- au total, 529 patients ont été randomisés (263 dans le groupe sémaglutide et 266 dans le groupe placebo) dont 256 (97,3%) dans le groupe sémaglutide versus 254 (95,5%) dans le placebo ont achevé l'étude ; 56,1% étaient des femmes, 95,8% étaient blancs, l'âge médian était de 69 ans ; poids médian de 105,1 kg, BMI médian de 37, $BMI \geq 35$: 66% ; le score KCCQ-CSS médian était de 58,9 points ; la distance de marche de 6 minutes : médiane de 320 m ; classe NYHA : II chez 66,2%, III ou IV chez 33,8% ; fraction d'éjection ventriculaire gauche : médiane de 57,0% ; NT-proBNP : médiane de 450,8 pg/ml.

Protocole d'étude

Essai randomisé en double aveugle, ratio 1:1, multicentrique, contrôlé vs placebo, organisé sur 96 sites dans 13 pays d'Asie, d'Europe, d'Amérique du Nord et du Sud.

- procédure de randomisation (non précisée par les auteurs), avec stratification pour le BMI initial (<35 versus ≥ 35)
- groupe d'intervention : sémaglutide sous-cutané à la dose de 2,4 mg 1 x/semaine ; le traitement a été initié à une dose de 0,25 mg une fois par semaine pendant les 4 premières semaines, et la dose a été augmentée toutes les 4 semaines dans le but d'atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg à la semaine 16
- groupe de comparaison : placebo sous-cutané
- période de suivi : 52 semaines de traitement suivies de 5 semaines de suivi.

Mesure des résultats

- critères de jugement principaux :
 - changement dans le score KCCQ-CSS entre le début de l'étude et la semaine 52
 - pourcentage de changement du poids corporel entre le début de l'étude et la semaine 52
- critères de jugement secondaires : changement dans la distance de marche de 6 min. entre le début de l'étude et la semaine 52
- critère d'évaluation composite hiérarchique comprenant le décès, les événements d'insuffisance cardiaque et les différences dans le changement du score KCCQ-CSS et de la distance de marche de 6 minutes
- changement du niveau de protéine C-réactive (CRP) depuis le screening
- critères de sécurité : événements indésirables graves et spécifiques évalués depuis le début de l'étude jusqu'à la semaine 57
- analyse en intention de traiter (ITT)
- **estimands** : utilisés pour évaluer l'efficacité, en termes de :
 - estimand de politique de traitement en ITT : incluait tous les participants, même ceux qui arrêtaient ou changeaient de traitement
 - estimand hypothétique : supposait que tous les participants suivaient le traitement tel que prévu, sans interruption. Il mesure l'efficacité potentielle maximale.

Résultats

- critères de jugement primaires : les résultats étaient statistiquement significatifs :
 - changement moyen du KCCQ-CSS à la semaine 52 :
 - sémaglutide : 16,6 points versus placebo : 8,7 points
 - différence : -7,8 points pour l'estimand de politique de traitement en ITT (avec IC à 95% de -4,8 à -10,9 points ; $p < 0,001$) et -8,8 points pour l'estimand hypothétique (avec IC à 95% de 5,9 à 11,7 points)
 - perte de poids à la semaine 52 :
 - sémaglutide : -13,3% versus placebo : -2,6%
 - différence estimée : -10,7% pour l'estimand de politique de traitement en ITT (avec IC à 95% de -11,9% à -9,4% ; $p < 0,001$) et -12,7% pour l'estimand hypothétique (avec IC à 95% de -13,9 à -11,5)
 - augmentation du KCCQ-CSS à la semaine 52 entre le groupe sémaglutide et le groupe placebo :

