

LE MÉDICAMENT DU MOIS

LE SÉMAGLUTIDE 2,4 MG (WEGOVY®) POUR LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ CLINIQUE AVEC COMPLICATIONS LIÉES À L'EXCÈS DE POIDS

SCHEEN AJ (1, 2), ESSER N (1, 3, 4), DE FLINES J (1, 3), PAQUOT N (1, 4)

RÉSUMÉ : Le sémaglutide (Ozempic®), titré jusqu'à la dose de 1,0 mg en injection sous-cutanée par semaine, occupe une place de choix dans les recommandations internationales pour le traitement du diabète de type 2. Commercialisé sous le nom de Wegovy®, il est également indiqué à la posologie de 2,4 mg/semaine pour le traitement de l'obésité ou du surpoids avec au moins une comorbidité, après échec et en complément des mesures du style de vie. Son efficacité et sa tolérance ont été étudiées dans le programme étendu de recherche clinique STEP. La tolérance digestive imparfaite en début de traitement, comme avec tous les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1, requiert une titration progressive de 4 en 4 semaines de 0,25 mg à 2,4 mg/semaine. Il est le premier médicament «anti-obésité» à montrer une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs et de la mortalité toutes causes dans la vaste étude contrôlée versus placebo SELECT. Wegovy® est commercialisé en Belgique (mais non remboursé actuellement) dans les indications validées par l'Agence Européenne des Médicaments, chez les adultes, mais aussi chez les adolescents entre 12 et 18 ans, souffrant d'obésité ou de surpoids avec au moins une complication liée à l'excès pondéral, idéalement dans une approche médicale holistique multidisciplinaire.

MOTS-CLÉS : Agoniste des récepteurs du GLP-1 - Diabète de type 2 - Obésité - Poids corporel - Sémaglutide - Étude SELECT

SEMAGLUTIDE 2.4 MG (WEGOVY®) FOR THE MANAGEMENT OF CLINICAL OBESITY WITH WEIGHT-RELATED COMPLICATIONS

SUMMARY : Semaglutide (Ozempic®), administered as a weekly subcutaneous injection up to 1.0 mg, holds a privileged place in the international guidelines for the management of type 2 diabetes. Commercialized under the trade name Wegovy®, semaglutide is also indicated at a weekly dose up to 2.4 mg for the management of obesity or overweight with at least one weight-related comorbidity, after failure and in combination with life-style interventions. Its efficacy and tolerance were investigated in the STEP clinical research programme. Gastrointestinal adverse events after initiation of therapy, as with all glucagon-like peptide-1 receptor agonists, requires a progressive titration every 4 weeks from 0.25 mg to 2.4 mg/week. It is the first anti-obesity medication that has shown a significant reduction of major cardiovascular events and all-cause mortality in the large placebo-controlled SELECT trial. Wegovy® is commercialized in Belgium (currently not reimbursed) according to the indications supported by the European Medicines Agency (EMA) both in adults and adolescents suffering from obesity or overweight with at least one weight-related complication, ideally within a holistic multidisciplinary approach.

KEYWORDS : Body weight - GLP-1 receptor agonist - Obesity - SELECT trial - Semaglutide - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

L'obésité est devenue un problème majeur de santé publique au niveau mondial. Au vu de la forte augmentation de sa prévalence, elle est désormais reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé comme une véritable pandémie et les perspectives sont plutôt alarmistes pour les prochaines décennies (1). Les critères diagnostiques pour ce qu'il est convenu d'appeler une «obésité clinique» ont été précisés récemment (2). Les répercussions de l'obésité sur la santé sont largement influencées par les comorbidités physiques et psychiques associées. L'obésité est fréquemment grevée

de complications métaboliques et cardiovasculaires (diabète de type 2 (DT2), dyslipidémie, hypertension artérielle, stéatose hépatique non alcoolique, insuffisance cardiaque), mais aussi de troubles musculosquelettiques, respiratoires (syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil), gynécologiques, d'un risque accru de certains cancers et, enfin, de troubles psychologiques altérant la qualité de vie.

