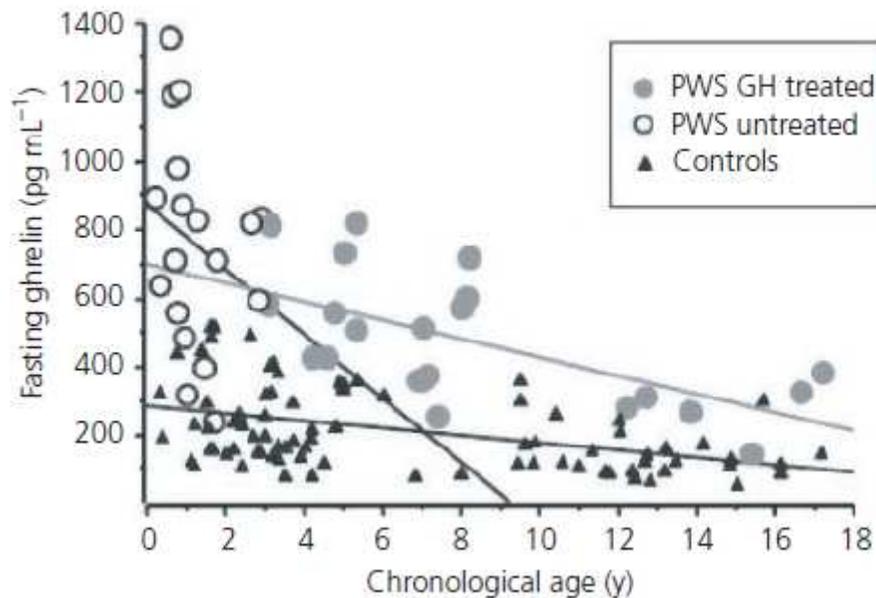


Etude ZEPHYR

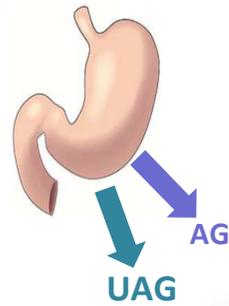
Analogue de la Ghreline : AZP 531 (Livoletide)

Pr M. Tauber, Dr G. Diene, Mme C. Molinas Cazals
Centre de référence coordonateur SPW-Toulouse

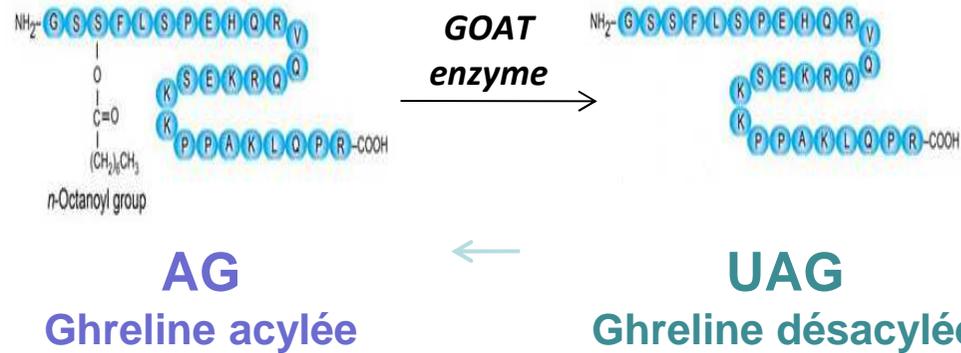
- La ghreléine est une hormone sécrétée par l'estomac
- Les taux sanguins de ghreléine sont augmentés au moment et après le repas
- Les taux sanguins de ghreléine chez les patients avec SPW sont élevés à tout âge de la vie comparés à des contrôles et à des patients obèses



Feigerlova et al., 2008



2 formes de ghreline



Effets métaboliques

Stimule fortement l'appétit
 Stimule l'accumulation de masse grasse
 Induit une résistance à l'insuline

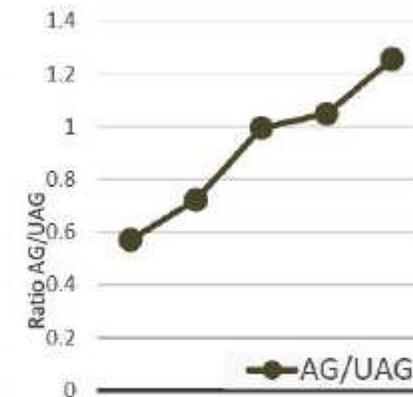
Inhibe l'effet de l'AG sur l'appétit
 Inhibe l'accumulation de masse grasse
 Améliore la sensibilité à l'insuline

Effets sur les tissus

Effets protecteurs sur les cellules β , les cellules musculaires, les cardiomyocytes et les cellules endothéliales

Les modifications des taux d'AG et UAG peuvent expliquer l'histoire naturelle de la maladie

- Les nouveau-nés avec SPW ont une anorexie due à un taux excessif d'UAG
- Alors que l'hyperphagie est associée à un taux augmenté d'AG et un relatif déficit d'UAG
- Variation du ration AG/UAG au cours du temps



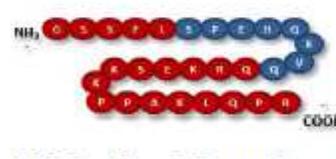
En résumé

2 formes de ghreline:

- La ghreline acylée (AG): hormone orexigénique, stimule l'appétit*
- La ghreline désacylée (UAG): contrecarre les effets d'AG sur la prise alimentaire*

L'hyperphagie des patients PW est liée aux hauts niveaux de AG et au déficit en UAG

AZP-531 (Livoletide), un peptide cyclique de 8 acides aminés, analogue de la ghreline désacylée (UAG) humaine



UAG, un peptide
de 28 acide aminés



Fragment linéaire 6-13
rapidement dégradé
dans le sérum



AZP-531 forme cyclique
même propriété et profil
pharmacologique que UAG

- L' AZP-531 ou Livoletide est produit par synthèse chimique.
- La forme pharmaceutique liquide, est administrée par injection sous-cutanée.

1^{ère} étude en 2015 chez des patients avec SPW

- **Phase 2a** étude de tolérance sur 14 jours
- Etude européenne, 47 sujets SPW âgés de 13 à 46 ans
- 2 groupes : Placebo, AZP-531 3mg ou AZP-531 4mg (selon le poids)

Résultats

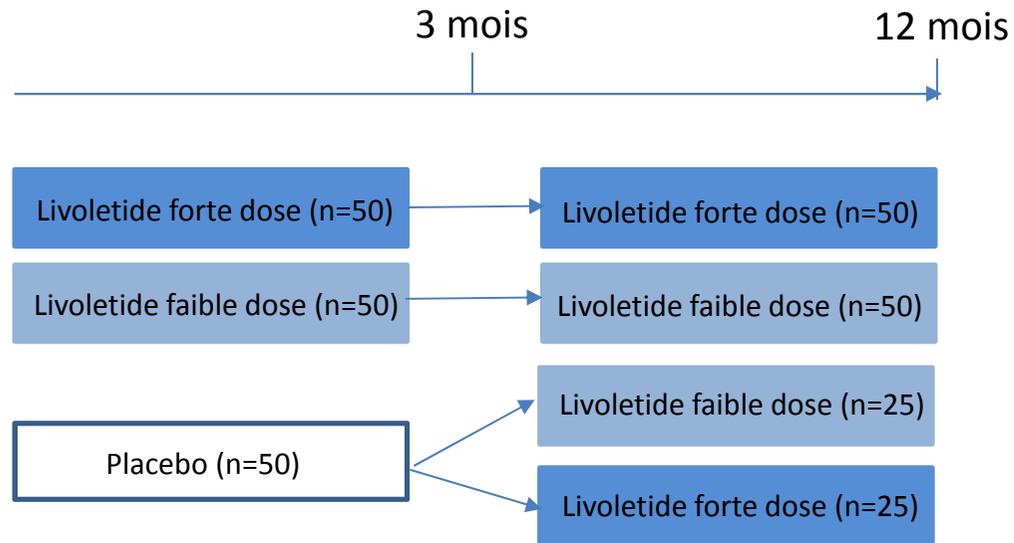
- Amélioration au questionnaire Dyckens (sous-score sévérité)
- Amélioration plus importante chez les sujets avec scores plus élevés
- Diminution de l'appétit après le petit déjeuner évalué par le patient
- Diminution du tour de taille et de la masse grasse
- Diminution du taux de glycémie en postprandial

Nouvelle étude en 2019, ZEPHYR

Cette nouvelle étude clinique (**phase 2 b**) coordonnée par le laboratoire américain Millendo concerne des patients avec SPW âgés entre 8 et 65 ans.

Recrutement prévu de 150 patients dans le monde avec participation européenne, française notamment.

Schéma de l'étude ZEPHYR



L'étude se déroule sur 1 an avec une période en double aveugle de 3 mois, pendant laquelle les patients reçoivent soit du placebo soit du Livolétide (deux concentrations différentes). Puis, après 3 mois, les patients ayant reçu le placebo recevront une des deux doses du Livoletide.

Objectifs de l'étude ZEPHYR

- Objectif principal: démontrer l'efficacité de 3 mois de traitement par Livoletide versus placebo sur les troubles du comportement alimentaire évalués par le questionnaire d'hyperphagie HQ-CT

- Objectifs secondaires: démontrer l'efficacité de 3 mois de traitement par Livoletide versus placebo sur:
 - La composition corporelle
 - Le tour de taille
 - Le poids

Etat des lieux en Octobre 2019

- Etude débutée en Mars 2019 (1^{er} centre ouvert en France!)
- 7 centres ouverts en France (enfants et adultes): Angers, Lyon, Paris, Toulouse.
- Ce qu'implique la participation
 - Durée 1 an
 - 9 visites puis une visite de suivi par téléphone
 - Injections sous-cutanée quotidiennes
 - Patients devant être évalués par le même aidant
- Inclusion d'un groupe de patients âgés de 4 à 7 ans
- Etude suivie d'une étude de phase 3 :
6 mois de placebo/Livoletide puis 6 mois de Livoletide