

2022-2023

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

Evaluation des modifications pondérales et métaboliques sous analogue du GLP-1 chez des patients présentant un syndrome de Prader-Willi

GOND Anthony

Né le 02 Aout 1996 à Tours (37)

Sous la direction de M. Dr ILLOUZ Frederic

Membres du jury

Mr Professeur RODIEN Patrice | Président

Mr Docteur ILLOUZ Frederic | Directeur

Mr Professeur COUTANT Régis | Membre

Me Pr TAUBER Maïté | Membre

Me Pr POITOU BERNERT Christine | Membre

Soutenue publiquement le :
23 Octobre 2023



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné GOND Anthony Jean Pierre
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le 05/10/2023

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'GOND Anthony Jean Pierre', written in a cursive style.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :

Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIQUE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOThERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine

COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc- Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri- Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie

LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAL Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine

ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine

BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean- Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie

MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE- REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE- RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Au **Professeur Patrice Rodien**, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, et pour la formation qu'il m'a offerte au cours de mon internat.

Au **Docteur Frédéric Illouz**, pour la direction de mon travail de thèse, et pour tout son accompagnement et la formation qu'il m'a offerte.

Au **Professeur Régis Coutant**, pour avoir accepté de faire partie de ce jury, et pour qu'il m'a apporté pendant mon semestre en pédiatrie au CHU d'Angers.

Au **Professeur Christine Poitou Bernert**, pour avoir accepté de faire partie de ce jury et l'accueil dans son service lors de mon recueil de données.

Au **Professeur Maïté Tauber**, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A l'**équipe médicale du service d'Endocrinologie-diabétologie-nutrition du CHU d'Angers**, pour la formation qu'ils m'ont offerte : Dr Agnès SALLE, Dr Ingrid ALLIX, Dr Séverine DUBOIS, Dr Sandrine LABOUREAU, Dr Claire BRIET, Dr Maÿlis LEBEAULT, Dr Justine TROTTE, Dr Rodolphe LEDIEU, Dr Valentine SUTEAU, Dr Anaëlle AULAIR. Un merci particulier à mes chefs de cliniques lors de mon premier semestre d'interne, Dr Paul SIBILIA et Dr Charlyne CARPENTIER, pour votre accompagnement.

A l'**équipe médicale du service d'Endocrinologie-diabétologie-nutrition du CH du Mans**, Dr Anne DORANGE, Dr Laure METAYER-AMELOT, Dr Charly VAILLANT, Dr Erell GOUZIEN, pour tout ce que vous m'avez apporté et pour la confiance que vous m'avez accordée.

Au **service de Néphrologie du CH du Mans**, pour m'avoir accueilli pour ce semestre très formateur, tout particulièrement Dr Mickael SIGOGNE pour m'avoir encadré.

Au **service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition du CHU de Rennes**, pour m'avoir accueilli dans ce semestre très enrichissant en nouvelles expériences : Dr Christele DERRIEN, Dr Isabelle GUILHEM, Dr Mathilde FICHET, Dr Audrey DUROUS, Dr Margot DE LA VERGNE DE CERVAL, Dr Emeric RAGEUL, Dr Hugo PISARONI, Dr Mathilde BARRALLIER, Pr Fabrice BONNET, Dr Agathe GUENEGO, Dr Annabelle ESVANT, Dr Benjamin MOREAU, Dr ELSA BLEICHNER, Dr Noémie LE TALLEC

Au **service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition pédiatrique du CHU d'Angers**, pour l'accueil bienveillant et toutes les connaissances que vous m'avez apportées : Dr Aurélie DONZEAU, Dr Jessica AMESELLEM JAGER, Dr Lucie LEVAILLANT, Dr BOUHOURS NOUET Natacha, Dr ROULEAU Stéphanie.

Aux **consœurs et confrères qui m'ont transmis les données pour la réalisation de cette thèse** : Dr Anne-Gaelle Decoux-Pouillot, Dr Julien Bourry, Pr Marie-Christine Vantighem, Dr Peggy Reouult Pierre, Dr Isabelle Benoit-Tricaud et tout particulièrement à Dr Solange Grunenwald pour son accueil au CHU de Toulouse.

A **mes co-internes** sans qui ces semestres n'auraient pas été aussi colorés : à Mathieu, Mathilde, Maria, et tout particulièrement à Lise et Solène qui m'ont beaucoup aidées lors de mon premier semestre. A Céline, qui continue encore et toujours de me sauver de toutes les situations, ainsi qu'à Elise. Au groupe des sédiments néphrologiques, Remi, Rafou, Soso. A Adèle, Alexandra, Lucie, Simon, Sidonie, Morgane, Anaïs, Clara Scho, Clara M, Morgane, Robin, Clotaire. Merci à Laurana, Choline et Pauline pour ce semestre actuel et pour m'avoir supporté notamment pendant la rédaction de cette thèse. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble !

Aux **équipes paramédicales** de tous les services qui m'ont accueilli, pour leur patience et pour leur échange d'expérience.

Merci à Marc Antoine, pour m'avoir supporté pendant ces années de colocation aux quatre coins de la France, pendant l'externat et l'internat, pour tous ces bons moments, ces couchers tardifs et réveils précoces, ces moments de folie et ta sollicitude. Merci à Pierre de nous avoir accompagné pendant un temps dans cette aventure de colocation.

Merci à Audrey, de m'accompagner dans la vie, de m'avoir suivi dans mon aventure Angevine et de me soutenir dans les bons et mauvais moments, de m'accepter comme je suis et de réussir à me comprendre aussi bien. Merci de m'accorder autant ta confiance et merci de me rendre le sourire les jours compliqués.

Merci enfin à ma famille, pour m'avoir soutenu toutes ces années sur ce long projet et pour m'avoir aidé à garder les pieds sur terre. Merci à mes parents, mes frères, mon grand père et ma grand-mère, j'espère vous avoir rendu fiers. Merci à ma mère pour m'avoir aidé à corriger les fautes.

Merci à tous, d'avoir contribué au médecin que je suis devenu.

Liste des abréviations

[illegible]

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

1. Caractéristique de la population

2. Evaluation pondérale

2.1. Analyse pondérale au cours du suivi

2.2. Analyse des variations pondérales au cours du suivi

2.3. Analyse selon le type de molécule

2.4. Analyse selon la caractéristique génétique

2.5. Analyse chez les patients répondeurs

2.6. Analyse des facteurs prédictifs d'une perte de poids

3. Evaluation des paramètres métaboliques

DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

RESUME

Introduction : Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique complexe et rare caractérisée par un défaut de contrôle de l'appétit avec hyperphagie menant à l'obésité. Les possibilités thérapeutiques sont pauvres pour le contrôle du poids chez ces patients. Notre objectif est d'évaluer l'efficacité des analogues du Glucagon Like Peptide 1 (aGLP-1) sur la perte de poids chez les patients adultes présentant un syndrome de Prader-Willi.

Sujets et Méthodes : Cette étude rétrospective porte sur 52 suivis de 48 patients présentant un SPW, âgés d'au moins 16 ans, avec ou sans diabète et suivis pendant au moins 3 mois après l'introduction d'aGLP-1. Les objectifs étaient d'analyser le poids et l'évolution pondérale des patients sous aGLP-1 et de comparer ces paramètres avec l'évolution pondérale préthérapeutique.

Résultats : Nous n'avons pas retrouvé de perte de poids significative sous aGLP-1 à 6 mois, 12 mois, 24 mois et au poids à la dernière visite en moyenne à 15.1 mois. Nous avons objectivé un maximum de réduction pondérale significatif en moyenne à 9 mois (110.7kg vs 114.6kg ; $p < 0.001$). La variation pondérale dans l'année préthérapeutique qui correspond à une prise de 2.9% par rapport au poids initial, est améliorée sous aGLP-1 à 6 mois (-0.7% ; $p = 0.019$), à 12 mois (-1.6% ; $p = 0.037$), lors du poids minimal (-3.2% ; $p < 0.01$) et lors du poids final (-0.5% ; $p = 0.024$). Cette amélioration de la variation pondérale sous aGLP-1 était présente chez les patients avec ou sans prise pondérale préthérapeutique. Il n'y avait pas de différence d'évolution pondérale selon les molécules d'aGLP-1 ou les étiologies génétiques. Les patients répondeurs à 6 mois maintenaient une perte de poids plus importante que les patients non répondeurs tout au long du suivi. Nous n'avons pas identifié de facteur prédictif de la réponse au traitement. Chez les patients diabétiques, l'HbA1c baissait significativement (7.6% vs 8.5% ; $p = 0.003$) sans modification des autres paramètres métaboliques.

Conclusion : Chez les patients adultes présentant un syndrome de Prader-Willi, nous n'avons pas mis en évidence de perte de poids sous aGLP-1. Cependant, nous retrouvons une amélioration significative sur la cinétique de variation pondérale sous aGLP-1.

INTRODUCTION

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique complexe et rare, avec une incidence estimée à 1 naissance sur 15 000 à 30 000, liée à un défaut d'expression de certains gènes soumis à empreinte maternelle dans la région chromosomique 15q11-q13 et donc transmise par le père (1). Les 2 mécanismes les plus fréquents sont une délétion dans cette région 15q11-q13 (del15q11q13) ou une disomie uniparentale maternelle (DUPm). Plus rarement ce sont des anomalies de l'empreinte.