Comme rappelé dans les dernières recommandations résumées dans un article récent de la revue (3), la prise en charge de l'obésité doit être multidisciplinaire et repose sur quatre piliers thérapeutiques principaux, qui peuvent être combinés en fonction du profil du patient, de ses antécédents et de la réponse aux traitements antérieurs : les modifications du mode de vie (alimentation et activité physique), les thérapies psychologiques, les traitements pharmacologiques et les interventions de chirurgie bariatrique (3).

Le traitement pharmacologique de l'obésité a connu bien des déboires pendant de nombreuses années, avec le retrait de nombreux médicaments en raison d'un rapport bénéfices/risques défavorable (4). La donne a

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(2) Unité de Pharmacologie clinique, Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament (CIRM), ULiège, Belgique.

(3) Centre de l'Obésité, CHU de Liège, Belgique.

(4) Laboratoire d'Immunométabolisme et Nutrition, GIGA-I3, ULiège, Belgique.

changé récemment avec la démonstration que les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1), initialement développés pour le traitement du DT2, étaient capables d'induire une perte pondérale relativement importante, de façon dose-dépendante et indépendamment de la présence d'un diabète. De plus, ils ont un profil de tolérance et de sécurité acceptable et ils offrent des bénéfices cardiovasculaires (CV) et rénaux, en partie indépendamment de l'amaigrissement obtenu (5, 6).

Le sémaglutide est considéré comme l'ARGLP-1 le plus puissant, non seulement en termes de réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) chez les patients atteints d'un DT2, mais aussi en termes de perte de poids que ce soit dans la population vivant avec un DT2 ou avec une obésité (7). Il a fait l'objet d'un vaste panel d'études cliniques, que ce soit dans la population avec DT2 (programme SUSTAIN) ou dans celle avec surpoids ou obésité (programme STEP). Les résultats des principales études ont déjà été largement commentés dans un article récent de la revue (8).

La posologie titrée jusque 1 mg de sémaglutide est la dose utilisée pour le traitement du DT2 en Belgique, commercialisé sous le nom d'Ozempic®, déjà présenté dans la rubrique «Le Médicament du Mois» dans la revue en 2019 (9). Il existe également une forme orale titrée jusque 14 mg par jour (Rybelsus®), toujours pour le traitement du DT2 (10, 11). Le but de cet article est de présenter la nouvelle formulation du sémaglutide à la posologie de 2,4 mg en injection sous-cutanée une fois par semaine (Wegovy®) (12). Ce médicament a reçu l'autorisation de mise sur le marché de la part de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en 2022 et vient d'être commercialisé en Belgique depuis le 1^{er} juillet 2025, sans remboursement, pour le traitement du surpoids ou de l'obésité avec au moins une comorbidité liée à l'excès de masse grasse, en combinaison avec les mesures hygiéno-diététiques.

PHARMACOCINÉTIQUE

Le sémaglutide présente une similitude structurelle de 94 % avec le GLP-1 humain. Les modifications de sa structure et leurs conséquences pharmacocinétiques ont été détaillées précédemment (9). En comparaison avec le GLP-1 natif, le sémaglutide a une demi-vie prolongée d'environ une semaine, ce qui permet de l'administrer par voie sous-cutanée une fois par semaine (13). La pharmacocinétique du

sémaglutide a été bien étudiée chez le volontaire sain, le patient avec DT2 et la personne avec obésité (14).

L'exposition au sémaglutide à l'état d'équilibre augmente proportionnellement à la dose entre 0,25 mg et 2,4 mg une fois par semaine. L'exposition à l'état d'équilibre est stable au fil du temps. La biodisponibilité absolue du sémaglutide est de 89 %. Le volume de distribution moyen du sémaglutide après administration sous-cutanée chez des patients en surpoids ou souffrant d'obésité est d'environ 12,4 litres. Le sémaglutide est fortement lié à l'albumine plasmatique (> 99 %) (13).

