

Le Rybelsus® (sémaglutide) : le traitement du diabète de type 2 par un agoniste du récepteur du GLP-1 par voie orale devient réalité !

Rybelsus® (semaglutide) : the oral treatment of type 2 diabetes by a GLP-1 receptor agonist becomes reality !

CRENIER L.

Clinique de diabétologie, Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Malgré les progrès récents réalisés dans la prise en charge du diabète de type 2 et les nouvelles options thérapeutiques disponibles, un grand nombre de patients n'atteignent toujours pas leurs cibles de contrôle glycémique. Jusqu'à présent, les traitements antidiabétiques les plus puissants n'étaient disponibles que sous forme injectable (insuline et agonistes du récepteur du GLP-1, GLP-1 RA) et ceci peut constituer un frein à l'intensification du traitement en suivi ambulatoire. Dans ce contexte, le développement du Rybelsus®, le premier GLP-1 RA (sémaglutide) disponible sous forme orale constitue d'abord un tour de force technologique. Mais avec une efficacité clinique et une sécurité comparable à celle de son équivalent injectable, ce nouveau venu dans notre arsenal thérapeutique nous offre surtout une formidable opportunité pour améliorer le contrôle glycémique de nos patients diabétiques de type 2 mal équilibrés en première ligne de soins.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 67-72

Doi : 10.30637/2022.22-015

ABSTRACT

Despite recent advances in the management of type 2 diabetes and the development of new therapeutic options, many patients still do not reach their glycemic targets. Until now, the most powerful anti-diabetic treatments were only available in injectables (insulin and GLP-1 receptor agonists, GLP-1 RA) and this may constitute a barrier to the treatment intensification in outpatient follow-up. In this context, the development of Rybelsus®, the first GLP-1 RA (semaglutide), available in tablets, is first and foremost a technological tour de force. But with a clinical efficacy and security comparable to that of its injectable equivalent, this newcomer to our therapeutic arsenal offers us a tremendous opportunity to improve the glycemic control of our type 2 diabetic patients in the first line of care.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 67-72

Doi : 10.30637/2022.22-015

Key words : type 2 diabetes, GLP-1 RA, oral semaglutide

INTRODUCTION

Plus d'un siècle après la découverte de l'insuline, la prise en charge du diabète de type 2 reste pourtant problématique. Selon l'enquête BELHES 2018 de Sciensano, près d'un adulte sur 10 serait diabétique en Belgique et ce chiffre pourrait monter jusque 27 % dans la population des plus de 65 ans. Parmi ces patients inclus dans un Trajet de Soins diabète (TSD), près de 60 % gardent une hémoglobine glyquée supérieure à 7 %, témoignant d'un mauvais équilibre glycémique¹. De plus, la présentation habituelle du diabète de type 2 avec son cortège de pathologies métaboliques (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie) contribue à l'excès de mortalité cardio-vasculaire de ces patients, qui tend à persister même avec un traitement anti diabétique bien conduit et les autres facteurs de risque

pris en charge²⁻³. Dans ce contexte, la classe des agonistes du récepteur du glucagon-like peptide 1 (GLP-1 RA) a démontré un grand intérêt en combinant un effet antidiabétique puissant sans risque d'hypoglycémie, associé à une perte de poids, une protection rénale et une réduction de la mortalité cardio-vasculaire⁴⁻⁵. Pour ces raisons, les GLP-1 RA sont proposés conjointement par l'association américaine du diabète (ADA) et la société européenne d'étude du diabète (EASD) dès la deuxième ligne de traitement chez les diabétiques de type 2 insuffisamment équilibrés sous metformine, et en particulier chez ceux avec une maladie cardio-vasculaire établie et/ou une insuffisance rénale chronique⁴.

Les GLP-1 RA s'administrent jusqu'à présent uniquement en sous-cutané (s.c.) à l'aide d'un stylo injecteur, en 1 à 2 injections quotidiennes pour les GLP-1 RA à courte durée d'action (Victosa® [Liraglutide], Lyxumia® [Lixisénatide], Byetta® [Exénatide]) ou 1 injection hebdomadaire pour ceux à longue durée d'action, réputés plus puissants (Bydureon® [Exénatide LAR], Trulicity® [Dulaglutide], Ozempic® [Sémaglutide]). La voie d'injection s.c. ne pose que peu d'inconvénients pour la plupart des patients qui y sont convertis. Les effets secondaires spécifiques à l'injection consistent en des réactions locales (irritation, rougeur, voire douleur) mais sont relativement rares, sauf pour le Bydureon dont la formulation LAR est intrinsèquement plus irritante.