Le phénotype nutritionnel aboutissant à une obésité peut se décrire schématiquement en 4 phases (2). Tout d'abord la phase 1a, de la naissance et durant la première année de vie, associe classiquement une hypotonie et des difficultés d'alimentation. La mise en place d'une aide nutritionnelle n'est pas rare. S'ensuit différentes phases nutritionnelles lors de l'enfance avec un rattrapage des courbes staturo-pondérales normales jusqu'à 2 ans (phase 1b). Entre 4 et 6 ans, il est décrit initialement une prise de poids sans augmentation évidente des apports alimentaires (phase 2a), puis secondairement augmentation de l'intérêt porté à la nourriture (phase 2b). Apparaît ensuite la phase typique d'hyperphagie hypothalamique, caractérisée par un appétit insatiable et une addiction alimentaire, nécessitant un cadre strict de l'alimentation (phase 3). Une phase 4 est décrite chez certains adultes atteints qui peuvent ressentir le rassasiement.

Les autres caractéristiques du SPW comportent des déficits endocriniens hypothalamo-hypophysaires hétérogènes, des retards d'acquisition psychomotrice, des troubles du langage ainsi que des troubles cognitifs variables (3,4).

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30kg/m², est associée à de multiples complications métaboliques avec une dysrégulation glycémique aboutissant à un diabète de type 2 (DT2), une dyslipidémie, une stéatose/fibrose hépatique ainsi qu'à une hypertension artérielle (HTA) (5-7). L'ensemble engendre une augmentation du

risque cardiovasculaires. L'obésité est à elle seule une maladie chronique, où la diminution du poids, même modérée, permet d'améliorer les paramètres métaboliques des patients (8).

La prise en charge nutritionnelle des patients SPW est la pierre angulaire du traitement pour prévenir à terme les complications liées à l'obésité. Elle comporte, en dehors des premiers mois de vie, une alimentation hypocalorique ainsi qu'une limitation d'accès à la nourriture. Concernant l'activité physique, plus faible que chez les patients de même IMC sans SPW, son intensification seule n'a pas démontré de bénéfice sur le contrôle pondéral chez les patients présentant un SPW (9).

Concernant les thérapeutiques médicamenteuses, l'initiation précoce dans l'enfance d'un traitement par hormone de croissance (GH), avec ou sans déficit en GH, permet de modifier la balance masse grasse/masse maigre en plus des effets sur la croissance et le développement (10). Néanmoins, il n'a pas été retrouvé de diminution de l'appétit ni de l'obésité au cours du traitement par GH (11,12). Selon plusieurs études, les traitements par analogue de l'ocytocine chez le nourrisson permettent d'améliorer les troubles du comportement alimentaire et les troubles de l'oralité en phase 1a mais pourraient également diminuer l'hyperphagie (13–17). Cependant, aucune étude n'a démontré d'efficacité sur la prévention de prise pondérale.

D'autres traitements ont été évalués avec une perte de poids limitée ou une tolérance non acceptable (4). L'AZP-531 (analogue non acylé de la ghreline), a permis de réduire les scores de faim sans permettre de réduction pondérale (18). Le Rimonabant (antagoniste du récepteur aux endocannabinoïdes CB1) a été associé à des complications psychiatriques sévères (19). Quelques études avec la Naltrexone (agoniste β -endorphine) n'ont pas permis de perte de poids et le Mazindol (anorexigène) a été associé à des effets indésirables au long terme (20–22). Enfin, la chirurgie bariatrique s'est révélée décevante avec des pertes de poids

variables, rarement maintenues au long terme et greffée d'un risque péri opératoire important (23,24).

Les analogues du Glucagon Like Peptide 1 (aGLP-1) sont des médicaments validés dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) en stimulant la sécrétion d'insuline et en inhibant celle de glucagon, de manière glucose dépendante (25). Du fait de multiples cibles dans l'organisme, ils permettent également une perte de poids en ralentissant la vidange gastrique entraînant une satiété précoce, et en agissant sur les centres de la satiété hypothalamique (26,27). Les études d'efficacité des aGLP-1 sur le traitement du diabète ont également objectivé une perte pondérale (26,28–34). Ainsi, le Liraglutide et le Sémaglutide sont autorisés dans le traitement de l'obésité y compris chez des patients non diabétiques (35–37).

L'efficacité du Liraglutide a été étudiée en association avec une intensification des règles hygiéno-diététiques chez des enfants et adolescents avec un SPW et n'a pas retrouvé de baisse de l'IMC (38). Les autres études concernant les aGLP-1 dans les obésités secondaires, sont principalement des études de cas ou de petits échantillons et retrouvent des résultats variables allant de l'absence d'efficacité à la perte de poids majeure, celle-ci notamment chez certains patients présentant un SPW (39–45).

Nous avons donc choisi d'évaluer l'efficacité sur le plan pondéral et métabolique des aGLP-1 chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi.

MÉTHODES

Design et recueil de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique réalisée dans le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers, l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP) la Pitié Salpêtrière, le CHU de Toulouse, le CHU de Rennes, le CHU de Tours, le CHU de Nice, le CHU de Lille, le Centre hospitalier (CH) de La Roche Sur Yon et le CH de Le Mans. Le recrutement a été possible grâce au Centre de référence constitutif du Syndrome de Prader-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire (PRADORT) pour lequel la plupart des centres sont soit centre coordonnateur soit centre de compétences. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU d'Angers le 02 Novembre 2022 (numéro 2022-059). Les patients ont bénéficié d'une d'information quant à l'utilisation de leurs données pour la recherche médicale soit par l'intermédiaire du centre à titre systématique, soit par une lettre d'information transmise pour cette étude, ou les deux si nécessaire.

Compte tenu du caractère rétrospectif, les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux papiers ou informatisés en présentiel dans les différents centres ou par l'envoi via une messagerie sécurisée. Les données recueillies étaient classées par intervalle de temps : avant le traitement, 3-6 mois, 6-12mois, 12-24 mois après le début du traitement. Le statut diabétique, hypertendu, dyslipidémique et le statut hépatique étaient analysés.

Afin d'évaluer les variations pondérales et métaboliques, le poids (en kg), la glycémie (en g/l), l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (en %), les bilans lipidiques (en g/l) et hépatiques (UI/l) étaient recueillis régulièrement puis classés selon les intervalles ci-dessus.

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Les critères d'inclusion sont :

- 1) Patient avec un SPW prouvé génétiquement ou dont le diagnostic clinique est certain.
- 2) Âge de 16 ans ou plus à l'introduction du traitement par aGLP-1.
- 3) Durée du traitement par aGLP-1 supérieur ou égale à 3 mois.
- 4) Posologies d'aGLP-1 préconisées dans le traitement du diabète : Dulaglutide 0.75, 1.5, 3 et 4.5mg/semaine ; Liraglutide 0.6, 1.2 ou 1.8mg/jour ; Sémaglutide 0.25, 0.5 ou 1mg/semaine ; Exénatide 5 ou 10µg/jour.

Les critères d'exclusions sont :

- 1) Diagnostic de SPW incertain ou « SPW-like ».
- 2) Durée du traitement par aGLP-1 inférieur à 3 mois.
- 3) Posologies d'aGLP-1 proposées pour l'obésité : Sémaglutide 2.4mg/semaine et Liraglutide 3mg/jour.

Objectifs :

L'objectif principal est :

- Evaluer la perte de poids sous aGLP-1 à 6 mois, 12 mois, 24 mois, au dernier poids connu au cours du suivi et la perte de poids maximale.

Les objectifs secondaires sont :

- Comparer les poids et les variations pondérales entre la période pré-thérapeutique et sous aGLP-1.
- Comparer la perte pondérale en fonction du traitement utilisé (Dulaglutide, Liraglutide ou Sémaglutide).

- Comparer la perte pondérale en fonction de la mutation retrouvée (del15q11q13 ou DUPm).
- Evaluer la perte de poids chez les patients répondeurs au traitement et les facteurs prédictifs d'une réponse.
- Evaluer les paramètres métaboliques au cours du traitement par les mesures d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients diabétiques, ou de glycémie à jeun pour les patients non diabétiques, les bilans lipidiques (HDL, TG et LDLc) ainsi que les bilans hépatiques (ASAT, ALAT) et plaquettes nous permettant de calculer le Fib-4 (score pronostique de fibrose hépatique chez les patients présentant une stéatose).

Analyse et test statistiques :

Le poids initial correspond au poids mesuré au moment de l'introduction de l'aGLP-1. Le poids minimal correspond au poids le plus faible sous traitement quel que soit le délai. Le dernier poids connu correspond au poids en fin de suivi, entre 3 et 24 mois après l'introduction d'aGLP-1.

Les poids recueillis dans les 6, 12, 24 mois après l'introduction ainsi que le poids minimal et le dernier poids étaient comparés au poids initial. Le poids préthérapeutique était recueilli dans les 12 mois précédant l'introduction du traitement et était comparé au poids initial.

Les variations pondérales préthérapeutiques, à 6, 12 et 24 mois, au poids minimal et au dernier poids correspondent au différentiel pondérale en pourcentage entre le poids initial et le délai respectif. Les variations pondérales à 6, 12 et 24 mois, au poids minimal et au dernier poids étaient comparées à la variation pondérale préthérapeutique.

Nous avons choisi de répartir les patients en sous-groupe selon l'évolution pondérale préthérapeutique : patients avec une prise pondérale supérieur à 2.5% du poids, patients en stabilité pondérale si le poids variait entre +/- 2.5% et patients avec une perte pondérale

supérieur à 2.5%. Nous avons également choisi d'attribuer le statut de répondeur aux aGLP-1 aux patients présentant à 6 mois une perte de plus de 2.5% de leur poids initial.