Le sémaglutide est largement métabolisé. Les principales voies d'excrétion des métabolites sont l'urine et les fèces. Seulement 3 % environ de la dose absorbée est excrétée sous la forme de sémaglutide intact dans l'urine. La clairance du sémaglutide chez les patients en surpoids ou souffrant d'obésité était environ 0,05 L/heure, conduisant à une demi-vie d'élimination d'environ une semaine (13).

L'âge, le genre et l'origine ethnique n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique du sémaglutide. Par contre, un poids corporel plus élevé diminue l'exposition au médicament; ainsi, une différence de 20 % de poids corporel entre les patients entraîne une différence d'environ 18 % de l'exposition au sémaglutide. Cependant, la dose hebdomadaire de 2,4 mg de sémaglutide assure des expositions systémiques adéquates pour un poids dans l'intervalle compris entre 54,4 et 245,6 kg, comme évalué par la réponse à l'exposition dans les essais cliniques (13).

L'insuffisance rénale n'affecte pas la pharmacocinétique du sémaglutide de manière cliniquement significative. De même, l'insuffisance hépatique n'a aucun impact sur l'exposition au sémaglutide. L'éventuelle présence (peu fréquente) d'anticorps anti-sémaglutide ne semble pas influencer la pharmacocinétique de l'ARGLP-1 (13).

PHARMACODYNAMIE

Le sémaglutide se lie sélectivement au récepteur du GLP-1 natif et l'active (effet agoniste). Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de l'apport calorique, et le récepteur du GLP1 est présent dans plusieurs sites de l'organisme (dont le pancréas endocrine) ainsi que dans des régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit (15).

Des études cliniques montrent que le sémaglutide réduit l'apport énergétique, augmente la sensation de satiété, de rassasiement et le contrôle de la prise alimentaire, réduit la sensation de faim, et la fréquence et l'intensité des fringales. En outre, le sémaglutide réduit la préférence pour les aliments à forte teneur en graisse. Le sémaglutide régule les contributions homéostatique et hédonique en lien avec la fonction exécutive pour réguler l'apport calorique, l'appétit, la récompense et le choix de nourriture (15). En agissant sur plusieurs médiateurs intervenant dans le circuit de la récompense, le sémaglutide a également montré une diminution de l'attraction pour la consommation d'alcool dans des études observationnelles. Des essais cliniques contrôlés *versus* placebo sont actuellement en cours dans des populations présentant des troubles en relation avec une consommation excessive d'alcool (16).

Le mécanisme d'action du sémaglutide dans la réduction du risque CV est probablement multifactoriel. Il semble être en partie lié aux effets de la perte de poids et à l'impact sur les facteurs de risque CV connus (réduction de la pression artérielle, amélioration du profil lipidique et du métabolisme du glucose, effets anti-inflammatoires démontrés par la diminution de la protéine C-réactive ultra-sensible).

EFFICACITÉ CLINIQUE DANS LE PROGRAMME STEP

L'efficacité du sémaglutide pour la gestion du poids en association avec une réduction de l'apport calorique et une augmentation de l'activité physique a été évaluée dans quatre essais de phase 3a randomisés de 68 semaines, en double aveugle, contrôlés par placebo (études STEP 1 à 4) (17-20). Au total, 4.684 patients (2.652 randomisés vers un traitement par sémaglutide)

souffrant d'obésité (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m²) ou de surpoids (IMC ≥ 27 kg/m² à < 30 kg/m²) et présentant au moins une comorbidité liée au poids ont été inclus dans ces essais (21, 22). Le traitement par sémaglutide a démontré une perte de poids supérieure, cliniquement significative et durable par rapport au placebo (Tableau I). En outre, une proportion plus élevée de patients a obtenu une perte de poids ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % et ≥ 20 % sous sémaglutide par rapport au placebo (Tableau II). La réduction du poids corporel a été observée indépendamment de la présence de symptômes gastro-intestinaux. Le traitement par sémaglutide a également montré des améliorations statistiquement significatives du tour de taille, de la pression artérielle, de la tolérance au glucose, de la dyslipidémie (hypertriglycéridémie, notamment) et du fonctionnement physique par rapport au placebo. L'efficacité a été démontrée, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du poids corporel ou de l'IMC à l'inclusion, de la présence d'un DT2 et du niveau de la fonction rénale. Une perte de poids relativement plus élevée a été observée chez les femmes et chez les patients sans DT2. À l'arrêt du traitement, une reprise pondérale est généralement observée, ce qui n'est guère étonnant puisque l'obésité doit être considérée comme une maladie chronique demandant une prise en charge globale au long cours (3).