Initier un traitement antidiabétique injectable en consultation exige néanmoins de devoir vaincre les craintes fréquemment exprimées par les patients pour cette voie d'administration et demande dès lors aussi plus de temps éducatif de la part du professionnel de santé⁶. Pour cette raison, la commercialisation du Rybelsus® (sémaglutide oral) représente une opportunité pour populariser la classe thérapeutique des GLP-1 RA en première ligne de soins et permettre une intensification thérapeutique plus précoce du diabète de type 2 tout en minimisant le risque d'hypoglycémies. Bien que le sémaglutide soit déjà bien connu depuis plusieurs années sous sa forme injectable (Ozempic®), sa forme orale a bénéficié d'un programme de développement et d'études cliniques indépendant (PIONEER). Le but de ce travail est d'en résumer les points marquants, en insistant sur les implications cliniques importantes pour le praticien.

METHODE

Une recherche de la littérature a été conduite entre le 10 et le 31 janvier 2022 en interrogeant la base de données Pubmed en utilisant le terme de recherche « oral semaglutide ». L'intégralité des publications du programme PIONEER a été fournie gracieusement par la firme Novo Nordisk.

ACTION PHARMACOLOGIQUE DU SEMAGLUTIDE

Le sémaglutide est un peptide analogue du GLP-1 humain à 94 % et composé de 31 acides aminés. Les modifications apportées (substitution de 2 acides aminés et liaison à un acide gras) ont pour but de prolonger sa demi-vie plasmatique jusque 7 jours, en empêchant la dégradation par l'enzyme DDP4 et en ralentissant la clearance rénale par une liaison forte avec l'albumine (figure 1A)⁷. Comme les autres GLP-1 RA, le sémaglutide sous forme injectable exerce une action pharmacologique similaire au GLP-1 endogène en stimulant, en hyperglycémie, la sécrétion endogène d'insuline et en inhibant la sécrétion de glucagon. Cette régulation en miroir du couple insuline / glucagon est la principale responsable de l'action gluco-régulatrice et elle est strictement gluco-dépendante, c'est-à-dire qu'elle n'est effective qu'en hyperglycémie : dès l'euglycémie atteinte, la stimulation s'arrête et le risque d'hypoglycémie

est dès lors extrêmement faible. De plus, la vidange gastrique est ralentie ce qui participe à une moindre hyperglycémie post-prandiale (mais cet effet est cliniquement moins significatif pour les GLP-1 RA de longue durée d'action, tels que le sémaglutide)⁸. Une perte de poids (habituellement de quelques kilos) est favorisée grâce à une stimulation directe de la satiété au niveau central. Un effet plus modeste de réduction de la pression artérielle systolique est aussi décrit⁸⁻⁹. Enfin le sémaglutide injectable a montré un effet protecteur cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 à très haut risque¹⁰.

UN TRAITEMENT PEPTIDIQUE PAR VOIE ORALE

Les traitements peptidiques requièrent toujours une administration parentérale, et ce malgré des efforts importants en recherche et développement consentis par l'industrie pharmaceutique depuis plusieurs décennies¹¹. Seule la desmopressine (peptide analogue de la vasopressine) faisait exception puisqu'une forme orale pour le traitement de l'énurésie nocturne et du diabète insipide existe depuis plus de 20 ans. Mais la desmopressine reste un cas très particulier, du fait de la nature cyclique de ce peptide et surtout parce que sa grande puissance permet de se contenter d'une biodisponibilité très faible (0,17 %)¹¹. Les différentes tentatives d'oraliser la prise de l'insuline font souvent la Une des journaux médicaux mais aucune n'a réussi jusqu'à présent de dépasser le stade des études cliniques¹¹⁻¹².

C'est donc une première et un véritable tour de force qu'a réussi Novo Nordisk en proposant une forme orale du sémaglutide, un peptide de plus relativement long (31 acides aminés). La solution trouvée a été d'ajouter au sémaglutide un rehausseur d'absorption, le salcaprozate de sodium ou SNAC, dérivé d'un court acide gras (figure 1B) qui protège le sémaglutide contre sa dégradation enzymatique grâce à un tamponnement acide-base local. Associé au SNAC, le sémaglutide est absorbé à travers la muqueuse gastrique d'une manière dose-dépendante^{7,13}. Malgré la biodisponibilité orale faible du peptide (1 %), celle-ci reste suffisante pour obtenir avec des comprimés dosés à 7 et 14 mg des concentrations plasmatiques de sémaglutide comparables à celles obtenues avec le sémaglutide injectable (Ozempic®)¹⁴. Toutefois, l'absorption peut être fortement réduite en présence de nourriture dans l'estomac, de même que par un grand volume de liquide⁷. Pour cette raison, il est recommandé de prendre le comprimé à jeun, 30 minutes avant tout repas (y compris d'autres comprimés) avec un maximum de 120 ml d'eau⁷.

La variabilité des concentrations plasmatiques obtenues après la prise d'un comprimé de sémaglutide-SNAC (Rybelsus®) est plus importante qu'avec la forme injectable, tant entre sujets (CV [coefficient de variation] 84 % vs 13 %) que d'un jour à l'autre chez le même individu (CV 45 % vs 24 %)¹⁴. Mais grâce à la longue demi-vie plasmatique du sémaglutide, cette variabilité tend à s'estomper lors d'une prise quotidienne régulière et n'aurait pas d'impact sur l'efficacité clinique¹⁴.

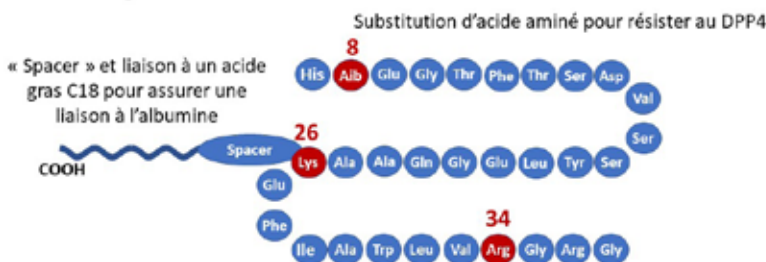
La prise orale de Rybelsus® n'influence pas la pharmacocinétique de différents médicaments fréquemment prescrits chez les patients diabétiques comme le lisinopril, la warfarine, la digoxine et la metformine⁷. En revanche, une augmentation des expositions au furosémide, à la rosuvastatine et à la L-Thyroxine a été

décrite, mais jugée cliniquement non significative⁷. Pour la L-Thyroxine, un suivi biologique est néanmoins recommandé⁷. La prise de Rybelsus® a été validée et reconnue sûre chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (étude PIONNER 5).

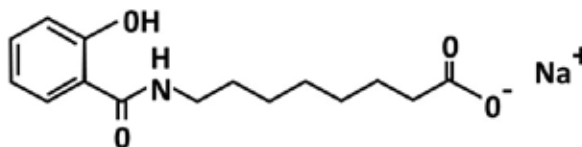
Figure 1

A. Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 humain avec lequel l'homologie est de 94 %. La structure peptidique a été modifiée par 2 substitutions d'acides aminés et une liaison à un acide gras C18 (via l'insertion d'une lysine) afin d'augmenter la demi-vie plasmatique de l'hormone peptidique jusqu'à environ 1 semaine ; B. Le réhausseur d'absorption salcaprozate, ou sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (SNAC). D'après la référence⁷.

A. Le Sémaglutide



B. Le Salcaprozate (SNAC)



EFFICACITE CLINIQUE : LE PROGRAMME PIONNER

Le programme PIONNER regroupe les 10 essais cliniques de phase 3 (PIONNER 1 à 10) qui ont évalué l'efficacité et la sécurité du Rybelsus® face à différents comparateurs et au placebo⁷ (tableau 1). Les doses de sémaglutide utilisées étaient de 3 mg, 7 mg ou 14 mg en administration quotidienne. Tout comme pour la forme injectable, on commence par la posologie la plus faible pour la majorer tous les mois jusqu'à la dose finale désirée (7 ou 14 mg) afin de minimiser les effets secondaires digestifs (nausées, vomissements, diarrhée).

Dans chaque étude du programme PIONNER, le Rybelsus® a montré une baisse homogène de l'HbA1c de plus de 1 % après 26 semaines de traitement. Cette réduction d'HbA1c était par ailleurs significativement plus importante que celle obtenue avec tous les comparateurs, sauf pour le liraglutide (GLP-1 RA injectable), auquel le Rybelsus® était non inférieur. Ces résultats ont été maintenus à 52 semaines (PIONNER 7, PIONNER 8 et objectif secondaire de PIONNER 4) et jusqu'à 78 semaines pour PIONNER 3 (objectif secondaire).

