

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Sarah-Rita BOUHMOUCH

Née le 20 novembre 1994 à Amiens (80)

TITRE

Efficacité et tolérance des analogues du GLP-1 dans le traitement de l'obésité de
l'adolescent :
analyse d'une population française

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2024
devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Delphine MITANCHEZ, Pédiatrie, Faculté de Médecine -
Tours

Membres du Jury :

Docteur Karine BERNARDO, PH, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Aurélie SABARD, PH, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

*Directeur de thèse : Professeur Patrick TOUNIAN, Pédiatrie – Paris, Faculté de Médecine
Paris Sorbonne*

RESUME en FRANÇAIS

L'obésité de l'adolescents est une pathologie chronique. La physiopathologie de cette maladie complexe implique des mécanismes génétiques influençant la régulation de l'appétit à travers l'hypothalamus avec des facteurs environnementaux agissant comme déclenchants ou aggravants.

La prise en charge curative se base sur un régime restrictif, difficile à maintenir sur le long terme. Dans ce contexte, la pharmacothérapie, notamment les analogues du GLP-1 a su prouver son efficacité chez l'adulte et a été envisagée comme alternative thérapeutique pour les adolescents. Cependant, leur efficacité et tolérance chez les adolescents obèses non diabétiques restent peu étudiées, notamment en France.

Cette thèse a évalué l'efficacité et la tolérance des analogues du GLP-1 chez 20 adolescents obèses non diabétiques en France. L'efficacité globale s'est avérée inférieure aux attentes et aux publications antérieures. Onze patients (55%) ont perdu du poids, mais cette réduction pondérale était supérieure à 5% chez seulement 3 d'entre eux (15 %). En revanche, 7 des 12 patients (58%) chez lesquels la composition corporelle a été mesurée ont perdu au moins 5 % de masse grasse. Quatre-vingt pourcent des patients ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée). Ils ont conduit à un arrêt du traitement chez 20 % d'entre eux.

Bien que notre étude soit limitée par un échantillon réduit et son caractère monocentrique, elle souligne l'importance de recherches supplémentaires pour mieux comprendre les effets des analogues du GLP-1 dans cette population spécifique et pour développer cette classe de traitement.

En conclusion, ces médicaments constituent une option thérapeutique prometteuse pour le traitement de l'obésité de l'adolescent. Leur développement dans le futur permettra probablement une prise en charge plus efficace des adolescents obèses.

Mots clés : obésité infantile, obésité de l'adolescent, IMC, analogues du GLP-1, composition corporelle

Efficacy and safety of GLP-1 analogues in the treatment of adolescent obesity: analysis of a French population

RESUME en anglais

Adolescent obesity is a chronic condition. The physiopathology of this complex disease involves both genetic mechanisms influencing appetite regulation via the hypothalamus, with environmental factors acting as triggers.

Curative treatment involves a restrictive diet, sometimes difficult to maintain long-term. Pharmacotherapy, such as GLP-1 analogues, has shown some efficacy in adults and has been considered as an alternative treatment for adolescents. However, its effectiveness and tolerance in non-diabetic obese adolescents remain poorly studied, particularly in France.

This thesis assessed the efficacy and safety of GLP-1 analogues in 20 obese non-diabetic adolescents in France. Overall, its effects were lower than expected according to previous publications. Eleven patients (55%) lost weight, but this ponderal reduction was greater than 5% in only 3 out of 20 (15%). In contrast, 7 of the 12 patients (58%) whom body composition was measured saw a reduction of at least 5% body fat. Eighty percent of patients experienced gastrointestinal side effects such as nausea, vomiting or diarrhea. These led to discontinuation of treatment in 20% of patients.

Although our study is limited by its small sample and monocentric nature, it highlights the importance of further researches to better understand the effects of GLP-1 analogues in this specific population and to develop this therapeutic class.

In conclusion, these drugs represent a promising therapeutic option for the treatment of adolescent obesity. Their future development will probably enable more effective management of obese adolescents.