L'efficacité du sémaglutide 2,4 mg par semaine a également été démontrée chez des patients avec obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) souffrant d'une gonarthrose modérée objectivée par la clinique et l'imagerie : dans cette étude, la perte de poids après 68 semaines a été associée à une réduction des douleurs et une augmentation de la mobilité (23).

Enfin, l'efficacité du sémaglutide, toujours à la même dose de 2,4 mg par semaine, a été confirmée chez des adolescents âgés de

Tableau I. Critères d'efficacité du sémaglutide 2,4 mg *versus* placebo dans le programme STEP. Adapté de la référence (22)

Critère d'évaluation	Sémaglutide Moyenne	Placebo Moyenne	Différence pondérée moyenne (IC 95 %)
Perte de poids relative (%)	- 15,1	- 3,0	-12,1 (-13,5, -10,7)
Perte de poids absolue (kg)	- 15,7	- 3,3	-12,3 (-13,6, -11,0)
Diminution de l'IMC (kg/m ²)	- 5,6	- 1,3	-4,1 (- 4,9, -3,7)
Diminution du tour de taille (cm)	- 13,8	- 4,7	-9,2 (-10,0, -8,4)
Réduction de la PAS (mm Hg)	- 6,0	-1,3	-4,8 (-5,8, -3,7)

IC : intervalle de confiance. IMC : indice de masse corporelle. PAS : pression artérielle systolique.

Tableau II. Critères d'efficacité du sémaglutide 2,4 mg versus placebo dans le programme STEP. Résultats exprimés par les pourcentages de patients atteignant une certaine perte de poids par rapport à la valeur initiale. Adapté de la référence (22)

Critère d'évaluation	Sémaglutide % participants	Placebo % participants	Risque relatif (IC 95 %)
Perte poids ≥ 5 %	85,8	34,7	2,37 (1,67, 3,36)
Perte poids ≥ 10 %	70,0	15,3	4,27 (2,55, 7,15)
Perte poids ≥ 15 %	52,0	6,8	7,12 (3,66, 13,85)
Perte poids ≥ 20 %	33,4	2,2	15,08 (9,31, 24,43)

IC : intervalle de confiance.

12 à < 18 ans présentant une obésité (IMC ≥ 95^{ème} percentile) ou un surpoids (IMC ≥ 85^{ème} percentile avec au moins une comorbidité en relation avec l'excès pondéral) (24). Ces derniers résultats ont ouvert la voie à une indication spécifique dans cette population jeune (voir plus loin).

PROTECTION CARDIOVASCULAIRE DANS L'ÉTUDE SELECT

SELECT est une étude contrôlée visant à démontrer la supériorité du sémaglutide injectable (à la posologie de 2,4 mg/semaine) versus un placebo chez 17.064 patients âgés d'au moins 45 ans avec un IMC d'au moins 27 kg/m² et une maladie CV athéromateuse préexistante, mais, point important, sans DT2 (25). Après un suivi moyen d'environ 40 mois, le critère de jugement primaire (un composite du premier événement de décès CV, d'infarctus du myocarde non mortel et d'accident vasculaire cérébral non mortel) a été significativement réduit de 20 % ($p < 0,001$) dans le groupe sémaglutide par rapport au groupe placebo (Figure 1). Les décès d'origine CV ont été moins fréquents (- 15 %) dans le groupe sémaglutide que dans le groupe placebo, mais sans atteindre la signification statistique ($p = 0,07$). La réduction des infarctus du myocarde (- 28 %) a été plus marquée que celles des accidents cardiovasculaires (- 7 %). Des réductions ont également été observées pour un critère composite d'insuffisance cardiaque (- 18 %) et pour les décès toutes causes (- 19 %) sous sémaglutide par rapport au placebo (Figure 1) (pas d'analyse statistique en raison de la séquence hiérarchique préétablie). Enfin, un critère secondaire pré-spécifié composite rénal a été atteint moins souvent sous sémaglutide que sous placebo (hasard ratio 0,78; intervalle de confiance à 95 % 0,63-0,96; $p = 0,02$) (26). SELECT est