Outre ses effets sur le contrôle glycémique, le Rybelsus® a confirmé une perte de poids significative, estimée dans une méta-analyse à -2,99 kg (IC [intervalle de confiance] 95 % -3,69 à -2,30)⁹. L'amaigrissement est dose-dépendant, la posologie de 14 mg/jour étant la plus efficace (-3,28 kg ; IC 95 % -3,85 à -2,71)⁹. Cette

perte de poids est maintenue jusque 52 semaines⁹ et est similaire à celle obtenue avec le sémaglutide en injection hebdomadaire.

D'une manière similaire aux autres GLP-1 RA à longue durée d'action, le Rybelsus® réduit aussi la pression artérielle systolique (-3,16 mmHg ; IC 95 % -4,56 à -1,77) en comparaison avec le placebo (résultats obtenus principalement avec la dose de 14 mg/jour) alors qu'il reste neutre sur la pression diastolique⁹.

MORTALITE CARDIO-VASCULAIRE

Pour tous les antidiabétiques mis sur le marché depuis 2008, la FDA et l'EMA imposent dorénavant une étude de sécurité cardiovasculaire (CVOT, voir la référence 5 pour l'historique de cette décision). Dans le cas du Rybelsus®, c'est PIONNER 6 qui a rempli ce rôle¹⁵. Comparé au placebo, le traitement par sémaglutide oral était associé à une moindre mortalité cardiovasculaire (rapport de risque [RR] : 0,49 ; IC 95 % 0,27 à 0,92) ainsi qu'à une réduction de la mortalité toute cause (RR : 0,51 ; IC 95 % 0,31 à 0,84) mais sans qu'une réduction significative des événements cardio-vasculaires majeurs (MACE) qui était le paramètre primaire d'évaluation dans cette étude puisse être mise en évidence significativement.

Une méta-analyse conforte ces résultats en montrant une réduction significative de la mortalité toutes

causes (odds ratio [OR] 0,58 ; IC 95 % 0,37 à 0,92, I² = 0 %, 6 études) et de la mortalité cardiovasculaire (OR 0,55 ; IC 95 % 0,31 à 0,98, I² = 0 %, 5 études) sous Rybelsus® par rapports aux comparateurs, bien que les incidences individuelles de l'infarctus myocardique, des accidents vasculaires cérébraux et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ne différaient pas par rapport aux différents comparateurs⁹.

EFFETS SECONDAIRES

Comme pour les GLP-1 RA injectables, les effets secondaires les plus fréquents du Rybelsus® sont digestifs et consistent, par ordre d'importance, en nausées, vomissements et diarrhées. Dans le programme PIONEER, le pourcentage de patients rapportant des nau-

sées après 26 semaines de traitement était de l'ordre de 10 à 20 %, d'une manière dose dépendante^{7,14}. La fréquence de ces plaintes digestives est comparable à ce qui a été rapporté pour la version injectable du sémaglutide¹⁴ et n'étaient une cause d'arrêt du traitement que pour 4 % des patients^{7,14}.

Aucun autre effet secondaire n'est ressorti d'une manière significative face au placebo et aux comparateurs du programme PIONEER, ni d'une méta-analyse regroupant 9.890 patients répartis dans 11 essais cliniques randomisé et contrôlés⁹. C'est le cas en particulier pour la fréquence rapportée des hypoglycémies et des hypoglycémies sévères (quand le sémaglutide n'est pas associé à l'insuline ou aux sulfonylurées), des pancréatites aiguës, des tumeurs malignes du pancréas et des aggravations de rétinopathie^{7,9}.

Tableau 1

Programme PIONEER⁷ évaluant le sémaglutide oral dans des essais cliniques contrôlés, randomisés, multicentriques et en double aveugle (sauf indication contraire).