Mots clés en anglais : infantile obesity, adolescent obesity, BMI, GLP-1 analogues, body composition

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
 CLOUTOUR Nathalie

Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde

Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid

Orthophoniste

IMBERT Mélanie

Orthophoniste

SIZARET Eva

Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Patrick Tounian,

Je vous suis reconnaissante de m'avoir fait confiance en acceptant de diriger ce travail. Merci d'avoir été si présent, aidant et aussi réactif. Merci du temps accordé pour la réalisation de cette thèse et de manière générale en tant que chef de service au cours et au décours de mon stage dans votre service. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler à vos côtés, et je suis honorée de rejoindre votre équipe pour poursuivre cette collaboration.

A ma présidente de jury, Madame le Professeur Delphine Mitanchez,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Merci d'avoir été une tutrice hors pair tout au long de mon internat, à l'écoute et de bons conseils. Merci d'être un médecin impliqué dans la vie de ses internes et leur bien-être, de chercher à en faire des bons médecins mais aussi des personnes meilleures. Mme Mitanchez, vous êtes inspirante à plus d'un titre. Je tiens à vous remercier d'avoir été présente pour moi lors de mon déménagement à Tours.

A Madame la Docteur Aurélie Sabard,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir accompagné dans mes premiers pas en tant que gastro-pédiatre. Merci pour ta gentillesse, véritable oasis de douceur au sein de l'hôpital public. Je suis enchantée de travailler à nouveau avec toi dès le mois de novembre.

A Madame la Docteur Karine Bernardo,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je suis impatiente de travailler avec vous dès mon retour à Tours.

Aux médecins qui m'ont accompagné durant mon cursus :

Merci au Docteur Stéphanie Willot. Merci pour tout le savoir que tu m'as apporté et toute la rigueur. C'est un honneur pour moi d'avoir pu travailler et apprendre à tes côtés. Merci de m'avoir initié, avec patience et justesse, à l'endoscopie.

Merci aux médecins de l'équipe de Pédiatrie Générale du Centre Hospitalier d'Orléans- La Source, et notamment à Julie, Lolita et Deborah. Un premier semestre d'internat qui m'a plus que conforté dans mon choix de spécialité et qui m'a appris rigueur et efficacité. Merci à l'équipe paramédicale qui m'a permis de mieux vivre le confinement, qui m'a épaulée et soutenue. Je suis impatiente de revenir pour mon dernier semestre d'internat et que la boucle soit bouclée.

Merci au service de réanimation néonatale de Tours : merci à Christine, Sophie, Antoine, Anne L., Elias, Anne H., Sandra, Christelle, Elodie. J'ai passé une belle année, à évoluer, parfois dans la douleur et les gardes mais surtout dans la bienveillance et le travail d'équipe. Merci à toute l'équipe paramédicale d'avoir été le fondement de mon planning de garde.

Merci au service de pédiatrie générale de Chartres, à Edwige, Chaima, Maroua, Emmanuel, Tarik et Florence. Merci pour votre accueil à Chartres, votre gentillesse et toutes les connaissances que vous m'avez transmises.

Merci au semestre le plus antinomique dans le service d'oncoped. Merci Julien, Jill, Marion et Anne pour votre présence, votre enseignement, votre gentillesse. Et merci à **Léa** et **Anais** pour tout et en particulier les fous rires partagés.

Merci au service de gastro-entérologie de Trousseau. Merci Julie de trouver le temps sans en avoir jamais pourtant. Merci au meilleur trio **Sarah, Alice** et **Clarisse**, j'ai adoré travailler avec vous. Je garde un souvenir impérissable de ces 6 mois passés ensemble. Vous me manquez.