la première étude contrôlée démontrant qu'un médicament ciblant le poids chez des patients obèses à haut risque CV améliore significativement le pronostic CV et rénal. Dans SELECT, la perte pondérale obtenue avec le sémaglutide à la posologie de 2,4 mg/semaine a été maintenue jusqu'à 208 semaines de suivi (en moyenne : -10,2 % par rapport au poids initial) (27). Une analyse complémentaire a montré une réduction de 73 % du risque de développer un DT2 dans le groupe traité par sémaglutide par rapport au groupe contrôle. Le nombre de personnes à traiter pour éviter la survenue d'un diabète dans SELECT est de 18,5 (28).

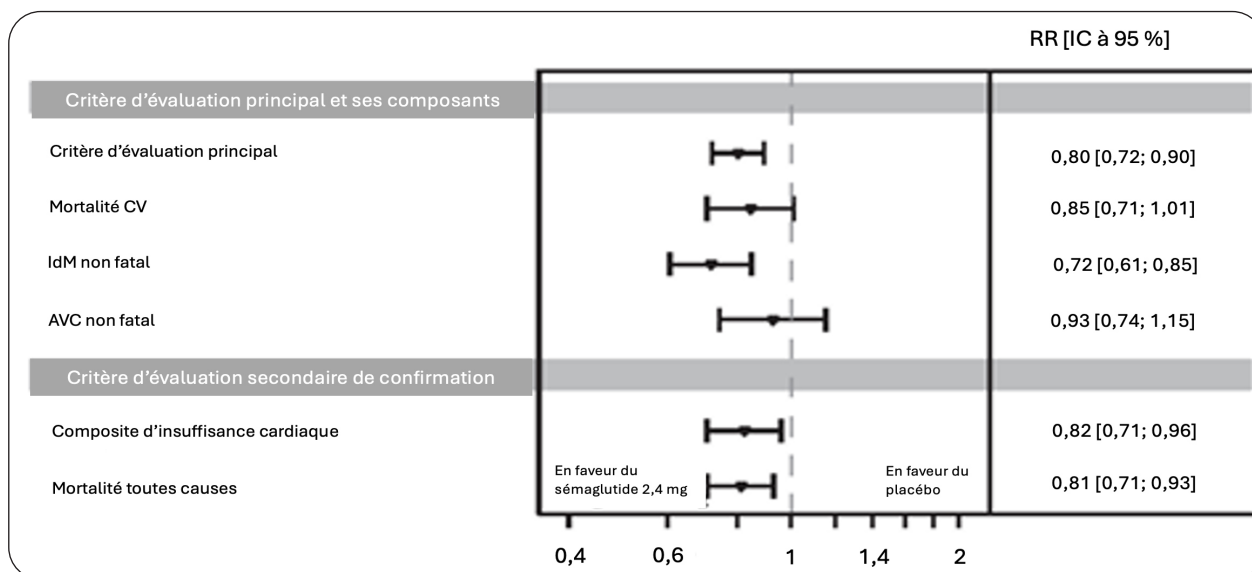
Ces données de protection CV avec le sémaglutide 2,4 mg par semaine dans une population obèse à risque CV, mais sans DT2, confirment les résultats de protection CV rapportés précédemment dans une population avec DT2, que ce soit avec le sémaglutide injectable à 1 mg par semaine dans SUSTAIN-6 (29) ou avec le sémaglutide oral à 14 mg par jour dans l'étude PIONEER (30).