- augmentation ≥ 5 points : OR de 1,9 (avec IC à 95% de 1,3 à 2,8)
- augmentation ≥ 10 points : OR de 2,1 (avec IC à 95% de 1,4 à 3,1)
- critères de jugement secondaires à la semaine 52 :
 - changement moyen de distance de marche de 6 min :
 - estimand de politique de traitement en ITT :
 - sémaglutide : +21,5 m vs placebo : +1,2 m
 - différence : +20,3 m avec IC à 95% de 8,6 à 32,1 m ; $p < 0,001$
 - estimand hypothétique
 - sémaglutide : +29,0 m versus placebo : +8,3 m
 - différence : +20,6 m avec IC à 95% de 9,5 à 31,8 m
 - critère composite hiérarchique :
 - ratio bénéfique du sémaglutide versus placebo de 1,72 (avec IC à 95% de 1,37 à 2,15 ; $p < 0,001$), favorisant le sémaglutide pour tous les composants clés
 - réduction du taux de CRP :
 - sémaglutide : -43,5% versus placebo : -7,3%
 - rapport de traitement estimé de 0,61 avec IC à 95% de 0,51 à 0,72 ; $p < 0,001$
- critères de sécurité :
 - moins d'événements indésirables graves associés au sémaglutide :
 - sémaglutide : 13,3% (n= 35) versus placebo 26,7% (n = 71) ; $p < 0,001$
 - la différence concernait, principalement des troubles cardiaques : sémaglutide : 7 (2,7%) versus placebo : 30 (11,3%), $p < 0,001$
 - motifs d'interruptions :
 - effets gastro-intestinaux : 35 pour le sémaglutide contre 14 pour le placebo
 - événements indésirables graves : 6 dans chaque groupe
 - nombre de décès : 3 pour le sémaglutide et 4 pour le placebo.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez les patients atteints d'HFpEF et d'obésité, le sémaglutide injecté en sous-cutané une fois par semaine à la dose de 2,4 mg a entraîné des réductions plus importantes des symptômes et des limitations physiques liés à l'insuffisance cardiaque, des améliorations de la fonction physique et une perte de poids plus importantes qu'avec le placebo.

Financement de l'étude

Etude financée par la firme Novo Nordisk.

Conflit d'intérêts des auteurs

Le comité de pilotage, composé de chercheurs universitaires et de représentants de Novo Nordisk, a conçu et supervisé l'essai ; le comité directeur, qui comprenait à la fois des chercheurs universitaires et des représentants du sponsor (Novo Nordisk), a conçu l'essai en collaboration avec le sponsor.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cet essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, a été bien conduit avec des critères d'inclusion et d'exclusion clairs, et une intervention cohérente avec la littérature. L'absence de détails sur la procédure de randomisation est un point faible mais on observe une répartition équilibrée des caractéristiques démographiques et cliniques. La taille d'échantillon a été calculée pour une puissance de 90% pour détecter une différence de 4,1 points dans le KCCQ-CSS et pour une puissance 99% pour détecter une différence de 9,9% de changement de poids. Les critères de jugement étaient clairement définis et utilisaient des outils validés. L'analyse a été effectuée en ITT, et la sécurité a été examinée par un comité externe indépendant. Le déroulement des visites, les mesures prises et par quel intervenant ne sont pas précisés par les auteurs. L'ESC définit l'HFpEF comme une FE $>50\%$, alors que l'étude analysée utilise un seuil $\geq 45\%$, ce qui pourrait biaiser les résultats.

Évaluation des résultats

Les résultats suggèrent que le sémaglutide améliore significativement les symptômes d'insuffisance cardiaque (KCCQ-CSS) et la perte de poids. Les outils choisis sont valides. Le KCCQ a été reconnu par la FDA comme un moyen de poser de manière reproductible des questions pertinentes sur la fréquence et la gravité des symptômes, les limitations physiques et sociales associées à ces symptômes et les perceptions des patients quant à l'impact de leurs symptômes et de leur fonction sur leur qualité de vie. Reproduite à chaque rencontre, on peut ainsi suivre l'état de santé du patient via une « histoire standardisée » qui deviendrait ainsi un élément fondamental de suivi et de collaboration (6). Pour interpréter correctement les résultats du KCCQ, il faut se rappeler qu'un changement de 5 points est considéré comme un changement faible mais cliniquement important, tandis que des changements de 10 et 20 points sont considérés comme des changements cliniques modérés à importants et importants à très importants (7). D'un point de vue purement factuel, KCCQ ressemble à un critère de jugement composite, avec toutes les difficultés d'interprétation qui y sont associées (8). Les auteurs ne détaillent pas les modifications de scores de chaque item évalué et on ne sait donc pas si un de ces items entraîne l'ensemble du résultat observé ou si les items s'améliorent « en général ». Les auteurs signalent que l'ampleur des réductions des symptômes et des limitations physiques observées avec le sémaglutide pour des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée dans leur essai était substantielle, avec une augmentation moyenne du score KCCQ-CSS de près de 8 points en faveur du sémaglutide. À titre de comparaison, ils citent 3 études antérieures portant sur des agents tels que les inhibiteurs du SGLT2, le sacubitril-valsartan et la spironolactone qui n'avaient montré que des changements modestes dans les scores KCCQ (allant de 0,5 à 2,3 points). D'autres essais, conduits avec d'autres traitements avaient montré des résultats neutres (9) ou moins significatifs chez les patients atteints d'HFpEF (10,11). Les auteurs soulignent que, dès lors, le sémaglutide pourrait offrir de nouveaux espoirs pour l'HFpEF avec obésité. À l'avenir, vu les résultats positifs observés dans cette étude, on sera attentif à observer si le sémaglutide diminue également la mortalité cardiovasculaire et/ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et/ou d'autres morbidités associées à l'insuffisance cardiaque, évaluées en tant que critères de jugement cliniques forts.