Merci au service de réanimation pédiatrique de Clocheville. Merci à Julie pour ton exigence et ton humanité, merci d'avoir concédé que nous étions la meilleure promotion d'internes malgré les retards des rendus de CRH. Merci Nadine, Claire, Charlotte, Nicolas, Marie pour vos enseignements et vos encouragements. Merci au meilleur duo de DJ Orianne et Juliette, vous retrouver à la fin de mon parcours d'interne alors que vous aviez chacune partagé un semestre de ma phase socle, c'était le destin et on peut dire que le destin fait bien les choses. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Merci à toute l'équipe paramédicale pour les petits-déjeuners, les apéros pendant les weekends de garde et les ragots pendant les réfections de pansements au milieu de la nuit.

SOMMAIRE

1. Introduction	12
2. Methods	13
2.1 Study population	16
2.2 Study parameters	16
2.3 Statistical analysis.....	18
3. Results.....	18
3.1 Patient characteristics at inclusion	18
3.2 Treatment effect.....	20
3.3 Adverse events	21
4. Discussion	22
5. Bibliographie	26
6. Annexes	
6.1 Traitements de l'obésité (hors analogues du GLP-1)	29
6.2 Analogues du GLP-1	34

1. Introduction

Obesity is a long-term condition, characterized in adults by a body mass index (BMI), i.e. weight (kg)/height² (m²), equal to or greater than 30 kg/m². For children, the definition is also based on BMI, but the threshold value takes age and gender into account.

The pathophysiology of obesity is complex and partly unresolved. It probably involves genetic programming of brain's appetite-control and weight-regulation centers, rising them to higher values¹. Thus, patients tend to eat more and move less to achieve the weight to which they are genetically predisposed. Environmental factors (psychological disturbance, sexual aggression, intercurrent somatic pathology, etc.), often presented as causal, are in fact sometimes triggering or exacerbating factors¹.

The hypothalamus is the brain's appetite-regulating center, receiving neural, metabolic and hormonal signals to maintain energy homeostasis^{2,3}(**Figure 1**). The arcuate nucleus, located in the hypothalamus, contains two cell types with opposing actions⁴: orexigenic neurons, that stimulate appetite by producing neuropeptide Y (NPY) and agouti-related protein (AgRP), and anorexigenic neurons, that reduce appetite by producing proopiomelanocortin (POMC) and cocaine-and-amphetamine-regulated transcript (CART)³. This regulation is modulated by various hormones acting in both short term, such as ghrelin, peptide YY (PYY) and cholecystokinin (CCK), and long term, such as leptin and insulin. Ghrelin is produced by the stomach and is the only orexigenic hormone. It is secreted before meals and acts on the arcuate nucleus by increasing the expression of NPY and AgRP. PYY, secreted by the intestine after a meal, acts by inhibiting orexigenic neurons to reduce the sensation of appetite. CCK, secreted by the small intestine in response to the presence of lipids and proteins in the digestive tract, promotes satiety by slowing gastric emptying. Leptin, secreted by adipocytes in white adipose tissue, informs the hypothalamus of the body's energy reserves. As body fat increases, leptin is released in greater quantities, inhibiting NPY/AgRP neurons and stimulating POMC/CART^{5,6}. POMC is then cleaved to produce alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH), a form of melanocortin which binds to melanocortin type 4 receptors (MC4R) in the paraventricular nucleus, reducing appetite^{1,6}. This signal allows modulation according to the state of fasting or satiety.

Incretins, such as GLP-1 (glucagon-like peptide-1) and GIP (gastric inhibitory polypeptide), are intestinal hormones that play an important role in carbohydrate homeostasis and appetite regulation^{1,7}. GLP-1, secreted by L-cells in the jejunum, has several physiological effects. In addition to increasing insulin secretion in a glucose-dependent manner and reducing glucagon secretion, it slows gastric emptying, thus promoting the sensation of satiety. It also acts directly on the arcuate nucleus of the hypothalamus, stimulating anorectic POMC/CART neurons and inhibiting orectic NPY/AgRP neurons. This central effect of GLP-1 on the brain makes it a key physiological regulator of appetite and food intake^{2,8}.