Concernant les paramètres glycémiques, lipidiques et hépatiques, nous avons comparé les paramètres initiaux lors de l'introduction de l'aGLP-1 ou le plus rapproché en préthérapeutique, avec ceux de la première mesure sous aGLP-1 afin d'évaluer l'efficacité précoce. Nous avons ensuite comparé ces premières mesures à la dernière mesure disponible au cours du suivi pour évaluer si l'efficacité précoce se pérennisait.

Les tests statistiques utilisés pour l'analyse des poids, des variations pondérales ainsi que pour l'analyse des paramètres métaboliques (GAJ, HbA1c, HDL, LDLc, TG, Fib-4) sont des tests de normalité « de Shapiro Wilk » puis utilisé des tests « t de Student pour échantillons appariés » pour les variables suivant une loi normale et des tests des « rangs signés de Wilcoxon » pour les échantillons ne suivant pas une loi normale.

Pour la comparaison des 3 sous-groupes de traitement ainsi que pour les analyses en fonction de la prise, la perte ou la stabilité pondérale préthérapeutique, nous avons utilisé un test de normalité de « Shapiro Wilk » puis un test de « Kruskal Wallis » avec des comparaisons « pair-à-pair ».

Concernant les sous-groupes de mutation et l'analyse des patients répondeurs ou non répondeurs, nous avons également réalisé des tests de normalité « Shapiro Wilk » puis nous avons comparé les sous-groupes avec des test « t de Student pour échantillon indépendant » pour les variables suivant des lois normales ou des tests « de Mann-Whitney » pour les variables ne suivant pas une loi normale.

Le seuil de significativité était défini par un $p < 0,05$.

RÉSULTATS

1. Caractéristique de la population

Nous avons étudié 48 patients sur la période de Juillet 2010 à Juin 2023. Parmi ces 48 patients, 4 ont été étudiés 2 fois car l'aGLP-1 avait été arrêté puis réintroduit (pour 1 patient le même aGLP-1 a été repris après un intervalle libre de 3 ans ; pour les 3 autres patients, un autre aGLP-1 avait été proposé après 3 ans d'arrêt pour 1 patient et après 8 ans pour les 2 autres). Nous avons décidé d'analyser les 52 suivis sous aGLP-1 de ces 48 patients.

Le Tableau I. résume les caractéristiques initiales : 42% des patients sont des hommes, l'âge moyen est de 25.9 ans. La mutation la plus représentée était del15q11q13 (48%), puis DUPm (25%) ; la mutation des autres patients n'était pas renseignée. Le poids moyen initial était de 114.6kg, correspondant à un IMC moyen de 46.2kg/m². La majorité des patients était diabétique (73%) dont 75% étaient traités seulement par un anti diabétique oral (ADO) ou moins, seuls 23% des patients étaient insulino-requérants. Le traitement par aGLP-1 instauré était à 42% du Sémaglutide, 37% du Dulaglutide, 19% du Liraglutide et 2% de l'Exénatide. La durée moyenne de suivi était de 15.1 mois.

2. Evaluation pondérale

2.1. Analyse pondérale au cours du suivi

Nous avons analysé les moyennes de poids à 6 mois, 12 mois et 24 mois suivant l'introduction de l'aGLP-1 ainsi qu'au poids minimal obtenu sous traitement et au dernier poids du suivi (Tableau II). Le poids moyen initial est de 114.6kg, à 6 mois de 113.6kg ($p = 0.198$), à 12 mois de 113.6kg ($p = 0.132$), à 24 mois de 113.1kg ($p = 0.500$) et en fin de suivi (15.1 mois) de 114.6kg ($p = 0.629$). Ces poids à 6, 12, 24 mois et le dernier poids ne sont pas significativement différents du poids initial. En revanche, le poids minimal en moyenne de

110.7kg, est significativement plus bas que le poids initial ($p < 0.001$). Ce poids minimal était mesuré en moyenne à 9 mois de l'introduction d'aGLP-1.

Tableau I. Description initiale de la population		
Nombre de suivis, n		52
Homme, sexe, n (%)		22 (42%)
Âge, années, moyenne (DS)		25.9 (7.9)
Poids, kg, moyenne (DS)		114.6 (25.1)
IMC, kg/m², moyenne (DS)		46.2 (9.6)
Génotypage, n (%)		
	<i>Del15q11q13</i>	25 (48)
	<i>DUPm</i>	13 (25)
	<i>Non renseigné</i>	14 (27)
Traitement instauré, n (%)		
	<i>Liraglutide</i>	10 (19)
	<i>Sémaglutide</i>	22 (42)
	<i>Dulaglutide</i>	19 (37)
	<i>Exénatide</i>	1 (2)
Durée du suivi, mois, moyenne (DS)		15.1 (7.7)
Diabétique, n (%)		38 (73)
Nombre d'ADO autre, médiane (Quartiles)		1 (0 ; 1)
Insulino-requérant, n (%)		12 (23)
HTA, n (%)		12 (23)
Nombre d'anti HTA par patient, moyenne (DS)		0.49 (0.99)
<i>Les données sont présentées en nombre (Pourcentage), en moyenne (Déviation standard) ou en médiane (Quartiles)</i>		

2.2. Analyse des variations pondérales au cours du suivi

Nous avons calculé des variations pondérales en réalisant le différentiel de pourcentage pondéral entre le poids initial et à 6 mois, à 12 mois, à 24 mois, au poids minimal et au dernier poids du suivi. Nous avons également calculé la variation de poids dans les 12 mois préthérapeutiques. Nous avons ensuite comparé ces variations pondérales sous traitement avec la variation pondérale préthérapeutique (Tableau II). Des poids préthérapeutiques étaient disponibles chez 47 patients, majoritairement entre 6 et 12 mois avant l'initiation de l'aGLP-1. Le poids initial est significativement plus élevé que le poids préthérapeutique (114.6kg vs 112.3kg ; $p = 0.003$). Cela correspond à une médiane de prise pondérale préthérapeutique de

Tableau II. Paramètres pondéraux

Délai (n)	Préthérapeutique (47)	Initial (52)	6 mois (52)	12 mois (37)	24mois (31)	Minimal (52)	Dernier connu (52)
Poids, kg moyenne (DS)	112.3 (25.2)	114.6 (25.1)	113.6 (25.7)	113.6 (25.7)	113.1 (26.6)	110.7 (24.8)	114.6 (25.3)
p ^a	0.003		0.198	0.132	0.500	<0.001	0.629
Variation pondérale, % médiane, quartiles	+2.9 (0.2 ; 5.6)		-0.7 (-3.3 ; 1.3)	-1.6 (-5.5 ; 2.3)	-0.6 (-4.2 ; 5.0)	-3.2 (-6.7 ; 0.5)	-0.5 (-4.4 ; 3.8)
p ^b			< 0.001	0.037	0.054	< 0.001	0.024

- Préthérapeutique : poids dans les 12 mois avant l'introduction d'aGLP-1 - 6 mois : poids entre 3 et 6 mois sous aGLP-1 - 12 mois : poids entre 6 et 12 mois sous aGLP-1 - 24 mois : poids entre 12 et 24 mois sous aGLP-1 - Minimal : poids le plus faible obtenu au cours du suivi tout délai confondu
 - Dernier connu : Poids recueilli en fin de suivi, délai de 3 à 24 mois.
 - Les variations pondérales correspondent au différentiel de poids en pourcentage entre le délai indiqué et le poids initial.
 - p^a : Comparaison de la moyenne de poids initiale avec les moyennes préthérapeutique et au cours du suivi.
 - p^b : Comparaison entre les variations pondérales sous aGLP-1 et la variation pondérale préthérapeutique.
 - Seuil de significativité : p < 0.05

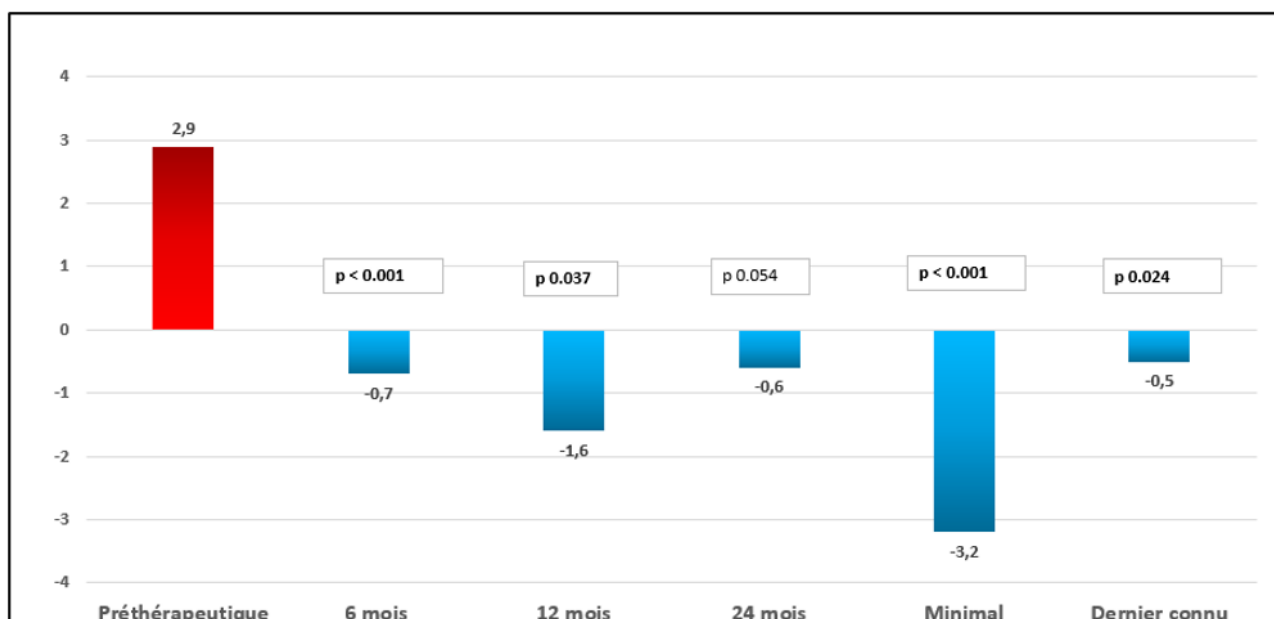


Figure 1 : Variation pondérale au cours du suivi.