Etude (patients inclus) Traitement concomitant	Posologie	Comparateur(s)	Objectif primaire Durée de l'étude
PIONEER 1 (n=703) régime & sport	3,7 ou 14 mg/jour ⁱⁱ	Placebo	HbA1c - 1,1 % ⁱ 26 semaines
PIONEER 2 (n=822) metformine	14 mg/jour ⁱⁱ	Empagliflozine 25 mg /jour	HbA1c -1,3 % ⁱ 26 semaines
PIONEER 3 (n=1864) metformine ± SU	3,7 ou 14 mg/jour ⁱⁱ	Sitagliptine 100 mg /jour	HbA1c -1,3 % ⁱ 26 semaines
PIONEER 4 (n=711) metformine ± SGLT2i	14 mg/jour ⁱⁱ	Liraglutide s.c. 1x/jour Placebo ⁱ	HbA1c -1,2 % ⁱⁱⁱ 26 semaines
PIONEER 5 (n=324) metformine ± SU ± insuline Sujets en insuffisance rénale^{iv}	14 mg/jour ⁱⁱ	Placebo	HbA1c -1,0 % ⁱ 26 semaines
PIONEER 6 (n=3183) multiples (CVOT)	14 mg/jour ⁱⁱ	Placebo	MACE ^v : neutralité 15,9 mois (médiane)
PIONEER 7 (n=504) 1 à 2 antidiabétique oral Etude ouverte	Ajustable jusque 14 mg/jour ⁱⁱ	Sitagliptine 100 mg /jour	HbA1c < 7 % : 58 % vs 25 % ; p < 0,0001 52 semaines
PIONEER 8 (n=731) insuline ± metformine	3,7 ou 14 mg/jour ⁱⁱ	Placebo	HbA1c -1,3 % ⁱ 26 semaines
PIONEER 9 (n=243) monothérapie antidiabétique sujets japonais	3,7 ou 14 mg/jour ⁱⁱ	Liraglutide s.c 1x/jour Placebo	HbA1c -1,7 % ⁱⁱⁱ 26 semaines
PIONEER 10 (n=458) multiples (étude ouverte) sujets japonais	3,7 ou 14 mg/jour ⁱⁱ	Dulaglutide s.c. 0,75 mg/ semaine	HbA1c -1,7 % ⁱ 52 semaines

ⁱ Réduction d'HbA1c obtenue avec la posologie la plus élevée de sémaglutide oral par rapport à l'inclusion et statistiquement significative par rapport au comparateur ; ⁱⁱ Les posologies de 7 et de 14 mg/jour sont toujours atteintes après une titration mensuelle en commençant par 3 mg/jour ; ⁱⁱⁱ Réduction d'HbA1c significative par rapport au placebo mais non inférieure par rapport au liraglutide ; ^{iv} Filtration glomérulaire estimée de 30 à 59 mL/min par 1,73 m² à l'inclusion ; ^v MACE : Major Adverse Cardiovascular Event (Evénement cardio-vasculaire majeur).

INDICATION ET REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

En Europe, le Rybelsus® est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par les mesures hygiéno-diététiques associées à un ou plusieurs autres traitements antidiabétiques. La Metformine reste le traitement de première ligne du diabète de type 2, mais le Rybelsus® peut être indiqué en monothérapie quand la Metformine est contre-indiquée ou mal tolérée.

En Belgique, les critères de remboursement du Rybelsus® sont identiques à ceux des GLP-1 RA injectables et sont résumés dans le tableau 2. Le Rybelsus® est donc remboursé en catégorie A chez les patients diabétiques de type 2 présentant un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² et dont l'HbA_{1c} reste supérieure à 7,5 % après au moins 3 mois d'un traitement antidiabétique comprenant au moins la metformine. Le renouvellement ne pourra se faire, après 12 mois, que si l'HbA_{1c} a été réduite d'au moins 1 % ou est inférieure à 7 %. Le Rybelsus® est également remboursé

dans le cadre d'un TSD selon les mêmes conditions. Contrairement à sa forme injectable, les patients en TSD sous Rybelsus® ne bénéficient pas de la prise en charge de l'autocontrôle glycémique capillaire. Le prix public d'une boîte de 30 comprimés (toutes doses) est de 99,71€¹⁶.

Les comprimés sont disponibles aux posologies de 3 mg, 7 mg et 14 mg de sémaglutide en association avec 300 mg de SNAC. Il est recommandé d'initier le traitement par 3 mg/jour (prendre le comprimé à jeun 30 minutes avant toute prise alimentaire, voir plus haut) puis de majorer à 7 mg/jour après 1 mois en cas de bonne tolérance. La posologie peut encore être majorée, si nécessaire, à 14 mg/jour après au moins 4 semaines sous 7 mg/jour. La posologie à 3 mg/jour ne sert en principe qu'à l'initiation du traitement. Seules les posologies à 7 mg et 14 mg/jour ont prouvé une efficacité clinique suffisante pour constituer les doses d'entretien^{7,9,14}.

Tableau 2

Résumé des critères de remboursement du Rybelsus® en Belgique.