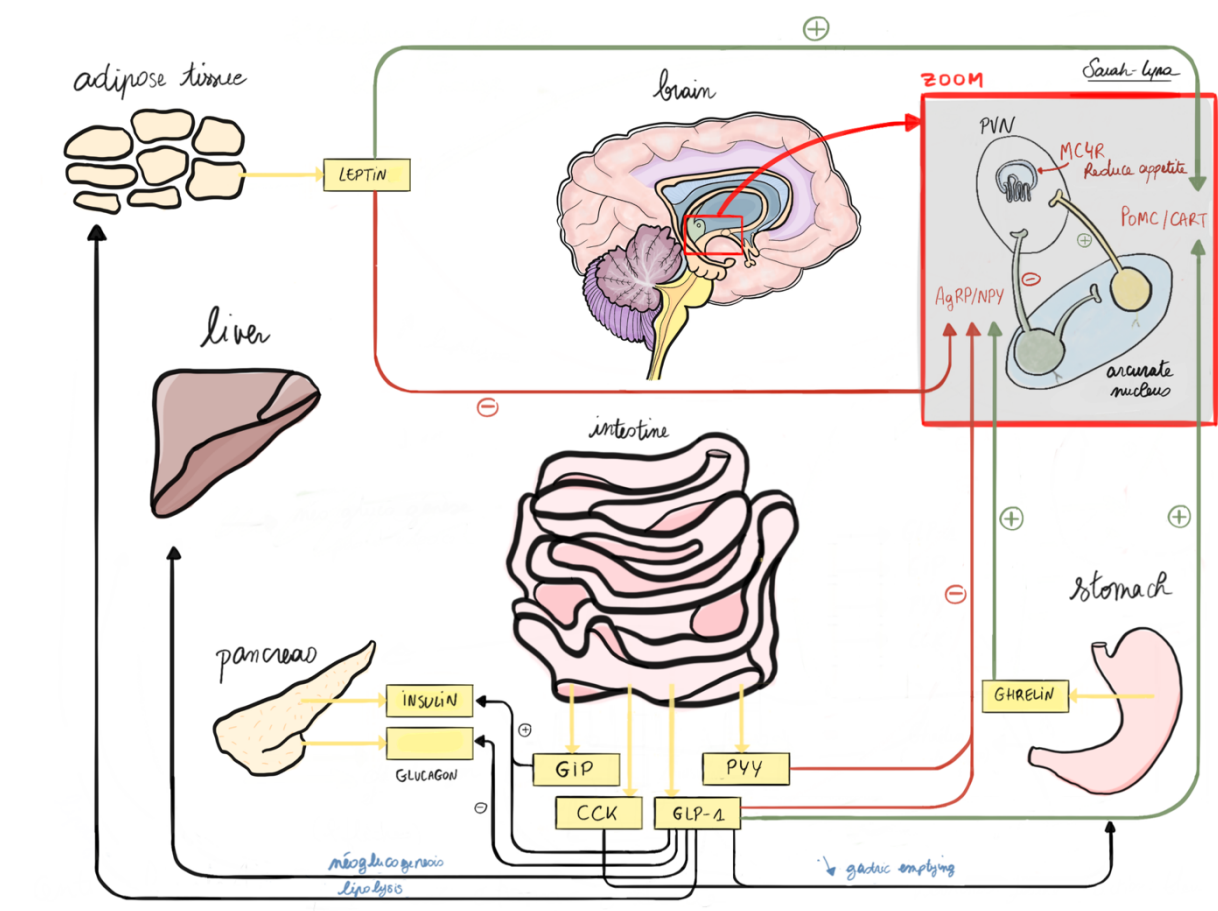


Figure 1 : Simplified diagram of the appetite regulation system with the gut-brain axis and the action of various hormones, in particular GLP-1. Action of various digestive hormones on orexigenic and anorexigenic neurons of the arcuate nucleus. Legend: PVN= paraventricular nucleus; POMC= proopiomelanocortin; CART = cocaine-and-amphetamine-regulated transcript; NPY = neuropeptide Y; AgRP= agouti-related protein; MC4R= melanocortin receptor type 4; GIP= gastric inhibitory polypeptide; GLP-1= glucagon-like peptide-1; CCK= cholecystokinin; PYY= peptide YY.

