

■ Congrès de l'American Heart Association

L'étude SELECT, une avancée majeure mais de portée encore limitée

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Les éléments essentiels

L'étude SELECT a démontré qu'un traitement par sémaglutide, un agoniste des récepteurs au glucagon-like peptide-1 (ar-GLP1), réduit le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs chez des patients en prévention CV secondaire ayant un indice de masse corporelle (IMC) au moins égal à 27 (donc en surcharge pondérale ou en obésité) mais sans diabète de type 2 (DT2). Ce traitement réduit par ailleurs le poids des patients traités, en moyenne de 8,5 %.

Les résultats de cette étude font avancer le raisonnement médical et thérapeutique sur plusieurs points, en démontrant :

- que le **bénéfice clinique d'un ar-GLP1 est indépendant de l'existence d'un diabète**, et conforte ainsi la notion que ce bénéfice est probablement indépendant de la diminution de la glycémie. Or, cette classe thérapeutique a été initialement développée pour le traitement du diabète dans un objectif d'abaissement de la glycémie qui serait garant de son effet clinique ;
- qu'il existe **une nouvelle possibilité d'améliorer le pronostic de patients en prévention CV secondaire** au-delà de la diminution du LDL ou de la pression artérielle ou de l'utilisation d'un anti-agrégant plaquettaire, et ce, par un traitement dont on ne connaît pas encore parfaitement le mécanisme de l'effet bénéfique ;
- qu'un traitement qui, entre autres, permet de diminuer le poids apporte un

bénéfice clinique CV chez des patients sans diabète mais **ne démontrent pas que c'est la diminution du poids qui est à l'origine du bénéfice clinique**.

Ils soulèvent donc **plusieurs questions** :

- quel est le mécanisme de l'action CV bénéfique des ar-GLP1 ? Ce bénéfice est-il un effet classe ?
- cette étude est-elle à considérer comme une étude de prévention CV secondaire faisant poser l'indication d'un traitement par du sémaglutide dès lors que l'IMC est au moins égal à 27 kg/m² en prévention CV secondaire ? Ou est-elle à considérer comme une étude de sécurité d'un traitement diminuant le poids, qui justifie alors d'une prise en charge par la solidarité nationale pour le traitement de l'obésité ? Et dans ce cas, à partir de quelle valeur d'IMC ? Et, dans ce cas, quelle est sa place par rapport à la chirurgie bariatrique chez les grands obèses ?
- quelle est la part qui revient à la réduction pondérale dans l'effet clinique obtenu : en d'autres termes, existe-t-il un bénéfice clinique, notamment CV, à diminuer le poids de patients en excès pondéral ?

■ L'obésité

1. Classification OMS et données épidémiologiques

L'OMS a proposé de classer les patients en différentes catégories selon leur poids défini par l'IMC qui est calculé comme suit : poids en kg/taille en m². Elle a ainsi défini le surpoids comme un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m², et différentes formes d'obésité à partir de 30 (**tableau 1**). Les études épidémiologiques majeures ont montré une corrélation entre l'IMC et le risque de décès, notamment CV, mais aussi par de nombreuses causes (**fig. 1**) [1]. Il existe une zone de moindre risque, "de poids idéal", correspondant à un IMC compris entre 18 et 25. Le risque augmente linéairement en dessous et au-dessus de cette zone.

2. Physiopathologie

L'obésité est une maladie chronique évoluant en plusieurs phases :

- **la constitution**, pour laquelle il est admis qu'elle résulte d'un déséquilibre

IMC (kg/m ²)	Classification de l'OMS	% adultes
< 16,5	Dénutrition	2,5%
16,5 - 18,5	Maigreur	
18,5 - 24,9	Poids normal	48,2%
25 - 29,9	Surpoids	30,3%
30 - 34,9	Obésité modérée (Classe I)	11,9 %
35 - 39,9	Obésité sévère (Classe II)	3,1%
> 40	Obésité massive* (Classe III)	2%

Tableau 1 : Répartition des IMC au niveau mondial (d'après les données OMS).

Congrès de l'American Heart Association

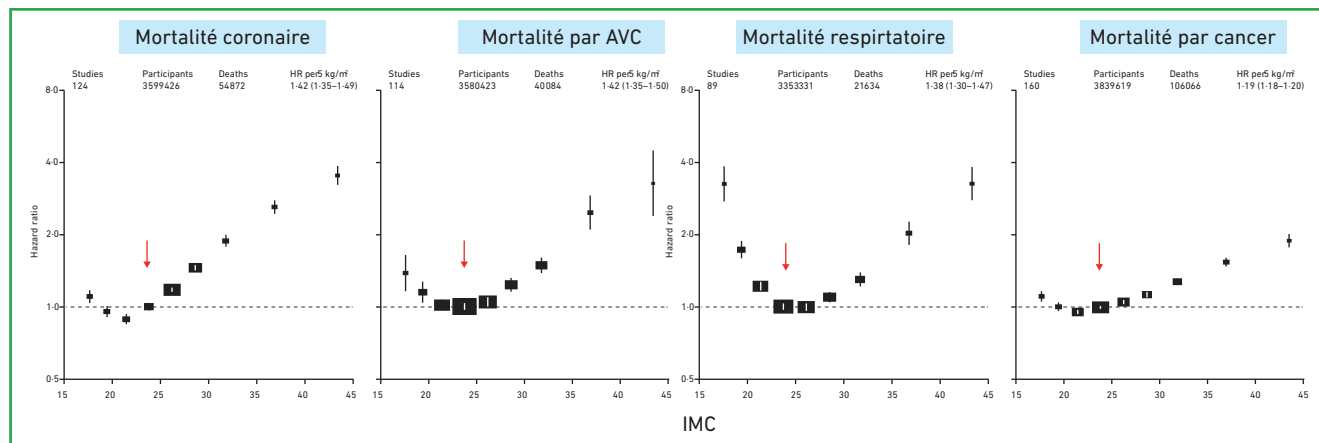


Fig. 1 : Corrélation entre les principales causes de décès et l'IMC [1].

énergétique avec des apports énergétiques supérieurs aux dépenses ;

– **le maintien** de l'excès de poids, avec un nouvel équilibre énergétique et des modifications des capacités de stockage ;

– **l'aggravation** avec apparition de comorbidités. Cette phase est souvent caractérisée par des fluctuations pondérales en lien avec des tentatives de perte de poids souvent suivies de reprise pondérale. C'est lors de cette phase qu'a lieu la chronicisation du processus d'inflation adipeuse et le développement d'une résistance à l'amaigrissement (obésité "réfractaire"), délétère sur le plan somatique et psychologique.

Il est admis que chacune de ces phases correspond à des modalités physiopathologiques et cliniques différentes qui pourraient donc justifier des approches thérapeutiques différentes.

L'obésité est une maladie complexe et multifactorielle. Si certaines de ses complications sont purement d'origine mécanique, liées au surpoids, comme par exemple la gonarthrose, il n'a pas encore été déterminé si d'autres complications sont directement induites par l'état obèse ou par des facteurs communs à leur développement et à celui de l'obésité, comme l'insulino-résistance ou le manque d'exercice physique par exemple.

Parmi les facteurs en cause dans le développement de l'obésité, il est noté :

- des facteurs environnementaux tels l'alimentation, dans sa quantité et sa qualité, et le manque d'activité physique ;
- des facteurs génétiques, multiples et prédisposants plutôt que causaux, sauf dans certains cas associés à une obésité massive précoce ;
- des facteurs épigénétiques, notamment l'alimentation de la mère pendant la grossesse ;
- des facteurs psychologiques influençant notamment l'alimentation et l'activité physique ;
- des facteurs hormonaux avec des anomalies de sécrétion ou de signalisation des hormones du tube digestif (comme le GLP-1, la ghréline...), du pancréas (l'insuline...) ou du tissu adipeux (la leptine...) ;
- des facteurs métaboliques, comme l'inflammation, les sécrétions du tissu adipeux modifié... ;
- des facteurs toxiques : perturbateurs endocriniens, polluants ;
- des facteurs microbiens (microbiote) ;
- des facteurs socio-économiques.

Les cibles thérapeutiques peuvent donc être multiples avec plusieurs enjeux : obtenir une perte de poids, faire en sorte qu'elle soit durable, et diminuer les complications qui lui sont associées.

Jusqu'à présent, en dehors des médecins spécialistes en obésité et en nutrition,

peu de médecins paraissent motivés par la prise en charge spécifique de l'obésité, probablement du fait des échecs d'obtention d'une perte durable de poids (hors chirurgie bariatrique) et de l'absence de preuve d'une corrélation entre la diminution du poids et l'amélioration du pronostic, notamment cardiovasculaire.

3. Les échecs de la prise en charge de l'obésité

Il existe plusieurs traitements pharmacologiques permettant de diminuer le poids chez les patients en excès pondéral ou en obésité et certains sont agréés aux États-Unis, comme l'orlistat, la lorcaserine, l'association naltrexone-bupropion, l'association phentermine-topiramate et divers ar-GLP1 comme le liraglutide, le dulaglutide ou le sémaglutide. Certains traitements n'ont pas abouti à une commercialisation (comme le rimonabant) et d'autres ont dû être retirés du marché du fait d'effets indésirables majeurs (comme l'isoméride). Il y a aussi des approches non pharmacologiques : modifications hygiéno-diététiques et chirurgie bariatrique.

Plusieurs de ces approches ont été évaluées dans des essais thérapeutiques. En 2016, une méta-analyse de 28 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 29 018 patients dont le poids était de 100,5 kg en moyenne et l'IMC à 36,1 kg/m² concluait qu'à 1 an, tous les médica-

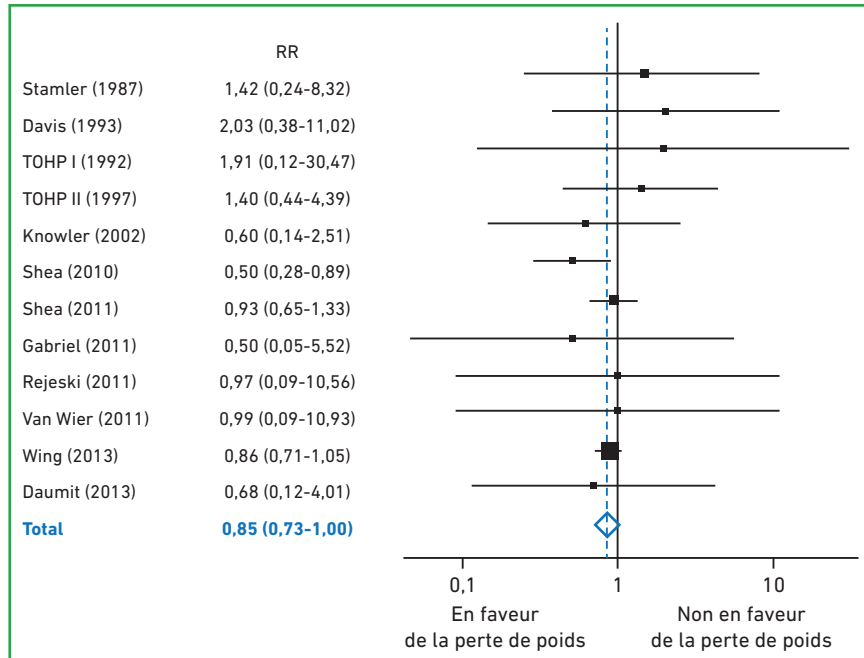


Fig. 2 : Méta-analyse des essais thérapeutiques ayant évalué des stratégies de perte de poids : résultats sur la mortalité totale [3].

ments évalués avaient permis une perte de poids significative par rapport au placebo : -8,8 kg (-10,20 à -7,42 kg) sous phentermine-topiramate ; -5,3 kg sous liraglutide (-6,06 à -4,52 kg) ; -5 kg (-5,94 à -3,96 kg) sous naltrexone-bupropion, -3,2 kg (-3,97 à -2,46 kg) sous lorcaserine, et -2,6 kg (-3,04 à -2,16 kg) sous orlistat [2]. La perte de poids est donc modique alors que ces traitements ont une action suspensive justifiant d'être pris en permanence.

Les effets secondaires ne sont pas rares, même s'ils ne sont pas majeurs. Par rapport au placebo, le liraglutide (OR = 2,95 ; 2,11-4,23) et l'association naltrexone-bupropion (OR = 2,64 ; 2,10-3,35) étaient associés aux probabilités les plus élevées d'effets secondaires entraînant l'arrêt du traitement, et globalement, les taux d'arrêt de traitement étaient élevés dans toutes les études (30 à 45 %).

Concernant l'effet sur le pronostic des interventions faisant perdre du poids, pronostic évalué en matière de mortalité totale ou d'événements CV majeurs,

les essais thérapeutiques contrôlés ont eu des résultats décevants. Les résultats les plus critiques ont été ceux de l'étude LOOK AHEAD dans laquelle une intervention hygiéno-diététique (alimentation adaptée et activité physique régulière) efficace à faire maigrir des patients diabétiques ne diminue pas le risque d'événements CV majeurs par rapport à une prise en charge usuelle, avec un suivi moyen de 10 ans.

Il a fallu des méta-analyses pour envisager que la perte de poids puisse être cliniquement bénéfique. Une première méta-analyse publiée en 2015 a pris en compte les données de 15 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 17 186 patients suivis en moyenne 27 mois. Dans les groupes traités par rapport aux groupes contrôle, la perte de poids a été en moyenne de 5,5 kg et il y a eu une réduction à la limite de la significativité et de 15 % en valeur relative de la mortalité totale (RR = 0,85 ; IC95 % : 0,73-1,00) (**fig. 2**).

En 2017, une autre méta-analyse a été plus contributive (**fig. 3**) [4]. Elle a colligé les données de 30 206 patients inclus dans 54 essais thérapeutiques contrôlés. Elle a démontré que la perte de poids est associée à une réduction significative de la mortalité totale (RR : 0,82 ; IC95 % : 0,71-0,95), mais toutefois sans réduction significative de la mortalité CV (RR : 0,93 ; IC-05 % : 0,67-1,31) ou de la mortalité par cancer (RR : 0,58 ; IC95 % : 0,30-1,11).

Ainsi, il semble y avoir une corrélation entre la perte de poids et la diminution de la mortalité totale sans que celle-ci ne soit expliquée par une diminution de la mortalité CV ou par cancer. Des données complémentaires indiquent, par ailleurs, que le bénéfice clinique serait proportionnel à la perte de poids obtenue et qu'il faut un minimum de 5 % de

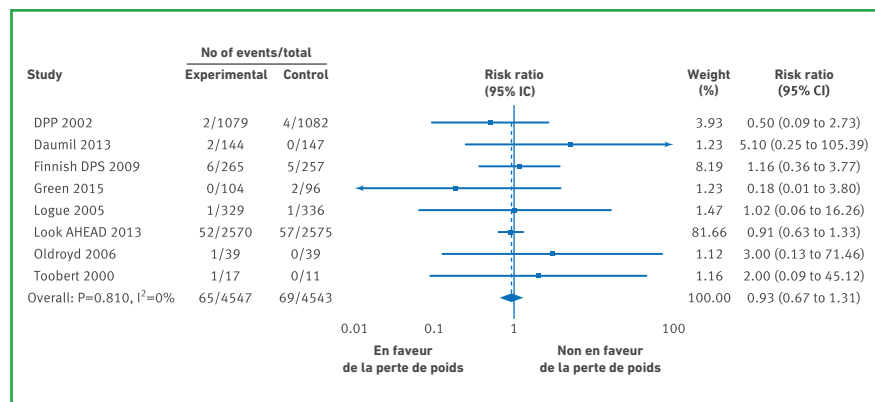


Fig. 3 : Méta-analyse d'essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué les effets cliniques d'une perte de poids : résultats sur la mortalité CV [4].