Les variations pondérales sont exprimées en pourcentage de perte de poids entre le délai et le poids initial. L'analyse statistique compare les variations pondérales sous traitements à la variation pondérale préthérapeutique. Le seuil de significativité est défini par un p < 0.05.

2.9% du poids. La médiane de variation pondérale à 6 mois sous traitement est significativement plus basse que la variation pondérale préthérapeutique (-0.7% ; p < 0.01). La médiane de variation pondérale à 12 mois est également significativement plus basse que celle préthérapeutique (-1.6% ; p = 0.037). Il n'y a pas de différence significative entre la variation pondérale à 24 mois et celle préthérapeutique (-0.6% ; p = 0.058). La variation pondérale entre l'initiation du traitement et le poids minimal est significativement plus basse que la variation préthérapeutique (-3.2% ; p < 0.01). La variation pondérale entre l'initiation

et le dernier poids connu au cours du suivi est également plus basse qu'en préthérapeutique (-0.5% ; $p = 0.024$).

Nous avons analysé si la variation pondérale avant le traitement pouvait prédire l'efficacité des aGLP-1. Nous avons classé les patients en sous-groupe selon qu'ils présentaient une prise (+2.5% du poids), une stabilité (entre +/- 2.5% du poids) ou une perte (-2.5% du poids) pondérale dans l'année précédant l'aGLP-1 (majoritairement entre 6 et 12 mois préthérapeutique). Parmi les 47 suivis pondéraux préthérapeutiques à notre disposition, 24 avaient une prise pondérale, 17 avaient une stabilité et 6 patients avaient une perte pondérale. Nous avons décidé d'exclure de l'analyse les patients présentant une perte pondérale du fait d'un trop faible effectif ne permettant pas de réaliser des analyses statistiques. Nous avons donc comparé la variation pondérale préthérapeutique avec les variations pondérales à 6, 12, 24 mois, au poids minimal et au dernier poids du suivi chez les patients en prise et ceux en stabilité pondérale préthérapeutique (Tableau III).

Dans le sous-groupe de prise pondérale préthérapeutique, la prise de poids médiane préthérapeutique est de 5.6%. La variation pondérale sous aGLP-1 est améliorée par rapport à la variation préthérapeutique sur l'ensemble du suivi. En effet, elle est à 6 mois de -0.5% ($p < 0.001$), à 12 mois de -0.9% ($p = 0.035$), à 24 mois de +2.6% ($p = 0.016$), au poids minimal de -2.2% ($p < 0.001$) et en fin de suivi de +0.3% ($p = 0.010$).

Dans le sous-groupe de stabilité pondérale préthérapeutique, la variation pondérale médiane préthérapeutique est de +0.9%. La variation pondérale sous aGLP-1 est également améliorée par rapport à celle préthérapeutique. En effet elle est à 6 mois de -0.9% ($p = 0.030$), à 12 mois de -2.1% ($p = 0.008$), au poids minimal de -5.5% ($p < 0.001$) et en fin de suivi de -3.3% ($p = 0.027$). La différence de variation pondérale n'est en revanche pas significative à 24 mois (-2.7% ; $p = 0.275$).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative de variation pondérale à 6 mois, 12 mois, 24 mois, au poids minimal ni au poids final du suivi entre les sous-groupes de prise et de stabilité pondérale préthérapeutique (Annexe 1).

Tableau III. Variation pondérale sous aGLP-1 en fonction de la variation préthérapeutique chez les patients en prise ou stabilité pondérale						
Délai	Préthérapeutique	6 mois	12 mois	24mois	Minimal	Dernier connu
Variation pondérale si prise pondérale préthérapeutique, (%) médiane, quartiles	+5.6 (+4.0 ; +7.5)	-0.5 (-2.7 ; +1.5)	-0.9 (-3.9 ; +3.3)	+2.6 (-3.4 ; +5.7)	-2.2 (-5.2 ; +0.1)	+0.3 (-3.3 ; +5.7)
N	24	24	15	15	24	24
p		<0.001	0.035	0.016	<0.001	0.010
Variation pondérale si stabilité pondérale préthérapeutique, (%) médiane, quartiles	+0.9 (0 ; +1.7)	-0.9 (-3.3 ; +0.8)	-2.1 (-5.3 ; 0)	-2.7 (-4.0 ; +1.8)	-5.5 (-7.8 ; -0.3)	-3.3 (-5.3 ; +0.8)
N	17	17	13	10	17	17
p		0.030	0.008	0.275	<0.001	0.027
- Les patients en prise pondérale préthérapeutique sont les patients ayant pris au moins 2.5% de poids entre le poids préthérapeutique et le poids initial. Les patients en stabilité pondérale préthérapeutique sont les patients avec une variation pondérale de +/- 2.5% entre le poids préthérapeutique et le poids initial. - Les variations pondérales correspondent au différentiel de poids en pourcentage entre le délai indiqué et le poids initial. - p : Comparaison des moyennes de variation pondérale préthérapeutiques avec les variations sous aGLP-1 - Seuil de significativité : p < 0.05						

2.3. Analyse chez les patients répondeurs

Nous avons considéré un patient répondeur s'il présentait dans les 6 mois du début du traitement une perte de plus de 2.5% de son poids initial. Nous avons analysé l'évolution pondérale parmi les patients répondeurs afin de savoir si la perte pondérale persistait dans le temps (à 12 mois et au dernier poids connu, en moyenne à 15.1 mois) (Figure 3.). Parmi les 52 suivis, 38% étaient répondeurs avec une médiane de perte de poids de 3.7% à 6 mois par rapport au poids initial. La variation pondérale des patients répondeurs par rapport aux non répondeurs reste significativement différente à 12 mois (respectivement, -4.9% vs +1.8%, p < 0.001) et sur le dernier poids au cours du suivi (respectivement, -3.4% vs +1.5%, p = 0.028). Le poids minimal obtenu est également significativement plus bas chez les patients répondeurs que chez les non répondeurs (respectivement, -5.7% vs -0.2%, p < 0.001).

Parmi les patients répondeurs, 94% ont au moins une stabilisation pondérale à 12 mois, dont 25% ont une perte de poids entre 2.5 et 5% et 50% ont une perte de poids supérieur à 5%. Concernant la fin du suivi, 75% ont au moins une stabilisation pondérale, dont 17% ont une perte de poids entre 2.5 et 5% et 42% ont une perte de poids supérieur à 5% (Annexe 2.).

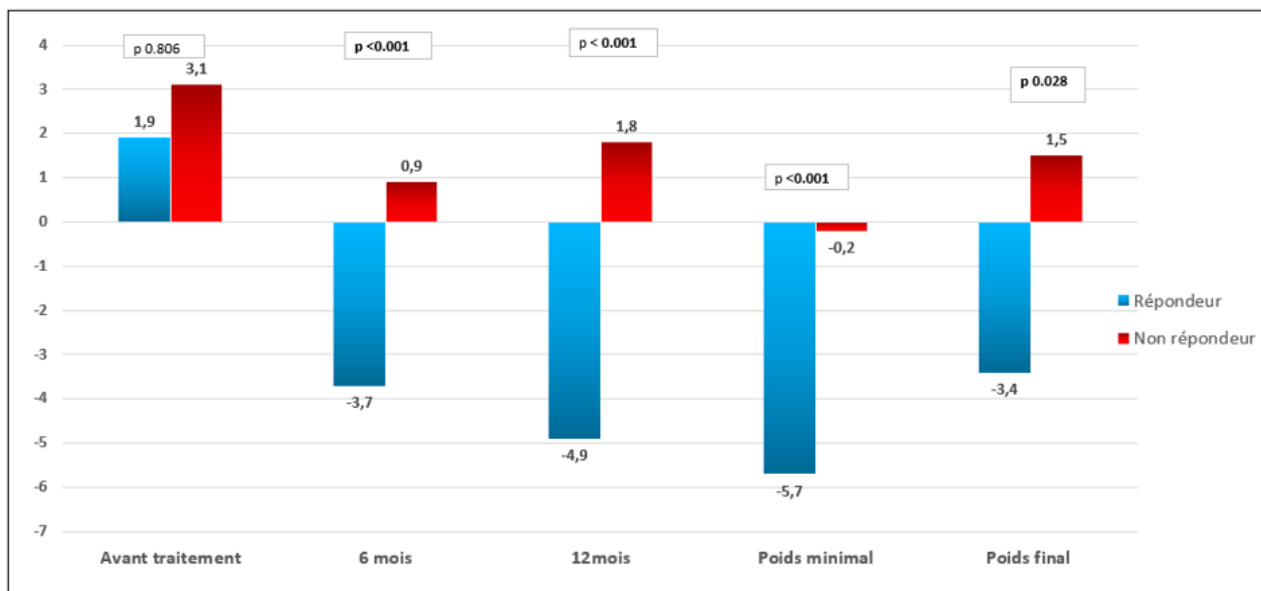


Figure 2 : Variation pondérale au cours du suivi en fonction du statut répondeur ou non aux aGLP-1 à 6mois (statut défini par une perte de poids > 2.5% du poids initial).
Les médianes de variation pondérale en fonction du statut sont renseignées en pourcentage de perte de poids par rapport au poids initial. Les analyses statistiques comparent la variation pondérale des répondeurs à 6mois à la variation pondérale des non répondeurs à 6mois, pour chaque intervalle de temps. Le seuil de significativité est défini par un $p < 0.05$.