Les résultats concernant la perte de poids sont similaires à ceux d'autres études et contredisent le "paradoxe de l'obésité" (12) : un BMI plus élevé serait associé à un meilleur pronostic chez les insuffisants cardiaques (13) et une perte de poids serait associée à un mauvais pronostic (12). Des études randomisées pourraient clarifier ces observations. Ces résultats sont également alignés avec des études suggérant que la perte de poids intentionnelle peut être bénéfique chez ces patients (14), comme montré dans les essais STEP1 (15) et STEP2 (16), réalisés, respectivement, chez des patients en surpoids ou obèses et chez des diabétiques de type 2.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Les recommandations 2023 de l'ESC (Société Européenne de Cardiologie) indiquent que les gliflozines réduisent significativement le risque combiné de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients HFpEF (17).

Conclusion de Minerva

Cette RCT en double aveugle versus placebo, menée auprès de patients avec insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF) et obèses, montre que le sémaglutide à la posologie de 2,4 mg, administré une fois par semaine en sous-cutané, réduit significativement les symptômes cardiaques, les limitations physiques et la perte de poids à 52 semaines. Ces résultats suggèrent que le sémaglutide pourrait être une option thérapeutique importante pour cette population. Cependant, il est associé à plus d'interruptions de traitement liées principalement à des effets gastro-intestinaux. Les auteurs soulignent, par ailleurs, certaines limites de l'étude, notamment la durée de suivi limitée à un an, le faible nombre de participants non blancs et le manque d'évaluation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Références

1. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023;389:1069-84. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963
2. Sculier J-P. 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. *MinervaF* 2021;20(9):114-7.
3. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183
4. Vanhaeverbeek M. Intérêt du sémaglutide administré une fois par semaine chez des patients adolescents obèses ? *MinervaF* 2023;22(7):172-4.
5. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al; STEP TEENS Investigators. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022;387:2245-57. DOI: 10.1056/NEJMoa2208601
6. Spertus JA. Evolving applications for patient-centered health status measures. *Circulation* 2008;118:2103-10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.747568
7. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in clinical trials and clinical care: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2379-90. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.542
8. Chevalier P. Critères composites : interprétation clinique. *MinervaF* 2009;8(5):68.
9. Pandey A, Shah SJ, Butler J, et al. Exercise intolerance in older adults with heart failure with preserved ejection fraction: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1166-87. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.014
10. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-50. DOI: 10.1001/jama.2009.454
11. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2653-61. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1010
12. Zamora E, Díez-López C, Lupón J, et al. Weight loss in obese patients with heart failure. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002468. DOI: 10.1161/JAHA.115.002468
13. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:151-6. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.05.005
14. Hundertmark MJ, Burrage M, Miller J, et al. Abstract 11064: intentional weight loss as a novel treatment for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2021;144. DOI: 10.1161/circ.144.suppl_1.11064. Available at: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.144.suppl_1.11064
15. Adamson C, Kondo T, Jhund PS, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *Eur Heart J* 2022;43:4406-17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac481
16. Bertoni AG, Wagenknecht LE, Kitzman DW, et al. Impact of the look AHEAD intervention on NT-pro brain natriuretic peptide in overweight and obese adults with diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1511-8. DOI: 10.1038/oby.2011.296
17. Société Européenne de Cardiologie. Les nouvelles recommandations de l'insuffisance cardiaque en 2023. *Louvain Médical* 14/11/2023. URL : <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/nov-dec23-acpouleur-webi.pdf> , guide basé sur : McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195. Published correction in *Eur Heart J* 2024;45:53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad613