

Les bénéfices de la sémaglutide s'étendraient-ils à la stéatohépatite non alcoolique (NASH)?

Contribution à la prise de décision clinique

Cet essai clinique randomisé de phase 2, dont la qualité méthodologique est adéquate, a démontré un effet bénéfique de la sémaglutide sur l'amélioration de la stéatohépatite non alcoolique sans détérioration de la fibrose, mais n'a pas démontré de bénéfice sur l'amélioration de la fibrose sans détérioration de la *NASH*.



[Florence Blais](#), R1

[Yue Pei Wang](#), R1

Référence de l'article

Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratzu V, et coll. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1113-1124.

Discipline médicale et milieu de formation :

Médecine interne, CHU de Québec

Adresse de l'article via Pubmed en hyperlien

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185364/>

Révisé par :

D^r François Lauzier

D^r Michel Cauchon

Résumé structuré

Objectifs

Déterminer l'efficacité et l'innocuité de la sémaglutide dans l'évolution de la stéatohépatite non alcoolique.

Conception

Essai clinique randomisé à double-insu avec groupe témoin placebo

Contexte de soins

143 sites dans 16 pays.

Participants

Les participants inclus dans l'étude étaient âgés de 18 à 75 ans (20 à 75 ans au Japon) et avaient un indice de masse corporelle (IMC) > 25 au moment du recrutement. Ils devaient avoir un diagnostic histologique de *NASH*, un stade de fibrose de F1 à F3 selon le score de Kleiner [1] ainsi qu'un *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score* [2] (*NAFLD*) ≥ 4 en plus d'un minimum d'un point dans chaque composante, ce score ayant pour objectif de prédire le risque de fibrose hépatique chez les patients non alcooliques.

Les principaux critères d'exclusion étaient une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) > 10%, une hépatopathie autre que la *NASH*, une consommation d'alcool quotidienne de > 20 g chez la femme ou de > 30 g chez l'homme ainsi qu'une prise concomitante de vitamine E ou de pioglitazone, ceux-ci pouvant potentiellement avoir un effet sur l'évolution de la *NASH*. [3] D'autres critères d'exclusion incluaient des transaminases de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), une bilirubine totale de > 25,7 $\mu\text{mol/L}$ (accepté si la bilirubine conjuguée était < 1,5 fois la LSN) ainsi qu'un INR > 1,3.

Interventions

Les patients ont été assignés de façon aléatoire selon un ratio 3:1 à la sémaglutide à la dose de (0,1 mg; 0,2 mg; 0,4 mg) sous-cutané par jour ou au placebo. La randomisation a été stratifiée selon la région démographique, la présence d'un diabète de type 2 et le stade de fibrose.

Les patients ont été suivis sur une période de 72 semaines de traitement ainsi que 7 semaines supplémentaires après l'arrêt du traitement. Les ajustements de doses n'étaient pas permis une fois la dose cible atteinte et les patients présentant des effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement étaient tout de même inclus au suivi. Une biopsie devait avoir été faite dans les 21 semaines avant le début de l'étude et une autre biopsie était faite après 72 semaines de traitement.

Critères de jugement primaires et secondaires

L'issue primaire était la résolution de la stéatohépatite alcoolique selon les critères du *NASH Clinical Research Network* [1] sans détérioration du stade de fibrose après 72 semaines de traitement.

L'issue secondaire principale était l'amélioration d'au moins un stade de fibrose sans détérioration de la NASH selon des critères définis du *NASH Clinical Research Network*. [1] Plusieurs autres issues secondaires étaient évaluées (paramètres histologiques individuels, score d'activité, marqueurs biochimiques, perte de poids, etc.).

Résultats

Entre janvier 2017 et septembre 2018, 320 patients ont été assignés aléatoirement dans les différents groupes : 80 patients recevant 0,1 mg de sémaglutide, 78 patients recevant 0,2 mg, 82 patients recevant 0,4 mg et 80 patients recevant le placebo. 302 patients (94%) ont complété le suivi et 285 patients (89%) ont complété le traitement pour la durée de l'étude.

En terme d'efficacité du traitement, l'issue primaire a été observée chez 40% des patients dans le groupe 0,1 mg, 36% dans le groupe 0,2 mg, 59% dans le groupe 0,4 mg et 17% dans le groupe placebo. En comparaison avec le groupe placebo, les rapports de cotes (RC) selon les différents groupes de traitement étaient les suivant :

- Dose 0,1 mg : RC 3,36 (IC 95% : 1,29-8,86)
- Dose 0,2 mg : RC 2,71 (IC 95% : 1,06-7,56)
- Dose 0,4 mg : RC 6,87 (IC 95% : 2,60-17,63; $p < 0,001$)

L'issue secondaire principale a été observée chez 49% des patients dans le groupe 0,1 mg, 32% dans le groupe 0,2 mg, 43% dans le groupe 0,4 mg et 33% dans le groupe placebo. En comparaison avec le groupe placebo, les rapports de cotes (RC) selon les différents groupes de traitement étaient les suivant :

- Dose 0,1 mg : RC 1,96 (IC 95% : 0,86-4,51)
- Dose 0,2 mg : RC 1,00 (IC 95% : 0,43-2,32)
- Dose 0,4 mg : RC 1,42 (IC 95% : 0,62-3,28)

En termes d'innocuité, les effets secondaires principaux étaient d'ordre gastro-intestinal. L'incidence de nausées, de constipation et de vomissements étaient plus importante dans le groupe 0,4 mg comparativement au groupe placebo.

- Nausées : 42% vs 11%
- Constipation : 22% vs 12%
- Vomissements : 15% vs 2%

Conclusion des auteurs de l'étude

La sémaglutide permet d'obtenir une résolution de la NASH dans un pourcentage significatif de patients comparativement au placebo. Toutefois, l'étude n'a pas démontré de différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est de l'amélioration de la fibrose.

Commentaires

Pertinence de l'étude

La *NASH*, ayant pour facteur de risque principal l'obésité, est associée à un risque augmenté de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire [4]. De plus, la progression vers la fibrose entraîne un risque accru de mortalité [5]. Le changement des habitudes de vie demeure la pierre angulaire du traitement [6], avec des effets rarement durables [7]. Jusqu'à maintenant, aucun traitement pharmacologique n'a été clairement démontré efficace pour ralentir la progression de la *NASH*.

L'utilisation de la sémaglutide entraîne une amélioration des marqueurs hépatiques biochimiques, mais son rôle dans l'évolution de la *NASH* méritait d'être exploré davantage. [8]

Critique de la méthodologie

Il s'agit d'un essai clinique dont le processus de randomisation et d'assignation est adéquat. Malgré cela, certaines caractéristiques diffèrent entre les groupes de traitement.

Le groupe sémaglutide 0,2 mg comprenait des participants plus âgés (âge moyen $58,1 \pm 9,9$ ans) que le groupe placebo ($52,4 \pm 10,8$ ans) et plus de participants ayant un stade de fibrose avancé Notons également que la majorité des participants avaient un stade de fibrose avancé (49-53% dans les groupes de traitement comparativement à 45% dans le groupe placebo).

La population étudiée comprenait une majorité de femmes (55-64% selon les groupes), de caucasiens (78%), de patients avec diabète de type 2 (60-65%) et un IMC moyen > 35 .

La taille d'échantillon nécessaire rapportée par l'étude afin de détecter une différence de 24% entre le groupe sémaglutide 0,4 mg et le groupe placebo pour l'objectif primaire était de 288 patients en tenant compte de 15% d'abandon avec 90% de puissance. Les participants éligibles pour l'objectif primaire (stades F2 et F3 seulement) totalisaient 230 patients. Bien que la taille d'échantillon n'ait pas été atteinte, les résultats de l'issue primaire sont statistiquement significatifs. On note également un faible pourcentage de perdus de vue avec 94% des patients ayant complété l'étude. Pour l'issue primaire, les données manquantes ont été classifiées dans le groupe «non-répondant» et des analyses de sensibilité avec des données imputées selon les données du groupe placebo ont également été effectuées. La proportion de patients ayant cessé le traitement en raison d'effets secondaires était similaire entre les groupes placebo et sémaglutide 0.4 mg.

L'une des forces de l'étude est la méthode de confirmation du diagnostic. La biopsie est le *gold standard* pour le diagnostic de la *NASH* et permet la caractérisation des stades de fibrose à l'aide de l'échelle de Kleiner ainsi que de l'état des hépatocytes à l'aide du score du *NASH Clinical Research Network*. La plupart des études réalisées jusqu'à maintenant ont préféré employer des méthodes indirectes comme la mesure des enzymes hépatiques et des imageries par leur nature moins invasive. Les biopsies ont été analysées de manière centrale par les deux mêmes pathologistes pour tous les centres participants afin de favoriser une homogénéité dans l'interprétation. Notons toutefois que les pathologistes ont obtenu des résultats identiques pour toutes les variables dans seulement 24% des cas. Un 3^e pathologiste n'a pas eu besoin d'intervenir puisque les désaccords ont été réglés par consensus.

En somme, cet essai clinique randomisé montre des résultats intéressants concernant la résolution de la *NASH* sans détérioration de la fibrose avec un NNT d'environ 3 pour le groupe sémaglutide 0.4 mg. En contrepartie, pour le même groupe, le NNH pour des effets secondaires gastro-intestinaux mineurs est d'environ 4

Avant de généraliser les résultats, il faut garder entête que la majorité de la population avait une obésité importante et était diabétique et qu'aucune analyse de sous-groupe ou de sensibilité n'a été effectuée en fonction de l'IMC ou d'un diabète concomitant.

Financement de l'étude

Le financement de l'étude a été assuré par la compagnie pharmaceutique *Novo Nordisk* ainsi que le centre de recherche biomédical de Birmingham NIHR. Notons également que plusieurs auteurs principaux étaient des employés de *Novo Nordisk* et ont participé activement à plusieurs étapes de l'étude.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Une revue systématique de 2020 [8] qui comprenait 24 études (6313 patients) a démontré une amélioration du bilan hépatique et de la stéatose hépatique des GLP-1, avec parfois même un effet supplémentaire lorsque combiné à de l'exercice et d'autres agents hypoglycémisants comme la metformine et les sulfonyles. Notons que seulement 4 études ont eu recours à la biopsie comme méthode de mesure des résultats.

Dans un petit essai clinique randomisé ($n= 52$), employant l'histopathologie comme issue primaire pour l'évaluation de l'effet de la liraglutide 1,8 mg dans la *NASH*, Armstrong et al [9] a rapporté un plus grand pourcentage de patients qui ont atteint une résolution de la *NASH* sans détérioration de la fibrose à 48 semaines dans le groupe liraglutide comparativement au groupe placebo (39% vs 9%; RR 4,3 (IC 95% : 1.0-17.7). De plus, moins de patients ont eu une progression de la fibrose au sein du groupe liraglutide (9% vs 36%; RR 0.2 (IC 95% : 0.1-1.0)

Références

1. Kleiner, D.E., et al., *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatology*, 2005(0270-9139 (Print)).
2. Treeprasertsuk, S., et al., *NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients*. *World Journal of Gastroenterology*, 2013(2219-2840 (Electronic)).

3. Sumida, Y. and M. Yoneda, *Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH*. J Gastroenterol, 2018. **53**(3): p. 362-376.
4. Younossi, Z.M., et al., *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology, 2016. **64**(1): p. 73-84.
5. Dulai, P.S., et al., *Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis*. Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1557-1565.
6. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 328-357.
7. Musso, G., et al., *A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. **52**(1): p. 79-104.
8. Lv, X., et al., *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) for the management of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review*. Endocrinol Diabetes Metab, 2020. **3**(3): p. e00163.
9. Armstrong, M.J., et al., *Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study*. Lancet, 2016. **387**(10019): p. 679-90.

Avertissement:

Tous les éléments du contenu sont présentés à titre informatif et éducatif seulement et ne remplacent en rien les conseils d'un médecin. AMC Impact inc. se dégage de toute responsabilité civile ou légale découlant de toute erreur ou omission, ou de l'utilisation de tout renseignement contenu aux présentes.