Congrès de l'American Heart Association

perte de poids pour espérer un bénéfice clinique, mais ces données ont encore un faible niveau de preuve.

Les ar-GLP1

Les ar-GLP1 sont des molécules développées pour le traitement du diabète de type 2. La première molécule autorisée dans cette indication a été l'exénatide, approuvée par la FDA en 2005. Cette classe est relativement hétérogène et les molécules se distinguent par leur durée d'action : elles sont quasiment toutes à administrer par injection sous-cutanée, certaines 2 fois par jour, d'autres 1 fois par jour et d'autres 1 fois par semaine. Il existe aussi une forme active par voie orale. On peut distinguer deux groupes, les "xénatides" (lixisénatide et exénatide) et les "glutides" (liraglutide, sémaglutide, dulaglutide, albiglutide). Les effets indésirables principaux sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, ballonnements abdominaux), surtout en début de traitement puis s'atténuant. Ils peuvent être diminués en débutant le traitement à faible dose puis en l'augmentant progressivement (titration), mais sont à l'origine d'un arrêt précoce chez 5 à 10 % des patients.

Ces traitements entraînant à la fois une diminution importante de l'HbA1c (entre 1 et 1,5 %) et une diminution du poids de 5 à 10 %.

La plupart ont été évalués dans des essais thérapeutiques contre placebo afin d'évaluer leur sécurité CV (**fig. 4**), conformément à la réglementation instituée par la FDA en décembre 2008. Dans ces essais, conduits chez des patients ayant un diabète de type 2 (DT2) et étant soit en prévention CV secondaire, soit à risque CV élevé, il est apparu que les dérivés xénatides n'avaient pas d'effets CV indésirables mais n'apportaient pas de bénéfices cliniques (études ELIXA et EXCEL). En revanche, les résultats des méta-analyses sur les dérivés des glutides montrent une diminution de la

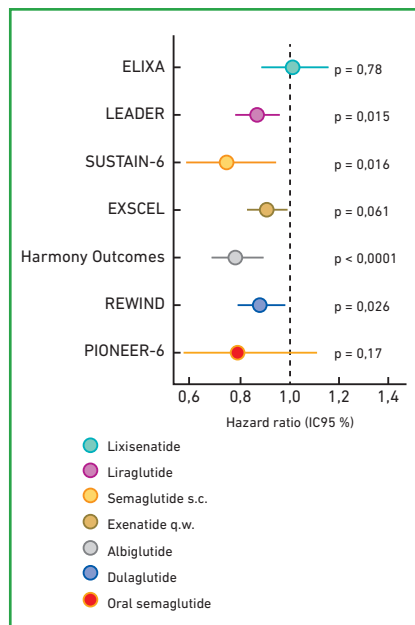


Fig. 4 : Résultats sur le critère "événements CV majeurs" des essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des ar-GLP1 chez des patients ayant un diabète de type 2 et à risque CV élevé.

mortalité totale, de la mortalité CV, du risque d'AVC (c'est la seule classe parmi les traitements du diabète ayant cet effet), du risque d'infarctus du myocarde (IDM) et, de façon plus modeste mais significative, de risque d'insuffisance rénale et de risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Le mécanisme à l'origine de cet effet clinique n'est pas élucidé mais il ne passe pas par les effets observés sur des critères intermédiaires puisqu'un bénéfice CV a été démontré dans l'étude HARMONY Outcomes avec l'albiglutide, alors qu'il n'y a pas eu de différence de poids ou de pression artérielle systolique entre les groupes traités et placebo au fil du temps.