2.4. Analyse selon le type de molécule

Nous avons analysé la variation pondérale selon la molécule d'aGLP-1 utilisée (Tableau III.). Le poids initial n'est pas significativement différent selon l'aGLP-1. Il n'y a pas de différence significative dans la perte de poids maximale, le délai de la perte de poids maximal, la variation pondérale à 6 ou à 12 mois du traitement selon l'aGLP-1 ($p > 0.05$). Il est cependant à noter que la durée de suivi est significativement plus longue dans le sous-groupe sous Liraglutide que dans les sous-groupes sous Semaglutide ($p = 0.020$) et sous Dulaglutide ($p = 0.018$).

Tableau IV. Variations pondérales intra individuelles en fonction du traitement

		Moyenne	DS
Poids à l'introduction du traitement (kg),			
	<i>Semaglutide</i>	117.8	21.8
	<i>Dulaglutide</i>	111.5	26.3
	<i>Liraglutide</i>	112.3	31.7
Posologie utilisée sur la plus grande période (% de patient sous cette posologie)			
	<i>Semaglutide, mg/semaine</i>	1 (68)	
	<i>Dulaglutide, mg/semaine</i>	1.5 (68)	
	<i>Liraglutide, mg/jour</i>	1.2 (80)	
Durée du suivi (mois)			
	<i>Semaglutide</i>	11.7	7.7
	<i>Dulaglutide</i>	14.8	6.8
	<i>Liraglutide</i>	21.3	2.6
Délai de la perte de poids maximal (mois)			
	<i>Semaglutide</i>	7.8	6.3
	<i>Dulaglutide</i>	9.3	6.7
	<i>Liraglutide</i>	10.6	7.0
		Médiane	Quartiles
Variation pondérale à 6mois, %			
	<i>Semaglutide</i>	-0.7	(-2.8 ; 0.9)
	<i>Dulaglutide</i>	0	(-2.3 ; 2.8)
	<i>Liraglutide</i>	-3.5	(-5.7 ; -0.7)
Variation pondérale à 12mois, %			
	<i>Semaglutide</i>	0.2	(-2.9 ; 2.9)
	<i>Dulaglutide</i>	-1.5	(-5.5 ; 5.9)
	<i>Liraglutide</i>	-4.5	(-7.0 ; -4.2)
Variation pondérale au poids minimal, %			
	<i>Semaglutide</i>	-2.7	(-3.8 ; 0.9)
	<i>Dulaglutide</i>	-2.8	(-6.6 ; 0.3)
	<i>Liraglutide</i>	-5.9	(-7.4 ; -4.6)

Les données sont présentées en moyennes de poids (en kilogramme), en moyennes de posologies par semaine ou par jour (mg) et en moyenne de mois pour la durée de suivi et délai à la perte maximal. Les variations pondérales sont les médianes de différentiel de poids entre le poids initial et le délai indiqué (en pourcentage).

2.5. Analyse selon la caractéristique génétique

Nous avons analysé la variation pondérale selon le mécanisme génétique afin d'identifier si un sous type génétique est plus répondeur au traitement (Tableau IV). Il n'y avait pas de différence significative sur la variation pondérale à 6, 12 mois et au poids minimal entre les patients porteur d'une del15q11q13 ou d'une DUPm ($p > 0.05$).

Tableau V. Variations pondérales intra individuelles en fonction de la mutation

		Moyenne	DS	P Value
Poids à l'introduction du traitement (kg),				
	<i>Del15q11q13</i>	120.3	27.8	
	<i>DUPm</i>	106.7	25.5	0.128
		Médiane	Quartiles	P Value
Variation pondérale à 6mois, %				
	<i>Del15q11q13</i>	-0,5	(-3.0 ; 0.9)	
	<i>DUPm</i>	0,9	(-2.8 ; 2.7)	0.210
Variation pondérale à 12mois, %				
	<i>Del15q11q13</i>	-0,9	(-5.0 ; 1.7)	
	<i>DUPm</i>	-1,9	(-5.3 ; 2.3)	0.730
Variation pondérale au poids minimal, %				
	<i>Del15q11q13</i>	-4.3	(-6.8 ; -0.4)	
	<i>DUPm</i>	-2.8	(-6.7 ; 0.9)	0.607

Les données sont présentées en moyennes de poids (en kilogramme). Les variations pondérales sont les médianes de différentiel de poids entre le poids initial et le délai indiqué (en pourcentage).

2.6. Analyse des facteurs prédictifs d'une perte de poids

Nous avons analysé des paramètres cliniques et métaboliques pour déterminer si nous pouvions prédire certains patients comme plus répondeurs à une perte de poids sous aGLP-1. La variation pondérale préthérapeutique n'est pas significativement différente entre les patients répondeurs et les non répondeurs (respectivement, +2.4% et +2.8%, $p = 0.806$) (Figure 3.). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la perte de poids maximale sous aGLP-1 et l'âge initial, le sexe, le poids initial, l'HbA1c initiale ni la variation d'HbA1c sur les 3 premiers mois de traitement (Annexe 3).

3. Evaluation des paramètres métaboliques

Nous avons analysé l'évolution des paramètres métaboliques glycémiques, lipidiques et hépatiques (Tableau VI) entre les bilans initiaux et les premiers bilans, recueillis dans la quasi-totalité des cas dans les 6 premiers mois après l'initiation du aGLP-1. Les derniers bilans étaient recueillis en moyenne à 17.6 mois pour les bilans glycémiques et à 13.7 mois pour les bilans lipidiques et hépatiques. Concernant les paramètres glycémiques, la glycémie à jeun n'est pas significativement différente au premier bilan sous traitement par rapport au bilan initial (0.93g/l vs 0.95g/l ; $p = 0.063$). L'HbA1c chez les patients diabétiques est significativement plus basse à 6 mois de traitement (7.6% vs 8.5% ; $p = 0.003$). Il n'y avait pas de différence significative entre la première HbA1c sous traitement et la dernière valeur au cours du suivi (7.8% vs 7.6% ; $p = 0.224$).

L'analyse des profils lipidiques (LDLc, HDL et TG) et hépatiques (ASAT, ALAT, Fib-4) ne montre aucune modification significative des paramètres lipidiques et hépatiques entre l'évaluation initiale et la première évaluation ainsi qu'entre la première et la dernière évaluation disponible.

Tableau VI. Caractéristiques métaboliques

	Avant traitement	N	Premier bilan	N	p^a	Dernier bilan	N	p^b
Bilan glycémique, moyenne (DS)								
HbA1c, %	8.5 (2.0)	37	7.6 (1.7)	35	0.003	7.8 (2.3)	27	0.224
GAI, g/l	0.95 (0.19)	12	0.93 (0.15)	9	0.063			
Bilan lipidique moyenne (DS)								
LDLc, g/l	1.10 (0.32)	39	1.02 (0.20)	32	0.118	0.99 (0.29)	23	0.123
HDL, g/L	0.40 (0.08)	39	0.39 (0.10)	33	0.072	0.41 (0.10)	23	0.852
TG, g/l	1.70 (0.95)	40	1.49 (0.60)	34	0.100	1.62 (1.27)	24	0.780
Hépatique moyenne (DS)								
ASAT, UI/l	28 (12)	36	26 (13)	32	0.642	29 (28)	22	0.221
ALAT, UI/l	42 (26)	36	45 (44)	32	0.668	33 (26)	22	0.688
Score Fib-4	0.45 (0.23)	35	0.37 (0.17)	31	0.156	0.40 (0.20))	20	0.881

p^a : Comparaison entre le bilan avant traitement et le premier bilan sous traitement

p^b : Comparaison entre le bilan premier bilan sous traitement et le dernier bilan au cours du suivi sous traitement

Seuil de significativité : $p < 0.05$

DISCUSSION

Notre étude n'a pas montré de perte de poids significative sous aGLP-1 dans un suivi moyen de 15.1 mois chez les patients porteur d'un syndrome de Prader-Willi. Cependant, une perte de poids significative était objectivée lors du suivi obtenu en moyenne à 9 mois de traitement, signant une reprise pondérale secondairement. Nous avons également mis en évidence une différence significative entre la variation pondérale avant le traitement et la variation pondérale à 6, à 12 mois, au dernier poids au cours du suivi (en moyenne à 15.1 mois) et lors de la perte de poids maximale sous traitement (en moyenne à 9 mois).

Cette perte de poids semble plus faible que celles décrites dans la littérature pouvant aller jusqu'à 20-35% de perte de poids (39-44). Cependant, elle se rapproche du pourcentage de réduction d'IMC décrite par *Diene et al* (38) avec le Liraglutide qui objectivait une diminution d'IMC supérieur à 5% à 1 an chez 30% des patients (Annexe 4).