Par ailleurs, dans l'étude STEP-HFpEF réalisée chez des patients avec obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, le sémaglutide 2,4 mg/semaine, comparé au placebo, a entraîné une perte pondérale qui a été accompagnée d'une réduction significative des symptômes et des limitations physiques, effets objectivés notamment par une amélioration du test de marche de 6 minutes (31).

COMPARAISON DU SÉMAGLUTIDE AVEC LE TIRZÉPATIDE

Une étude contrôlée, publiée en 2025 dans le New England Journal of Medicine (32), a comparé les effets du tirzépate, un co-agoniste GIP/GIP (titré jusqu'à la dose

Figure 1. Illustration par un graphique de type «forest plot» des événements cardiovasculaires survenus dans le groupe sémaglutide 2,4 mg par rapport au groupe placebo dans l'étude SELECT (25)



AVC : accident vasculaire cérébral. CV : cardiovasculaire. IC : intervalle de confiance. IDM : infarctus du myocarde. RR : rapport de risque (de survenue d'un premier événement).

maximale tolérée de 10 ou 15 mg/semaine) (33) à ceux du sémaglutide (titré jusqu'à la dose maximale tolérée de 1,7 ou 2,4 mg/semaine) chez des patients vivant avec une obésité sans DT2. Après un suivi de 72 semaines, la perte de poids moyenne a été plus importante avec le tirzépate qu'avec le sémaglutide (-20,2 % *versus* -13,7 %, $p < 0,001$), différence se soldant avec le co-agoniste par un pourcentage plus élevé de patients atteignant une perte de poids d'au moins 10 %, 15 %, 20 % et 25 % par rapport au poids à l'inclusion (32),

Contrairement au sémaglutide, l'étude CV avec le tirzépate n'est pas encore terminée (SURMOUNT-MMO) : elle ciblera des patients avec obésité sans DT2, avec maladie CV athéromateuse établie (prévention secondaire) ou avec facteurs de risque CV (prévention primaire) (34). Actuellement, le sémaglutide est donc le seul médicament anti-obésité ayant démontré une protection CV.

PROFIL DE SÉCURITÉ

Dans quatre essais de phase 3 du programme STEP (17-20), au total 2.650 patients adultes ont été exposés à Wegovy®. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient des troubles gastro-intestinaux comprenant nausées, diarrhées, constipation et vomissements. Sur la

période d'étude de 68 semaines, des nausées sont survenues chez 43,9 % des patients traités par sémaglutide (16,1 % sous placebo), des diarrhées chez 29,7 % (15,9 % sous placebo) et des vomissements chez 24,5 % (6,3 % sous placebo). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. La constipation est survenue chez 24,2 % des patients traités par sémaglutide (11,1 % sous placebo) et était également d'intensité légère à modérée, mais de durée plus longue. Chez les patients traités par sémaglutide, la durée médiane des nausées était de 8 jours, des vomissements de 2 jours, de la diarrhée de 3 jours et de la constipation de 47 jours. Les événements gastro-intestinaux ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez seulement 4,3 % des patients grâce à une titration progressive de 4 en 4 semaines (13). Globalement, la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables digestifs chez les adolescents ont été comparables à celles observées dans la population adulte.

Une discrète augmentation des cas de pancréatites a été rapportée sous sémaglutide *versus* placebo (13), mais cette différence n'a pas été confirmée dans la vaste étude SELECT (25). Par contre, une légère élévation des cas de cholélithiase a été documentée, un effet indésirable communément observé lors d'une perte de poids importante (rapporté également après chirurgie bariatrique).

En cas de troubles digestifs, une déshydratation peut survenir, pouvant conduire à une insuffisance rénale fonctionnelle transitoire. Enfin, la perte de masse grasse est associée à une perte, nettement moins importante cependant, de masse maigre (muscles squelettiques, notamment) et un risque de sarcopénie a été évoqué, en particulier chez les personnes âgées plus fragiles. Une alimentation suffisamment riche en protéines et la pratique régulière d'une activité physique permettent de minimiser, voire d'éviter, cette manifestation indésirable (35).

