

## Les médicaments révolutionnaires contre l'obésité, Wegovy®, (semaglutide) et Mounjaro® (tirzapatide ) peuvent-ils être efficaces dans le syndrome de Prader-Willi ?

<https://www.fpwr.org/blog/can-breakthrough-obesity-drugs-wegovy-and-tirzapatide-deliver-in-pws>

Lisa Cole Burnett, PhD, directrice de recherche au sein de la FPWR (Fondation pour la Recherche sur le SPW - USA)

Une classe de médicaments qui réduisent la faim et augmentent la satiété a donné des résultats impressionnants lors des essais cliniques et en pratique clinique . Mais ces traitements peuvent-ils aider les personnes atteintes du SPW ?

Vous avez probablement vu au moins un titre annonçant les succès remarquables du médicament Wegovy (semaglutide 2,4 mg ,) et du Mounjaro® ( tirzapatide, actuellement autorisé pour le diabète de type 2), qui pourraient être autorisés pour la perte de poids dans le traitement de l'obésité.

Des études cliniques récentes démontrent que chez les participants de l'essai, souffrant d'obésité commune , le tirzapatide et le semaglutide 2,4 mg conduisent à une perte de poids sur plus d'un an par rapport à des sujets recevant un placebo.

[Remarque : Ozempic® et Wegovy® sont les noms commerciaux du semaglutide, dont le nom commercial en fonction de la dose et de l'indication : Ozempic® est destiné au traitement du diabète de type 2 et peut être administré à une dose maximale de 2 mg, tandis que Wegovy® est destiné au traitement de l'obésité à la dose de 2,4 mg.

En tant que chercheur sur le syndrome de Prader-Willi et plus particulièrement sur l'hyperphagie associée à ce syndrome, je suis ravie de constater ce type de progrès dans le développement de médicaments anti-obésité. Pendant des décennies, la perte de poids ne pouvait être atteinte qu'à l'aide de la chirurgie bariatrique très invasive et qui modifie de façon définitive l'anatomie de l'estomac ainsi que celle du tractus gastro-intestinal.

Le sémaglutide 2,4 mg, et le tirzapatide agissent tous deux en imitant les effets du GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), hormone sécrétée par l'intestin qui régule la satiété ainsi que le taux de sucre dans le sang, en particulier après un repas.

Des études scientifiques ont identifié le GLP1 comme un acteur clé dans l'axe régulateur intestin-cerveau, agissant sur le cerveau pour atténuer les circuits de stimulation de l'appétit et de la récompense liés à la nourriture. Ainsi qu'au niveau de la périphérie pour augmenter la sécrétion et la sensibilité à l'insuline, réduire la graisse dans le foie et diminuer la vidange gastrique.

Pendant longtemps, les interventions pharmacologiques contre l'obésité commune n'ont permis qu'une perte de poids modeste, généralement inférieure à 10 %.

Il faut préciser que l'indication perte de poids en cas d'obésité n'est pas d'ordre esthétique. L'objectif est d'améliorer le profil métabolique : la réduction du risque voire l'inversion du diabète de type 2, la réduction de la stéatose hépatique, la diminution des maladies cardiovasculaires ainsi que celle du risque d'autres comorbidités liées à l'obésité, notamment certains cancers.

Commenté [TM1]: Inversion ? réversion plutôt

La question qui se pose aujourd'hui est de savoir si ces traitements peuvent aider les personnes porteuses d'un SPW ainsi que leurs familles dans le traitement de l'hyperphagie, de l'obésité et des complications associées à celle-ci.

À ce jour, la sécurité et l'efficacité du semaglutide et du tirzepatide n'ont pas fait l'objet d'études randomisées chez les personnes avec un SPW

Le liraglutide (Saxenda®, Victoza) agirait également comme un agoniste du récepteur du GLP1 dont la structure est similaire à celle du semaglutide. Il a fait l'objet d'une étude multicentrique de 16 semaines, en double aveugle et contrôlée (placebo), chez 24 enfants et 31 adolescents atteints d'un SPW et d'obésité. Il a été révélé que le liraglutide n'avait pas d'effet significativement différent du placebo sur l'IMC des enfants ou des adolescents après 16 semaines de traitement. Une analyse de sous-groupe a montré une réduction significative du score total et du sous score Drive (Impériosité) d'hyperphagie chez les adolescents atteints d'un SPW. Il est important de noter que le liraglutide a été généralement bien toléré chez les enfants et les adolescents. Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement étaient d'ordre gastro-intestinal et la plupart étaient d'intensité légère à modérée.

**Commenté [TM2]:** Ce n'est pas léger -6.4 sur le score total et -3.87 sur le sous score drive

Pour replacer ces résultats dans le contexte des essais cliniques dans la population présentant une obésité commune, il est important de noter que le liraglutide, à raison de 3 mg, commercialisé sous le nom de Saxenda® pour la perte de poids, entraîne une diminution moyenne du poids corporel de 8 % contre 2,6 % pour le placebo, soit environ la moitié de ce qu'a permis d'obtenir le semaglutide (Wegovy®) à la dose de 2,4 mg. La demi-vie du liraglutide est plus courte que celle du semaglutide, il est donc administré en injection sous-cutanée une fois par jour, tandis que le semaglutide est injecté une fois par semaine.

Il est donc possible que l'on obtienne une meilleure efficacité avec le semaglutide à 2,4 mg ou le tirzepatide dans le SPW, mais il sera également essentiel de documenter la sécurité et la tolérance pour les personnes atteintes de SPW.

Il est notamment important de noter que l'action du GLP-1 sur l'estomac, en réduisant la vidange gastrique, est l'un des mécanismes par lequel il diminuerait la sensation de faim dans la population générale. Cependant, cette action est potentiellement problématique dans le SPW, car de nombreuses personnes atteintes de SPW ont une vidange gastrique réduite et un transit gastro-intestinal généralement lent (ce qui ne semble pas réduire leur appétit).

**Commenté [TM3]:** On ne sait pas, on pense qu'il s'agit plutôt d'un effet central au niveau du cerveau

Ainsi, l'impact de ces médicaments sur le fonctionnement du tractus gastro-intestinal devra être surveillé attentivement si les agonistes du récepteur GLP1 doivent être utilisés dans le SPW.

Enfin, compte tenu de leur profil nouveau d'efficacité et sans précédent dans le traitement de l'obésité commune, ces molécules mimant l'action de l'incrétine pourraient constituer un ajout important à la panoplie pharmacologique pour aider à gérer les symptômes du SPW sans toutefois être susceptibles d'éliminer complètement l'hyperphagie associée au SPW.

Des études contrôlées visant à comprendre l'efficacité et la tolérance de ces deux médicaments chez les personnes porteuses d'un SPW sont absolument nécessaires.

Traduction avec DeepL.com

Adaptation du texte par l'association PWF et le Centre de Référence PRADORT

*A rajouter :*

*Liraglutide : nom commercial : Saxenda , Victoza*

*Semaglutide : nom commercial : Wegovy, Ozempic*

*Tirzapatide : nom commercial: Mounjaro*