Quoi qu'il en soit, les ar-GLP1 du groupe des glutides semblent donc diminuer le risque CV de patients à risque, et ce par un effet qui pourrait être qualifié d'anti-athérombotique puisqu'il y a réduction des AVC et des IDM.

De ce fait, au terme de son évaluation dans le DT2, le développement de cette

classe s'est poursuivi pour certaines molécules, dans la prise en charge de l'obésité, notamment avec ou sans DT2, en utilisant des doses plus élevées que celles proposées dans le DT2 car plus efficaces à diminuer le poids (ou en utilisant des agonistes mixtes ayant d'autres cibles que le GLP-1) et en prévention CV chez des patients à haut risque sans DT2. L'évaluation des effets de protection rénale, chez des patients ayant déjà une maladie rénale chronique, est en cours avec, notamment, l'étude FLOW dont les résultats seront publiés cette année.

L'étude SELECT

1. Protocole

L'étude SELECT est simple dans son principe. C'est un essai thérapeutique contrôlé, en double aveugle contre placebo, évaluant le sémaglutide à la dose préconisée dans l'obésité (cible : 2,4 mg en une injection par semaine, après une titration). L'objectif est de déterminer visant à évaluer si cette molécule peut diminuer le risque d'événements cliniques athérombotiques chez des patients à haut risque CV sans DT2 et en excès pondéral. Le haut risque a été défini par le fait que les patients devaient être âgés d'au moins 45 ans et être en prévention CV secondaire ; l'absence de DT2 a été défini par une HbA1c inférieure à 6,5 % sans traitement anti-hyperglycémique, et l'excès pondéral par un IMC au moins égal à 27 kg/m².

L'étude a été un essai conduit par les événements (1 225 événements du critère primaire : décès CV, IDM ou AVC non fatals) avec une hypothèse de supériorité (puissance désirée de 90 % ; réduction relative du risque de 17 % ; valeur de p unilatérale de 0,025 du fait d'analyses intermédiaires, le tout justifiant d'enrôler 17 500 patients avec une hypothèse de 2,2 % d'événements du critère primaire par an dans le groupe placebo). Trois critères secondaires devaient être

évalués en analyse hiérarchisée avec une valeur de $p = 0,011$ pour la significativité : les décès CV, puis la survenue d'une insuffisance cardiaque, puis la mortalité totale.

2. Résultats

Les investigateurs ont inclus 17604 patients qui, à l'inclusion, étaient âgés en moyenne de 61 ans, avaient un IMC à 33 kg/m², une HbA1c à 5,8 %, une PAS à 131 mmHg, un LDL à 0,78 g/L et dont 88 % recevaient une statine. Parmi les patients inclus dans le groupe sémaglutide, 77 % ont pu avoir la dose cible durant toute l'étude, le traitement a dû être arrêté chez 16,6 % des patients de ce groupe contre 8,2 % du groupe placebo ($p < 0,001$ de différence).

Le suivi moyen a été de 39,8 mois, au terme duquel il y a eu une réduction significative et de 20 % en ampleur relative des événements du critère primaire dans le groupe sémaglutide par rapport au groupe placebo : 569 événements (6,5 %) vs 701 (8 %) (HR : 0,80 ; IC95 % : 0,72-0,90 ; $p < 0,001$). L'effet est apparu précocement (fig. 5) avec une dissociation des courbes de Kaplan-Meier dès les 6 premiers mois. L'effet a été homogène dans tous les sous-groupes évalués : hommes ou femmes, âge, IMC, HbA1c.

Concernant les critères secondaires, il n'y a pas eu de réduction significative de la mortalité CV (HR : 0,85 ; IC95 % : 0,71-1,01 ; $p = 0,065$), aussi, les résultats sur les critères suivants sont fournis à titre indicatif, même s'ils apparaissent favorables :

- insuffisance cardiaque : HR : 0,82 ; IC95 % : 0,71-0,96 ;
- mortalité toute cause : HR : 0,81 ; IC95 % : 0,71-0,93.

Pondérées de l'effet constaté sous placebo, la diminution du poids sous sémaglutide a été de 8,5 %, la diminution du tour de taille de 6,5 cm, la diminution de la PAS de 3,3 % et celle de la hsCRP de 37,8 %.

Perspectives

En ayant inclus des patients sans DT2, l'étude SELECT démontre que les effets cliniques des ar-GLP1 sont indépendants de l'existence d'un diabète et confirment que cette classe, ou tout au moins certaines molécules de cette classe, exercent un effet de prévention des événements athérotrombotiques majeurs.

Il s'agit du premier résultat obtenu dans ce domaine, c'est-à-dire en dehors du

DT2. De ce fait, si ces résultats constituent une avancée majeure, on retiendra plusieurs limites au bénéfice démontré :
– il a été observé chez des patients en excès pondéral et n'est donc pas extrapolable aux patients sans excès pondéral ;
– il a été observé en prévention CV secondaire et n'est donc pas extrapolable aux patients en prévention CV primaire, même à haut risque CV dès lors qu'ils n'ont pas de DT2 ;
– il a été observé avec une forte dose d'ar-GLP1 et n'est donc pas extrapolable à des doses plus faibles chez les patients sans DT2 ;
– il a été observé avec le sémaglutide et n'est donc pas extrapolable aux autres ar-GLP1 ;
– il est concordant avec l'effet observé dans l'étude HARMONY Outcomes conduite avec l'albiglutide chez des patients ayant un DT2, et dans lequel l'albiglutide n'avait pas entraîné de réduction pondérale ; il n'est donc pas extrapolable à un bénéfice qui serait uniquement lié à la perte de poids.

Conclusion

Avec l'étude SELECT, nous disposons donc d'un nouveau moyen d'améliorer le pronostic CV de patients en prévention CV secondaire, et pour le moment, exclusivement chez les patients dont l'IMC est au moins égal à 27. Il est donc souhaitable d'obtenir une prise en charge par la solidarité nationale de ce type de patients. La dose de 1 mg par semaine reste la dose cible chez les patients en prévention CV secondaire et chez les patients à haut risque CV et qui ont un DT2.

Cette étude laisse envisager qu'il est possible d'améliorer le pronostic CV de patients ayant un excès pondéral ou une obésité, avec ou sans diabète et en prévention CV primaire. Elle rassure sur la sécurité à long terme de ce traitement dans ces populations pour lesquelles le sémaglutide à dose élevée pourra être

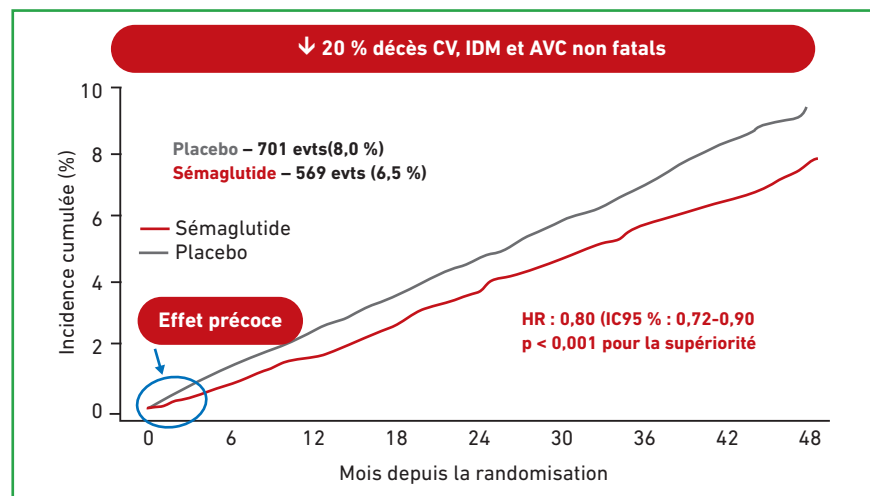


Fig. 5 : Résultats de l'étude SELECT sur le critère principal.