No preventive measure has been effective in the fight against childhood obesity. The promotion of “healthier” eating during pregnancy or breastfeeding, the early acquisition of good eating

habits, nutritional education in schools, actions to increase physical activity from an early age, or the fight against “junk food” advertising aimed at children, have all shown their total ineffectiveness⁹.

The current curative approach to obesity is based on a restrictive diet, requiring patients to constantly eat less than what their appetite dictates¹⁰. This leads to a constant battle against the permanent hunger induced by cognitive restriction. Although this cognitive restriction approach is effective when maintained, it is often difficult to put into practice over the long term¹¹.

Bariatric surgery, especially gastric bypass, is indicated in severe forms¹² and can be effective in the medium term. However, it carries a risk of serious complications, with possible weight regain over the long term¹³.

Several attempts to commercialize pharmacological treatments for obesity have failed over the years, either because of insufficient efficacy, or because of adverse effects compromising their safety¹⁴ (*Appendix 1*).

The management of obesity in children and adolescents has evolved to include a variety of new therapeutic approaches¹⁵. Among recent therapeutic options, GLP-1 analogues have emerged as a promising approach. Initially developed for the treatment of type 2 diabetes due to their effect on blood glucose levels, they have also shown efficacy in appetite reduction and weight loss^{14,16}. These analogues specifically activate GLP-1 receptors, stimulating POMC/CART production while inhibiting neurotransmission in NPY/AgRP pathways. In addition to regulating appetite, they temporarily slow gastric emptying, thereby enhancing the sensation of satiety. GLP-1 analogues act on neural circuits involved in controlling energy balance and regulating reward and pleasure mechanisms (*Appendix 2*). The marketing authorization for Saxenda (liraglutide) and Wegovy (semaglutide) has been extended to adolescents aged 12 to 17 with a high body mass index (BMI) and a weight of over 60 kg (*Appendix 2*). However, before resorting to these complementary drug treatments, a lifestyle modification for at least 6 months is necessary. However, these drugs are not yet covered by health insurance in France.

To date, no study conducted in France has reported on the use of GLP-1 analogues in the treatment of obesity without diabetes in obese children and adolescents¹⁷.

The aim of our study was to assess the efficacy and safety of GLP-1 analogues in a real-life sample of obese French children.

2. Methods

2.1 Study population

This study included adolescents aged from 12 to 19 years old. Inclusion criteria were obesity, defined as BMI > IOTF30, weight > 60 kg and insufficient response to lifestyle modification. Adolescents with type 2 diabetes were excluded. Obese adolescents with genetic or syndromic etiologies and that could not be treated with a specific therapy (setmelanotide, recombinant leptin) were also eligible for treatment with GLP-1 analogues and therefore included.

All non-diabetic obese adolescents who had been treated with GLP-1 analogues at Trousseau Hospital in Paris until June 2024 and who met the inclusion criteria were included in the study. All patients treated with GLP-1 analogues benefited from prior follow-up with lifestyle modification, which proved insufficiently effective. Treatment with GLP-1 analogues was initiated after demonstration in consultation and therapeutic education for self-administration of subcutaneous injections.

2.2. Study parameters

Patient data were collected from paper and computerized medical records. Information was collected on the indication for GLP-1 analogue treatment, the age, anthropometric and body composition data at initiation, during and at the end of treatment. Positive effects, adverse events and reasons for treatment suspension or discontinuation were also collected.

Weight and height measurements were taken during specialist consultations. Weight was measured using a digital scale accurate to one-tenth. Height was measured using a measuring tape, with the patient standing upright, feet together, back to the wall. These data enabled BMI to be calculated systematically at each consultation and plotted on the corresponding growth curves.

The BMI Z-score was calculated with Microsoft Excel's LMS Growth add-in using the WHO growth report version 2.76. LMS is a statistical method used to normalize growth data, allowing Z-scores to be calculated by adjusting raw data for mean (L), standard deviation variation (M),

and skewness (S)¹⁸. The following formula was used: $Z - score = \left(\frac{IMC}{M} \right)^L - 1 / (L * S)$. It was

calculated at initiation and cessation of treatment, or for the most recent BMI if treatment was still ongoing.

Body composition was measured using a professional TANITA MC-980MA.

Information was collected on each patient's family history, particularly of obesity. Questioning was used to assess the risk of complications (hypertension, sleep apnea syndrome, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, type 2 diabetes, puberty disorders, polycystic ovary syndrome), in order to organize additional screening tests if necessary.

Blood pressure was measured using an appropriately sized blood pressure cuff, in the consultation room, sitting quietly for 5 minutes. Hypertension was defined as blood pressure equal to or greater than the 95th percentile for age, sex and height, according to blood pressure charts.

Sleep apnea syndrome was detected by polysomnography in the presence of clinical evidence. It was defined by an apnea-hypopnea index > 5/h.

Non-alcoholic fatty liver was diagnosed by ultrasound performed by an experienced pediatric radiologist.

Insulin resistance was screened using the HOMA (Homeostasis Model Assessment) method. This mathematical model uses fasting blood glucose and fasting insulin data, and was calculated from the following formulas : $HOMAIR = \frac{fasting\ insulinemia\ (\frac{\mu U}{mL}) \times fasting\ glycemia}{X}$ with $X = 405$ if glycemia in $\frac{mg}{dl}$ et $X = 2,5$ if in $\frac{mmol}{L}$. A HOMA score above 2 defined insulin resistance.

Adverse events (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, bloating, feeling unwell) were collected at each consultation or teleconsultation through targeted questioning of patients.

Loss of appetite was described on the basis of observations by the patient's parents and the patient himself by a reduction in food intake due to more rapid satiety, without quantification or precise measurement carried out.

In order to complete the data and have access to recent information, each patient or patient's relative was called. This made it possible to complete the experience of undesirable effects and to obtain a recent weight if the consultation was long ago.

2.3. Statistical analysis

The biostaTGV website was used for statistical testing, with verification of the associated R code. Results were presented as mean $\pm$ 1 standard deviation. The paired-t t-test was used to compare initial and final Z-scores for each patient. The same test was performed for the difference in body composition before and after treatment (fat mass and muscle mass).

Differences were considered significant when the p-value was less than 5% ($p < 0.05$).

3. Results

3.1 Patient characteristics at inclusion

The study population consisted of 20 obese adolescents aged from 12 to 19 years old, with a balanced gender distribution: 45% boys and 55% girls. The highest BMI observed was 74.5 kg/m². Body weights ranged from 81.8 kg to 203.7 kg. Pre-treatment body composition ranged from 36.8% to 67.7% for fat mass and from 30.7% to 60.7% for muscle mass. The mean pre-treatment BMI was 45.4 kg/m², with 7 patients having a BMI < 40 kg/m², and the mean pre-treatment BMI Z-score was 4.98 (

Table 1).

Regarding complications associated with obesity:

- 4 of the 9 patients screened had obstructive sleep apnea syndrome
- 6 of the 10 patients screened had insulin resistance
- Only one patient had arterial hypertension
- No dyslipidemia was found in any of the screened patients included in the study.
- 43% of patients with abdominal ultrasound had hepatic steatosis

The genetic cause of obesity was identified in 7 patients: one patient with Prader-Willi syndrome, two patients with mutations in the gene coding for MC4R, one patient with a

mutation in the gene coding for POMC and three patients heterozygous for the ACDY3, SMAF and PCSK1 genes.