Lorsque le traitement avait permis une perte de poids supérieur à 2.5% du poids initial à 6 mois, le patient était considéré comme répondeur. Chez ces patients, la perte de poids semblait se maintenir puisque seul 25% d'entre eux avaient une reprise pondérale sur l'ensemble du suivi. De plus, les patients répondeurs avaient un poids significativement plus bas que les patients non répondeurs sur l'intégralité du suivi. Cette perte de poids initiale pourrait donc être un argument supplémentaire à poursuivre le traitement au long cours. Nous n'avons pas retrouvé de facteur prédictif de la perte de poids sous aGLP-1 et notamment l'évolution pondérale dans les 12 mois préthérapeutiques qui n'est pas prédictive de l'efficacité de l'aGLP-1. En effet, l'infléchissement de cinétique de la courbe pondérale se retrouvait chez les patients en prise pondérale et en faible variation pondérale, sans différence retrouvée entre ces deux sous-groupes. Ainsi, il ne semble pas possible de décider d'introduire un aGLP-1 sur le seul critère de la courbe pondérale des 12 derniers mois. Le pic de ghréline post prandiale a été rapporté dans la littérature comme un facteur prédictif de réponse au traitement, mais nous

n'avons pas pu avoir accès à ce dosage, non recommandé en pratique courante (46). L'analyse statistique chez les patients en perte pondérale ($> 2.5\%$) en préthérapeutique n'était pas analysable compte tenu du faible effectif.

Les variations pondérales semblaient plus importantes sous Liraglutide mais sans différence significative avec les autres traitements ce qui semble discordant avec les connaissances actuelles (47). Cependant la durée de suivi plus longue dans le sous-groupe Liraglutide pourrait expliquer ces différences. Les posologies de traitements n'étaient pas maximales (Dulaglutide 3mg/semaine et 4.5mg/semaine et Liraglutide 1.8mg/semaine) pour la majorité des patients, en dehors du Semaglutide utilisé en majorité à 1mg/semaine. Il pourrait également être intéressant d'évaluer l'efficacité du Liraglutide et du Semaglutide à la posologie utilisée dans l'obésité (à savoir Semaglutide 2.4mg/semaine et Liraglutide 3mg/jour) En effet, les études retrouvent une efficacité dose-dépendante (48,49).

Les aGLP-1 permettaient une amélioration de l'HbA1c de 0.9% en moyenne, tout traitement confondu, ce qui semble plus faible que dans la population diabétique générale (47). Nous n'avons pas objectivé d'amélioration significative du bilan lipidique. Concernant le bilan hépatique, le score Fib-4 initial est en dessous du seuil prédictif d'une fibrose et il reste pour la totalité des patients en dessous du seuil d'intervention habituel de 1.3 au cours du suivi. Les transaminases qui sont les variables du Score Fib-4 pouvant varier à court terme ne se modifiaient également pas. Ces données concordent avec une plus faible tendance aux complications métaboliques dans le SPW par rapport à la population générale de même morphologie, et notamment concernant la fibrose d'origine dysmétabolique (50,51). Le score Fib-4 n'est en revanche probablement pas le score le plus adapté pour évaluer le risque de fibrose dans notre population en raison d'une moyenne d'âge de 25,9 ans alors qu'il a été évalué dans une population en moyenne de 40 ans et que l'âge est une variable du score (52,53).

Devant le faible effectif et des sous-groupes non comparables initialement, nous n'avons pas pu faire d'analyse en sous-groupe de l'évolution des paramètres métaboliques en fonction du traitement utilisé et de la mutation.

Notre étude présente plusieurs forces. A notre connaissance, c'est la plus grande étude qui a évalué l'action des aGLP-1 dans le contrôle pondéral des patients adultes porteurs d'un SPW avec un suivi prolongé de plus de 15 mois. Les données des patients ont été recueillies par une même personne ce qui assure la reproductibilité de l'analyse des dossiers. Cette étude a été réalisée grâce à la coopération nationale française des centres de références/compétences assurant une prise en charge relativement homogène de ces patients. Les données pondérales ont été évaluées durant le traitement, à plusieurs reprises, mais nous avons également pu obtenir les données pondérales d'avant traitement. La comparaison de l'évolution pondérale avant traitement et sous aGLP-1 nous paraît être une donnée pertinente pour évaluer l'intérêt des aGLP-1 dans cette population. L'analyse en sous-groupe selon la mutation nous permet également d'envisager ce traitement quel que soit l'origine génétique du SPW.

Notre étude comporte quelques limites. C'est une étude rétrospective ce qui rend les délais variables des données analysées d'un patient à l'autre. Certaines données sont manquantes, de manière proportionnelle à la durée de suivi. Cette étude pourrait manquer de puissance pour démontrer des différences significatives, notamment dans les analyses en sous-groupes et pour évaluer l'impact des aGLP-1 sur les caractères métaboliques secondaires. Nous ne pouvons également pas confronter nos résultats avec d'autres études d'envergure significative chez cette population, du fait d'un probable biais de publication des études de cas avec des pertes pondérales majeures. Nous n'avons également pas de groupe contrôle pour comparer l'évolution pondérale sans aGLP-1 chez les patients portant un SPW. Cependant, la comparaison pondérale par rapport à la période préthérapeutique pour chaque patient lui-

même, bien que réalisée sur des périodes de temps non systématiquement identiques, permet de pointer la pertinence de ces résultats. Il pourrait être intéressant d'évaluer les modifications de la composition corporelle et des scores de satiété validés dans le SPW lors du suivi prolongé sous aGLP-1 ce qui n'a pas été possible ici. Enfin, nous n'avons pas pu évaluer les effets indésirables des aGLP-1, qui auraient pu modifier les paramètres métaboliques.

CONCLUSION

Même si notre étude n'a pas mis en évidence de diminution significative du poids en moyenne 15 mois après l'introduction d'aGLP-1 chez des patients adultes porteurs d'un syndrome de Prader-Willi, elle démontre une diminution significative de la variation pondérale sous aGLP-1. Ainsi, il semble légitime de réfléchir à introduire ce traitement notamment chez les sujets en prise ou en stabilité pondérale. Cette étude rétrospective pourrait servir de base à une étude prospective randomisée sur l'efficacité des aGLP-1 chez les patients adultes porteurs d'un SPW, comme cela a été le cas dans une population pédiatrique.

BIBLIOGRAPHIE

1. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome de Prader Willi [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=739
2. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol.* avr 2021;9(4):235-46.
3. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* oct 2017;6(4):274-85.
4. Kim SJ, Cho SY, Jin DK. Prader-Willi syndrome: an update on obesity and endocrine problems. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* déc 2021;26(4):227-36.
5. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX, et al. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care.* août 2015;38(8):1567-82.
6. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr.* déc 2019;11(1):74.
7. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 28 mars 2009;373(9669):1083-96.
8. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metab.* 12 avr 2016;23(4):591-601.
9. Bellicha A, Coupaye M, Mosbah H, Tauber M, Oppert JM, Poitou C. Physical Activity in Patients with Prader-Willi Syndrome-A Systematic Review of Observational and Interventional Studies. *J Clin Med.* 7 juin 2021;10(11):2528.

10. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2013;98(6):E1072-87.
11. Sipilä I, Sintonen H, Hietanen H, Apajasalo M, Alanne S, Viita AM, et al. Long-term effects of growth hormone therapy on patients with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr.* nov 2010;99(11):1712-8.
12. Höybye C. Growth hormone treatment of Prader-Willi syndrome has long-term, positive effects on body composition. *Acta Paediatr.* avr 2015;104(4):422-7.
13. Einfeld SL, Smith E, McGregor IS, Steinbeck K, Taffe J, Rice LJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* sept 2014;164A(9):2232-9.
14. Hollander E, Levine KG, Ferretti CJ, Freeman K, Doernberg E, Desilva N, et al. Intranasal oxytocin versus placebo for hyperphagia and repetitive behaviors in children with Prader-Willi Syndrome: A randomized controlled pilot trial. *J Psychiatr Res.* mai 2021;137:643-51.
15. Tauber M, Boulanouar K, Diene G, Çabal-Berthoumieu S, Ehlinger V, Fichaux-Bourin P, et al. The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics.* févr 2017;139(2):e20162976.
16. Kuppens RJ, Donze SH, Hokken-Koelega ACS. Promising effects of oxytocin on social and food-related behaviour in young children with Prader-Willi syndrome: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2016;85(6):979-87.
17. Dykens EM, Miller J, Angulo M, Roof E, Reidy M, Hatoum HT, et al. Intranasal carbetocin reduces hyperphagia in individuals with Prader-Willi syndrome. *JCI Insight.* 21 juin 2018;3(12):e98333, 98333.

18. Allas S, Caixàs A, Poitou C, Coupaye M, Thuilleaux D, Lorenzini F, et al. AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with Prader-Willi syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *PLOS ONE*. 10 janv 2018;13(1):e0190849.
19. Motaghedi R, Lipman EG, Hogg JE, Christos PJ, Vogiatzi MG, Angulo MA. Psychiatric adverse effects of rimonabant in adults with Prader Willi syndrome. *European Journal of Medical Genetics*. janv 2011;54(1):14-8.
20. Benjamin E, Buot-smith T. Naltrexone and Fluoxetine in Prader-Willi Syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1 juill 1993;32(4):870-3.
21. ZLOTKIN SH, FETTES IM, STALLINGS VA. The Effects of Naltrexone, an Oral ²-Endorphin Antagonist, in Children with the Prader-Willi Syndrome*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 1986;63(5):1229-32.
22. Inoue S. Clinical Studies with Mazindol. *Obesity Research*. 1995;3(S4):549S-552S.
23. Gantz MG, Driscoll DJ, Miller JL, Duis JB, Butler MG, Gourash L, et al. Critical review of bariatric surgical outcomes in patients with Prader-Willi syndrome and other hyperphagic disorders. *Obesity (Silver Spring)*. mai 2022;30(5):973-81.
24. Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, Cuffari C, Klish W. Critical Analysis of Bariatric Procedures in Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 2008;46(1):80-3.
25. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 1 mai 2007;132(6):2131-57.
26. Halawi H, Khemani D, Eckert D, O'Neill J, Kadouh H, Grothe K, et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. déc 2017;2(12):890-9.
27. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther*. 2021;38(6):2821-39.