Congrès de l'American Heart Association

envisagé comme traitement de réduction du poids, avec une sécurité satisfaisante et peut-être même un bénéfice clinique CV (toutefois sans preuve de ce dernier).

L'histoire qui commence, avec de nombreuses autres molécules évaluées dans des essais de phase III chez des patients obèses, dira si l'on dispose enfin d'un traitement pharmacologique pour la prise en charge des patients obèses, afin à la fois de leur faire perdre du poids et de diminuer leur risque CV, quel que soit le stade de leur obésité. Si cette histoire était concluante, cela serait un progrès majeur dans la prévention, en espérant des effets très prolongés des molécules en évaluation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D *et al.* Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*, 2016;388:776-86.
2. KHERA R, MURAD MH, CHANDAR A *et al.* Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2016;315:2424-34.
3. KRITCHEVSKY S, BEAVERS K, MILLER M *et al.* Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLOS ONE*, 2015;10:e0121993.
4. MA C, AVENELL A, BOLLAND M *et al.* Effects of weight loss interventions for

adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2017; 359:j4849.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.

Erratum

Dans le numéro 388 du mois de janvier 2024, une erreur s'est glissée dans la **figure 3**, page 25, de l'article de J. Ternacle *et al.* Nous publions, ci-contre, la **figure 3 corrigée**.

Nous présentons toutes nos excuses à l'auteur et à nos lecteurs.

La rédaction de *Réalités Cardiológicas*

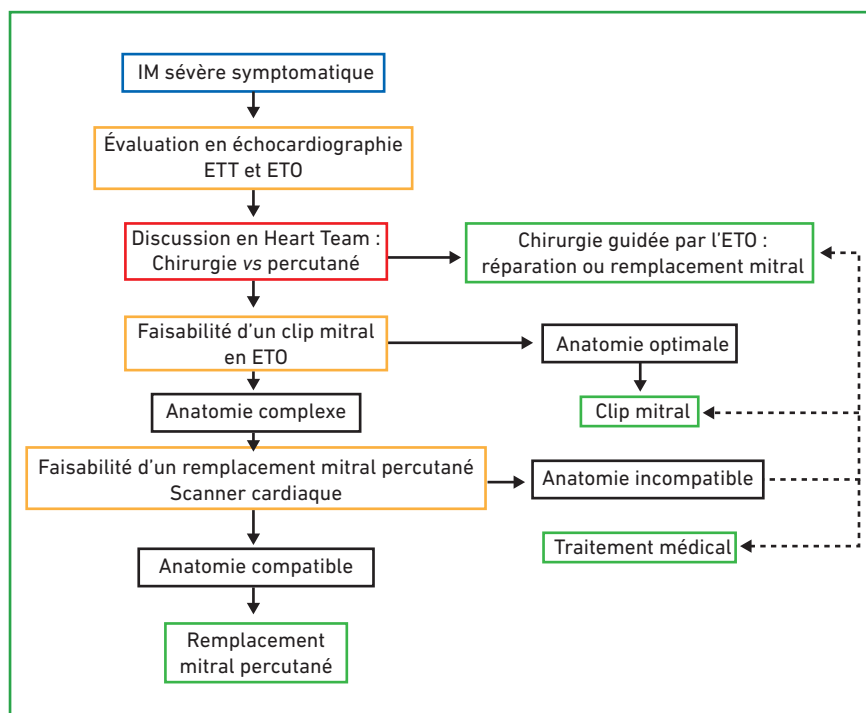


Fig. 3 : Algorithme décisionnel de prise en charge d'une IM sévère symptomatique en fonction de l'analyse valvulaire en imagerie. Cet algorithme est une proposition de notre équipe et en aucun cas une recommandation. Les flèches en pointillé correspondent aux options thérapeutiques possibles chez les patients ayant une anatomie non optimale ou complexe mais sans possibilité de remplacement valvulaire percutané.