Characteristics of the study population	
Sex ratio (F/M) — no (%)	11 (55%)/ 9 (45%)
Age — yr (SD)	16,1 (1,9)
12-16 — no. (%)	9 (45%)
16-19 — no. (%)	11 (55%)
Initial weight — kg (SD)	118,5 (21,9)
<110 — no. (%)	7 (35%)
>110 — no. (%)	13 (65%)
Initial BMI kg/m² (SD)	45,4 (5,9)
<40 — no. (%)	7 (35%)
40-50 — no. (%)	9 (45%)
>50 — no. (%)	4 (20%)
Final BMI kg/m² (SD)	44,5 (6,1)
<40 — no. (%)	8 (40%)
40-50 — no. (%)	7 (35%)
>50 — no. (%)	5 (25%)
BMI initial Z-score — mean (SD)	4,8 (1,01)
BMI final Z-score — mean (SD)	4,9 (1,21)
Comorbidities — no. (%)	11 (55%) [‡]
Hypertension	1 (5%)
Sleep apnea syndrome	4 (44%) [∇]
Insulin resistance	6 (60%)*
Hepatic steatosis	6 (43%) [∠]
Dyslipidemia	0 (0%) [◊]

Table 1 : Characteristics of the study population

[‡] comorbidities are obesity-related complications, and screening was not systematic, except for arterial hypertension.

[∇]sleep apnoea syndrome was detected in 9 patients on the basis of suggestive clinical signs.

*insulin resistance was detected in 10 patients

[∠]abdominal ultrasound was performed in 14 patients, 3 of whom had a disturbed liver function test

[◊] 12 patients had a lipid panel

3.2 Treatment effect

The paired t-test showed no significant difference between patients' BMI Z-scores at the start and end of the study, with a measure of difference between the 2 series of 1.65 and a mean of 0.13 (95% CI: [-0.03; 0.29]), $p = 0.11$.

The expected anorectic effect was found in half of the study population, with a reduction in appetite observed in 50% of treated patients. The mean BMI before treatment was 45.4 kg/m² and after treatment 44.5 kg/m² (**Table 1**), i.e. a mean difference in BMI before and after treatment of -1.39%. The mean BMI Z-score before treatment was 4.98 and after treatment 4.80, a difference of 2.60%.

Weight loss relative to initial weight was observed in 11 patients, ranging from 0.12% to 18.4%, and a reduction in initial weight of more than 5% was observed in 3 out of 20 patients (**Table 2**). After treatment with GLP-1 analogues, a reduction in BMI of more than 5% was observed in three other patients, a reduction in BMI Z-score was observed in 13 patients, or 65% of the adolescents in the study, and this reduction was more than 5% in 4 adolescents, or 25% of the patients in the study.

Patients showed an improvement in body composition, characterized by a reduction in fat mass and an increase in muscle mass (**Table 2**). Analysis of changes in body composition was possible for 12 out of 20 patients. In all, only 1 patient increased body fat after treatment with GLP-1 analogues. Of the 11 patients who lost body fat during the study, 63.6% had a reduction of more than 5% (ranging from -5.2% to -43.4%). The paired t-statistic test showed no significant difference between patients' beginning and end body fat, with a measure of the degree of difference between the 2 series of 2.11 and a mean of 4.83 (95% CI: [-0.20; 9.87]), $p = 0.05$. At the same time, 5 patients increased their muscle mass by more than 5%. The paired t-test showed a statistically significant difference of -2.70 for muscle mass between the 2 series (before and after GLP-1 analogue treatment), mean -2.1 (95% CI [-3.82; -0.37]), $p = 0.02$.