28. Feng P, Yu D min, Chen L ming, Chang B cheng, Ji Q di, Li S ying, et al. Liraglutide reduces the body weight and waist circumference in Chinese overweight and obese type 2 diabetic patients. *Acta Pharmacol Sin.* févr 2015;36(2):200-8.
29. Ghanim H, Batra M, Green K, Abuaysheh S, Hejna J, Makdissi A, et al. Liraglutide treatment in overweight and obese patients with type 1 diabetes: A 26-week randomized controlled trial; mechanisms of weight loss. *Diabetes Obes Metab.* oct 2020;22(10):1742-52.
30. Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, Heine RJ, Shaginian RM, Taskinen MR, et al. Effects of exenatide on measures of β -cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* sept 2011;34(9):2041-7.
31. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-Weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, open-Label, randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 1 févr 2018;41(2):258-66.
32. 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.* 10 nov 2016;375(19):1834-44.
33. Ruda AI, Ciobanu DM, Inceu G, Rusu A, Roman G. The effect of Dulaglutide on glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes. *Med Pharm Rep.* janv 2023;96(1):52-7.
34. Yu DN, Wang LJ, Cheng B, Li M, Pan Q, Guo LX. [The effects of liraglutide on body composition and muscle strength in adult obese patients with type 2 diabetes mellitus]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1 nov 2021;60(11):982-6.
35. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 11 janv 2022;327(2):138-50.

36. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satylganova A, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. mai 2020;43(5):1085-93.
37. Bays H, Pi-Sunyer X, Hemmingsson JU, Claudius B, Jensen CB, Van Gaal L. Liraglutide 3.0 mg for weight management: weight-loss dependent and independent effects. *Curr Med Res Opin*. févr 2017;33(2):225-9.
38. Diene G, Angulo M, Hale PM, Jepsen CH, Hofman PL, Hokken-Koelega A, et al. Liraglutide for Weight Management in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 oct 2022;108(1):4-12.
39. Horikawa Y, Enya M, Komagata M, Hashimoto KI, Kagami M, Fukami M, et al. Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor as an Add-on Drug to GLP-1 Receptor Agonists for Glycemic Control of a Patient with Prader-Willi Syndrome: A Case Report. *Diabetes Ther*. févr 2018;9(1):421-6.
40. Salehi P, Hsu I, Azen CG, Mittelman SD, Geffner ME, Jeandron D. Effects of Exenatide on Weight and Appetite in Overweight Adolescents and Young Adults with Prader-Willi Syndrome. *Pediatric obesity*. juin 2017;12(3):221.
41. Kim YM, Lee YJ, Kim SY, Cheon CK, Lim HH. Successful rapid weight reduction and the use of liraglutide for morbid obesity in adolescent Prader-Willi syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. mars 2020;25(1):52-6.
42. Senda M, Ogawa S, Nako K, Okamura M, Sakamoto T, Ito S. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome. *Endocr J*. 2012;59(10):889-94.

43. Sani E, Prato GD, Zenti MG, Bordugo A, Trombetta M, Bonora E. Effects of Semaglutide on Glycemic Control and Weight Loss in a Patient with Prader-Willi Syndrome: A Case Report. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(10):1053-7.
44. Zoicas F, Droste M, Mayr B, Buchfelder M, Schöfl C. GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults: report of nine cases. *Eur J Endocrinol*. mai 2013;168(5):699-706.
45. Fintini D, Grugni G, Brufani C, Bocchini S, Cappa M, Crinò A. Use of GLP-1 Receptor Agonists in Prader-Willi Syndrome: Report of Six Cases. *Diabetes Care*. 8 mars 2014;37(4):e76-7.
46. Babenko AY, Savitskaya DA, Kononova YA, Trofimova AY, Simanenkova AV, Vasilyeva EYu, et al. Predictors of Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *J Diabetes Res*. 3 mars 2019;2019:1365162.
47. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 14 oct 2020;46:101102.
48. Xie Z, Yang S, Deng W, Li J, Chen J. Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clin Epidemiol*. 6 déc 2022;14:1463-76.
49. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care*. 4 janv 2021;44(3):765-73.
50. Lacroix D, Moutel S, Coupaye M, Huvenne H, Faucher P, Pelloux V, et al. Metabolic and adipose tissue signatures in adults with Prader-Willi syndrome: a model of extreme adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2015;100(3):850-9.

51. Fintini D, Inzaghi E, Colajacomo M, Bocchini S, Grugni G, Brufani C, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome (PWS). *Pediatr Obes.* juin 2016;11(3):235-8.
52. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver International.* avr 2010;30(4):546-53.
53. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* juin 2006;43(6):1317-25.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Variation pondérale au cours du suivi	12
Figure 2. Variation pondérale au cours du suivi en fonction du statut répondeur ou non aux aGLP-1 à 6mois	15

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Description initiale de la population	11
Tableau II. Paramètres pondéraux	12
Tableau III. Variation pondérale sous aGLP-1 en fonction de la variation préthérapeutique chez les patients en prise ou stabilité pondérale	14
Tableau IV. Variations pondérales intraindividuelles en fonction du traitement	16
Tableau V. Variations pondérales intra individuelles en fonction de la mutation	17
Tableau VI. Caractéristiques métaboliques.....	18

TABLE DES MATIERES

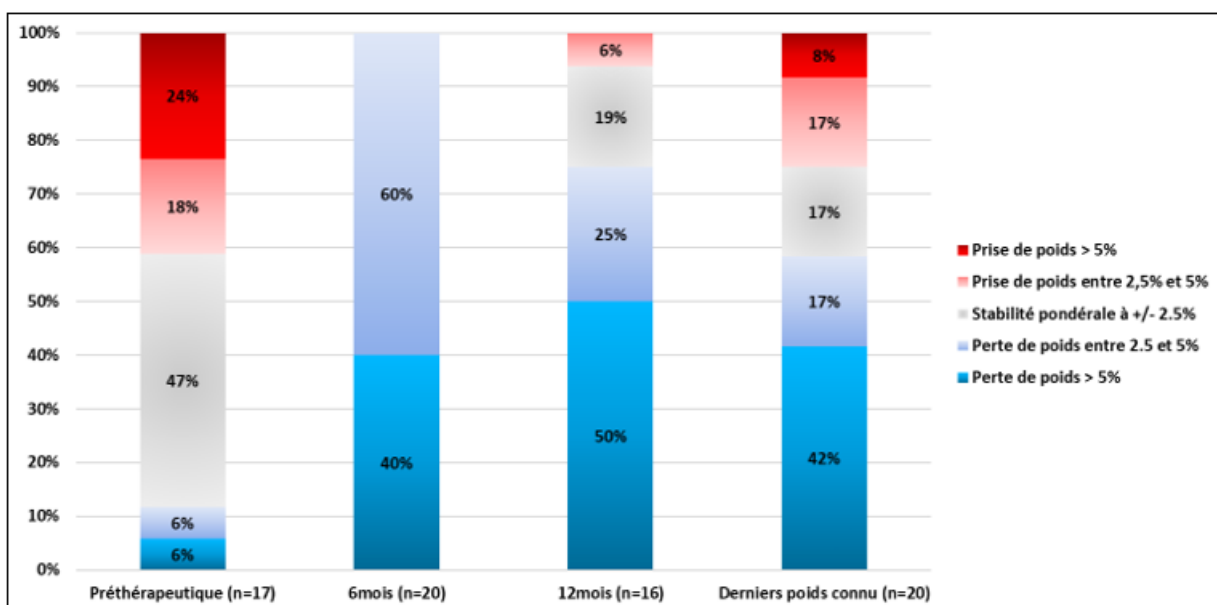
LISTE DES ABREVIATIONS.....	IX
RESUME.....	1
INTRODUCTION	3
MÉTHODES	6
RÉSULTATS	10
1. Caractéristique de la population	10
2. Evaluation pondérale	10
2.1. Analyse pondérale au cours du suivi	10
2.2. Analyse des variations pondérales au cours du suivi	11
2.3. Analyse chez les patients répondeurs	14
2.4. Analyse selon le type de molécule.....	15
2.5. Analyse selon la caractéristique génétique	16
2.6. Analyse des facteurs prédictifs d'une perte de poids	17
3. Evaluation des paramètres métaboliques	17
DISCUSSION ET CONCLUSION	19
BIBLIOGRAPHIE.....	23
LISTE DES FIGURES	30
LISTE DES TABLEAUX.....	31
TABLE DES MATIERES	32
ANNEXES.....	I

ANNEXES

Annexe 1 : Comparaison de la variation pondérale sous aGLP-1 en fonction d'une prise ou stabilité pondérale préthérapeutique

	Moyenne	DS	P Value
Variation préthérapeutique			
<i>Prise préthérapeutique</i>	+6.4	2.9	
<i>Stabilité préthérapeutique</i>	+0.7	1.37	< 0.001
Variation à 6 mois			
<i>Prise préthérapeutique</i>	-0.8	3.7	
<i>Stabilité préthérapeutique</i>	-1.5	3.4	0.576
Variation à 12 mois			
<i>Prise préthérapeutique</i>	+2.0	12.2	
<i>Stabilité préthérapeutique</i>	-2.3	3.2	0.289
Variation à 24 mois			
<i>Prise préthérapeutique</i>	+0.3	8.1	
<i>Stabilité préthérapeutique</i>	-1.0	6.6	0.683
Variation au poids minimal			
<i>Prise préthérapeutique</i>	-3.0	5.0	
<i>Stabilité préthérapeutique</i>	-4.5	4.1	0.326
Variation au dernier poids connu			
<i>Prise préthérapeutique</i>	+1.8	11.0	
<i>Stabilité préthérapeutique</i>	-2.0	6.4	0.110

Annexe 2 : Répartition de la variation pondérale au cours du suivi par rapport au poids initial chez les patients répondeurs aux aGLP-1, définie par une perte de poids à 6 mois supérieur 2.5% du poids initial.