Remboursement du Rybelsus® en Belgique (Catégorie A) ⁱ
INITIATION DU TRAITEMENT
<ul style="list-style-type: none">Uniquement pour le diabète de type 2L'HbA_{1c} doit être >7,5 % et l'IMC ≥ 30 kg/m²L'association avec une gliptine (inhibiteur du DDP₄), une gliflozine (inhibiteur du SGLT₂) ou un autre GLP-1 RA est interdite.
En monothérapie
Seulement si la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée.
En association avec d'autres antidiabétiques (y compris insuline basale)
Qui comprend au moins la metformine, depuis 3 mois ou plus.
PREMIERE PROLONGATION (après 12 mois)
<ul style="list-style-type: none">L'HbA_{1c} doit être <7,0 % ou avoir diminué d'au moins 1 % par rapport à l'initiation
PROLONGATIONS SUIVANTES (tous les ans)
<ul style="list-style-type: none">Le contrôle glycémique doit être estimé suffisant
Critères identiques pour un remboursement dans le cadre d'un Trajet de Soins diabète (TSD) mais pas d'accès à l'autocontrôle glycémique.

ⁱParagraphe 11040000 du chapitre IV de l'A.R. du 1er février 2018, version valable à partir du 1er décembre 2021.

CONCLUSION

Le Rybelsus® est le premier GLP-1 RA disponible sous forme orale pour le traitement du diabète de type 2, grâce à son association innovante avec le SNAC, un réhausseur d'absorption au niveau gastrique. Son efficacité clinique et sa sécurité ont été évaluées dans un vaste programme d'essais cliniques de phase 3 qui confirme un bénéfice sur le contrôle glycémique similaire au sémaglutide injectable, avec une réduction de l'HbA1c de plus de 1 % après 26 semaines de traitement et supérieure à celle obtenue avec tous les comparateurs oraux testés. Comme attendu, les effets secondaires sont principalement digestifs et dose-dépendants.

Face aux différents obstacles qui rendent la prescription d'un traitement antidiabétique injectable toujours difficile en médecine ambulatoire, l'ajout d'un GLP-1 RA oral dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 représente une formidable opportunité d'intensification plus précoce du contrôle glycémique des patients diabétiques insuffisamment équilibrés en première ligne de soins.

Conflits d'intérêt : Le Dr L. Crenier est Membre de l'Advisory Board, conférencier et congressiste pour la firme Novo Nordisk Belgique (2018-2022).

BIBLIOGRAPHIE

1. Goossens M, Kalyvas C, Kennel T, Van Casteren V, Doggen K. Les trajets de soins diabète de type 2 et insuffisance rénale chronique et la qualité des soins, EVACQ 2017-2019. Bruxelles : Sciensano. Numéro de dépôt : D/2019/14.440/86.
2. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM *et al.* Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018; 379(7): 633-44.
3. Dash S, Leiter LA. Residual cardiovascular risk among people with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21 Suppl 1:28-38.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C *et al.* 2019 update to: 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* 2020; 63(2):221-8. Erratum in: *Diabetologia.* 2020; 63(8):1667.
5. Crenier L. Nouveaux antidiabétiques : A l'aube d'une révolution ? Les nouvelles options thérapeutiques du diabète de type 2 à l'épreuve de la prévention cardiovasculaire. *Rev Med Brux.* 2016;37(4):349-55.
6. Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019;10:1-11.
7. Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2021;81(9):1003-30.
8. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728-42.
9. Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, Karagiannis T, Matthews DR, Tsapas A *et al.* Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(3):335-45.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44.
11. Drucker DJ. Advances in oral peptide therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(4):277-89.
12. Pinelo R, Roque L, Reis CP. Oral insulin delivery: utopia, currently possible or a near reality? *Ther Deliv.* 2021; 12(6):477-88.
13. Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetol Int.* 2020;11(2):76-86.
14. Overgaard RV, Hertz CL, Ingwersen SH, Navarria A, Drucker DJ. Levels of circulating semaglutide determine reductions in HbA1c and body weight in people with type 2 diabetes. *Cell Rep Med.* 2021;2(9):100387.
15. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR *et al.* Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-51.
16. CBIP. Sémaglutides. https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=29025&trade_family=43265

Travail reçu le 1^{er} février 2022 ; accepté dans sa version définitive le 3 février 2022.

CORRESPONDANCE :

L. CRENIER

Hôpital Erasme

Service d'Endocrinologie - Clinique de diabétologie

Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

E-mail : laurent.crenier@erasme.ulb.ac.be