INDICATIONS RECONNUES PAR L'EMA

Deux populations ont été ciblées par l'EMA, des adultes avec les critères d'inclusion dans le programme STEP (21, 22) et des adolescents (≥ 12 ans) suite à une étude également positive spécifiquement réalisée dans cette population (24).

Wegovy® est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un IMC initial ≥ 30 kg/m² (obésité), ou ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou DT2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire.

Wegovy® est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des adolescents âgés de 12 ans et plus avec une obésité (IMC $\geq 95^{\text{ème}}$ percentile) et un poids corporel supérieur à 60 kg. Le traitement doit être arrêté et réévalué si les adolescents n'ont pas réduit leur IMC d'au moins 5 % après 12 semaines à la dose de 2,4 mg ou à la dose maximale tolérée.

Idéalement, la prescription de Wegovy® doit être intégrée dans une approche médicale holistique multidisciplinaire, comme souligné dans les recommandations internationales rappelées dans un article récent (3).

PRÉSENTATIONS ET MODALITÉS PRATIQUES D'UTILISATION

Wegovy® est présenté sous forme de stylos pré-remplis FlexTouch contenant, respec-

tivement, 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, 1,7 mg et 2,4 mg de sémaglutide.

La dose d'entretien de sémaglutide de 2,4 mg une fois par semaine est atteinte en commençant par une dose de 0,25 mg. Pour réduire la fréquence de symptômes gastro-intestinaux, la dose doit être augmentée sur une période de 16 semaines pour atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg une fois par semaine (0,25 mg de la semaine 1 à 4, 0,50 mg de la semaine 5 à 8, 1,0 mg de la semaine 9 à 12, 1,7 mg de la semaine 13 à 16, puis 2,4 mg comme dose d'entretien). En cas de symptômes gastro-intestinaux mal tolérés, il convient d'envisager de retarder l'augmentation de la dose ou de réduire à la dose précédente jusqu'à l'amélioration des symptômes. Des doses hebdomadaires supérieures à 2,4 mg ne sont pas recommandées.

CONCLUSION

Le sémaglutide à la dose d'entretien de 2,4 mg/semaine en injection sous-cutanée (Wegovy®) est indiqué dans le traitement de l'obésité ou du surpoids avec complication après échec et en combinaison avec les mesures de style de vie. Il a démontré son efficacité en termes de perte pondérale moyenne, d'atteinte d'objectifs (perte > 5 % à > 20 % du poids initial) et d'amélioration de plusieurs facteurs de risque cardio-métaboliques en comparaison au placebo. Il a démontré une protection CV chez les patients avec obésité ou surpoids à haut risque CV et de la mortalité toutes causes dans l'étude SELECT, première étude ayant prouvé un tel bénéfice dans cette population avec un médicament ciblant la perte de poids. Sa tolérance et son profil de sécurité sont globalement similaires à ce qui est bien connu avec les ARGLP-1, avec principalement des troubles digestifs surtout en début de traitement justifiant une titration progressive. Wegovy® est commercialisé en Belgique depuis le 1^{er} juillet 2025, sans remboursement cependant.

BIBLIOGRAPHIE

1. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2025;**405**:813-38.
2. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;**13**:221-62.