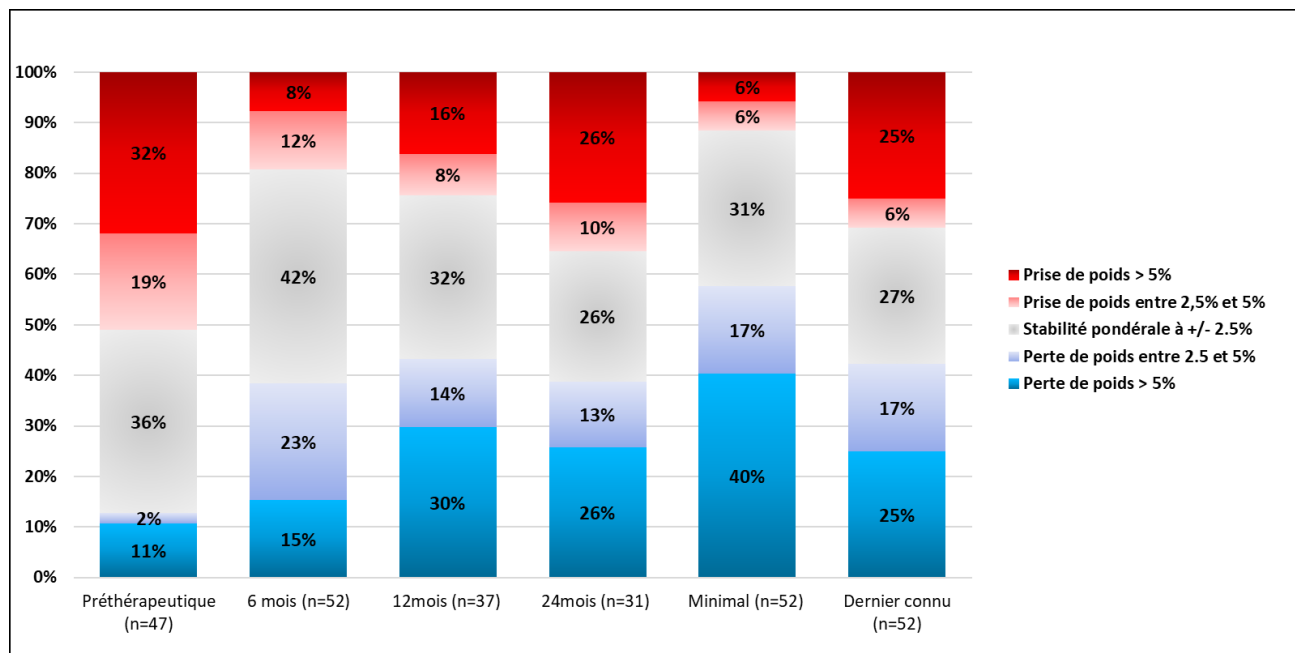


Annexe 3 : Matrice de corrélation pour l'analyse de facteur prédictif de perte de poids

Matrice de corrélation

		Var PdP max
Var PdP max	r de Pearson	—
	valeur p	—
Âge initial	r de Pearson	-0.197
	valeur p	0.161
IMC initial	r de Pearson	-0.069
	valeur p	0.629
HbA1c (%) av TTT	r de Pearson	-0.284
	valeur p	0.089
Var av TTT dernier poids	r de Pearson	-0.093
	valeur p	0.533
Variation dernière HbA1c vs 3-6	r de Pearson	0.277
	valeur p	0.180
Sexe	r de Pearson	0.172
	valeur p	0.222
Poids avant traitement	r de Pearson	-0.020
	valeur p	0.890

Annexe 4 : Répartition des variations pondérales au cours du temps par en fonction d'une prise de poids, d'une stabilité pondérale ou d'une perte de poids



Evaluation des modifications pondérales et métaboliques sous analogue du GLP-1 chez des patients présentant un syndrome de Prader-Willi

RÉSUMÉ

Introduction : Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique complexe et rare caractérisée par un défaut de contrôle de l'appétit avec hyperphagie menant à l'obésité. Les possibilités thérapeutiques sont pauvres pour le contrôle du poids chez ces patients. Notre objectif est d'évaluer l'efficacité des analogues du Glucagon Like Peptide 1 (aGLP-1) sur la perte de poids chez les patients adultes présentant un syndrome de Prader-Willi.

Sujets et Méthodes : Cette étude rétrospective porte sur 52 suivis de 48 patients présentant un SPW, âgés d'au moins 16 ans, avec ou sans diabète et suivis pendant au moins 3 mois après l'introduction d'aGLP-1. Les objectifs étaient d'analyser le poids et l'évolution pondérale des patients sous aGLP-1 et de comparer ces paramètres avec l'évolution pondérale préthérapeutique.

Résultats : Nous n'avons pas retrouvé de perte de poids significative sous aGLP-1 à 6 mois, 12 mois, 24 mois et au poids à la dernière visite en moyenne à 15.1 mois. Nous avons objectivé un maximum de réduction pondérale significatif en moyenne à 9 mois (110.7kg vs 114.6kg ; $p < 0.001$). La variation pondérale dans l'année préthérapeutique qui correspond à une prise de 2.9% par rapport au poids initial, est améliorée sous aGLP-1 à 6 mois (-0.7% ; $p = 0.019$), à 12 mois (-1.6% ; $p = 0.037$), lors du poids minimal (-3.2% ; $p < 0.01$) et lors du poids final (-0.5% ; $p = 0.024$). Cette amélioration de la variation pondérale sous aGLP-1 était présente chez les patients avec ou sans prise pondérale préthérapeutique. Il n'y avait pas de différence d'évolution pondérale selon les molécules d'aGLP-1 ou les étiologies génétiques. Les patients répondeurs à 6 mois maintenaient une perte de poids plus importante que les patients non répondeurs tout au long du suivi. Nous n'avons pas identifié de facteur prédictif de la réponse au traitement. Chez les patients diabétiques, l'HbA1c baissait significativement (7.6% vs 8.5% ; $p = 0.003$) sans modification des autres paramètres métaboliques.

Conclusion : Chez les patients adultes présentant un syndrome de Prader-Willi, nous n'avons pas mis en évidence de perte de poids sous aGLP-1. Cependant, nous retrouvons une amélioration significative de la cinétique de variation pondérale sous aGLP-1.

Mots-clés : Syndrome de Prader-Willi, analogue du GLP-1, perte de poids

Assessment of Weight and Metabolic Changes with GLP-1 Analogue in Patients with Prader-Willi Syndrome

ABSTRACT

Introduction: Prader-Willi syndrome (PWS) is a complex and rare genetic disease characterized by a lack of appetite control with hyperphagia leading to obesity. Therapeutic options for weight control in these patients are poor. Our objective is to evaluate the effectiveness of Glucagon Like Peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs) on weight loss in adult patients with Prader-Willi syndrome.

Subjects and Methods: This retrospective study focuses on 52 follow-ups of 48 patients with PWS, aged at least 16 years, with or without diabetes, and followed for at least 3 months after the introduction of aGLP-1. The objectives were to analyse the weight and weight changes of patients on aGLP-1 and to compare these parameters with pre-therapeutic weight changes.

Results: We did not find significant weight loss under GLP-1 RAs at 6 months, 12 months, 24 months, and at the weight during the last visit, on average at 15.1 months. We observed a maximum weight reduction significant on average at 9 months (110.7kg vs 114.6kg; $p < 0.001$). The weight variation in the pre-therapeutic year, which corresponds to a 2.9% increase from the initial weight, improved with GLP-1 RAs at 6 months (-0.7%; $p = 0.019$), at 12 months (-1.6%; $p = 0.037$), at the minimal weight (-3.2%; $p < 0.01$), and at the final weight of the follow-up (-0.5%; $p = 0.024$). This improvement in weight variation with GLP-1 RAs was observed in patients with or without pre-therapeutic weight gain. There was no difference in weight change according to the molecules of aGLP-1 or genetic etiologies. Responders at 6 months maintained greater weight loss than non-responders throughout the follow-up. We did not identify any predictive factors for treatment response. In diabetic patients, HbA1c significantly decreased (7.6% vs 8.5%; $p = 0.003$) without changes in other metabolic parameters.

Conclusion: In adult patients with Prader-Willi syndrome, we did not find evidence of weight loss with GLP-1 Ras. However, we found a significant improvement in the rate of weight variation under GLP-1 RAs.

Keywords: Prader-Willi syndrome, GLP-1 receptor agonists, weight loss