3. Esser N, Haumann A, De Flines J, et al. Vers une prise en charge holistique et multidisciplinaire de l'obésité chez l'adulte. *Rev Med Liege* 2025;**80**:410-15.
4. Scheen AJ, De Flines J, Paquot N. Médicaments anti-obésité : des déceptions aux espoirs. *Rev Med Liege* 2023;**78**:147-52.
5. Holst JJ. GLP-1 physiology in obesity and development of incretin-based drugs for chronic weight management. *Nat Metab* 2024;**6**:1866-85.
6. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2024;**9**:234.
7. Patoulias D, Popovic DS, Stojan AP, et al. Effect of semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardio-metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of head-to-head, phase 3, randomized controlled trials. *J Diabetes Complications* 2023;**37**:108529.
8. Scheen AJ, Delanaye P, Lancellotti P. Nouvelles études cliniques avec le sémaglutide injectable dans différentes populations à risque. *Rev Med Liege* 2024;**79**:676-82.
9. Scheen AJ. Le médicament du mois. Le sémaglutide, agoniste des récepteurs du GLP-1 en injection sous-cutanée hebdomadaire (Ozempic®). *Rev Med Liege* 2019;**74**:488-94.
10. Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. A pharmacological and clinical overview of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs* 2021;**81**:1003-30.
11. Paquot N. Le médicament du mois. Le sémaglutide oral, premier agoniste des récepteurs du GLP-1 administré par voie orale (Rybelsus®). *Rev Med Liege* 2021;**76**:896-903.
12. Smith I, Hardy E, Mitchell S, et al. Semaglutide 2.4 mg for the management of overweight and obesity: systematic literature review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2022;**15**:3961-87.
13. Agence Européenne des Médicaments. Sémaglutide 2,4 mg (Wegovy®) : résumé des caractéristiques du produit. 2024: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_fr.pdf.
14. Yang XD, Yang YY. Clinical pharmacokinetics of semaglutide: a systematic review. *Drug Des Devel Ther* 2024;**18**:2555-70.
15. Moiz A, Filion KB, Tsoukas MA, et al. Mechanisms of GLP-1 receptor agonist-induced weight loss: a review of central and peripheral pathways in appetite and energy regulation. *Am J Med* 2025;**138**:934-40.
16. Scheen AJ. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and alcohol use disorders: An emerging unexpected beneficial effect. *Diabetes Obes Metab* 2025;**27**:4083-91.
17. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;**384**:989-1002.
18. Davies M, Faerch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;**397**:971-84.
19. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;**325**:1403-13.
20. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;**325**:1414-25.
21. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, et al. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab* 2023;**25**:18-35.
22. Moiz A, Levett JY, Filion KB, et al. Long-term efficacy and safety of once-weekly semaglutide for weight loss in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2024;**222**:121-30.
23. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, et al. Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2024;**391**:1573-83.
24. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Perez M, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022;**387**:2245-57.
25. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;**389**:2221-32.
26. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med* 2024;**30**:2058-66.
27. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med* 2024;**30**:2049-57.
28. Kahn SE, Deanfield JE, Jeppesen OK, et al. Effect of semaglutide on regression and progression of glycemia in people with overweight or obesity but without diabetes in the SELECT trial. *Diabetes Care* 2024;**47**:1350-59.
29. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:1834-44.
30. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**381**:841-51.
31. Kosiborod MN, Abildstrom 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.
32. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2025;**393**:26-36.
33. Scheen A. Le médicament du mois. Le tirzépate : résumé des études cliniques SURPASS dans le diabète de type 2 et SURMOUNT dans l'obésité. *Rev Med Liege* 2024;**79**:812-20.
34. Lam CS, Rodriguez A, Aminian A, et al. Tirzepatide for reduction of morbidity and mortality in adults with obesity: rationale and design of the SURMOUNT-MMO trial. *Obesity (Silver Spring)* 2025;**33**:1645-56.
35. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists, body composition, skeletal muscle and risk of sarcopenia : from promising findings in animal models to debated concern in human studies. *Diabetes Metab* 2025;**51**:101681.

Disclaimer Novo Nordisk : cette publication a été réalisée grâce au soutien financier à la Revue Médicale de Liège par Novo Nordisk. Le contenu de la publication a été rédigé de manière indépendante et reflète les points de vue et les opinions des auteurs uniquement. Novo Nordisk n'a pas participé au processus formel de révision de cette publication et n'a aucune influence sur son contenu, y compris, les résultats, les conclusions ou les recommandations qui y sont présentés.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be