	at the beginning of the treatment								at the end of the treatment								evolution - before/after							
sex	age	weight	BMI	Z-score	Ratio MG/MM				age	weight	BMI	Z-score	Ratio MG/MM											
					MG		MM						MG		MM		weight		BMI	Z-score	MG		MM	
unit	years	kg	kg/m2		kg	%	kg	%	years	kg	kg/m2		kg	%	kg	%	kg	%	%	%	kg	%	kg	%
M	12.25	95.1	35.1	4.83	45.6	47.9	47.0	49.4	12.58	95.3	34.2	4.70	41.8	43.9	49.3	51.7	0.2	0.21	-2.56	-2.7%	-3.8	-8.33	2.3	4.89
F	16.58	114.7	40.7	4.31	67.1	58.5	45.2	39.4	16.66	109.2	38.5	4.00					-5.5	-4.80	-5.41	-7.6%				
M	14.50	151.0	49.0	5.90	81.4	53.9	63.6	42.1	14.90	151.1	48.9	5.80	80.4	53.2	67.2	44.5	0.1	0.07	-0.20	1.7%	-1.0	-1.23	3.6	5.66
F	16.90	89.6	34.3	3.53	42.0	46.9	44.2	49.3	17.16	90.2	34.2	3.56	39.8	44.1	47.2	52.3	0.6	0.67	-0.29	8.5%	-2.2	-5.24	3.0	6.79
F	16.66	105.5	34.8	3.60	46.0	43.6	56.5	53.6	16.75	104.2	33.8	3.44	45.6	43.8	55.6	53.4	-1.3	-1.23	-2.87	-4.4%	-0.4	-0.87	-0.9	-1.59
M	14.66	155.0	47.6	5.81	81.4	52.5	70.1	45.2	14.90	165.4	49.9	5.98	81.3	49.2	71.7	43.3	10.4	6.71	4.83	2.9%	-0.1	-0.12	1.6	2.28
F	15.83	97.0	35.6	3.94					15.90	88.2	34.8	3.66					-8.8	-9.07	-2.25	-7.1%				
F	18.75	145.0	50.8	5.12					19.00	149.0	52.2	5.14					4.0	2.76	2.76	0.4%				
F	14.66	111.5	46.0	4.38	59.9	53.7	50.1	44.9	15.90	91.0	31.5	3.00	33.9	37.3	54.9	60.3	-20.5	-18.39	-31.5	-46.0%	-26.0	-43.41	4.8	9.58
F	16.50	102.5	46.8	4.90	65.3	63.7			17.58	112.5	50.0	5.15	53.4	47.5			10.0	9.76	6.84	4.9%	-11.9	-18.22		
M	12.25	107.9	39.6	5.52	60.1	55.7	43.5	40.3	12.83	114.7	40.2	5.44	64.9	56.6	44.4	38.7	6.8	6.30	1.52	-1.5%	4.8	7.99	0.9	2.07
F	17.68	115.0	41.7	4.41	62.9	54.7	48.8	42.4	18.41	110.5	40.5	4.17	54.1	49.0	53.3	48.2	-4.5	-3.91	-2.88	-5.8%	-8.8	-13.99	4.5	9.22
M	15.25	148.2	49.1	5.30	75.3	50.8	70.7	47.7	15.30	146.5	48.4	5.26					-1.7	-1.15	-1.43	-0.8%				
F	16.75	81.8	34.9	4.07	40.1	49.0	38.9	47.6	17.75	80.0	34.0	3.89	35.4	44.3	43.6	54.5	-1.8	-2.20	-2.58	-4.6%	-4.7	-11.72	4.7	12.08
M	16.00	114.1	36.8	3.90	46.9	41.1	61.5	53.9	16.58	113.5	36.2	3.82	46.4	40.9	63.7	56.1	-0.6	-0.53	-1.63	-2.1%	-0.5	-1.07	2.2	3.58
F	16.50	160.7	54.7	5.61	96.8	60.2			17.00	160.5	54.9	5.55					-0.2	-0.12	0.37	-1.1%				
M	17.41	139.0	43.3	5.24	51.1	36.8	84.3	60.6	17.83	131.5	40.6	4.87	47.7	36.3	80.7	61.4	-7.5	-5.40	-6.24	-7.6%	-3.4	-6.65	-3.6	-4.27
F	15.66	132.0	49.8	5.21					16.16	131.7	48.3	5.00					-0.3	-0.23	-3.01	-4.2%				
M	15.08	203.7	74.5	7.32					16.50	224.2	77.5	7.78					20.5	10.06	4.03	5.9%				
M	16.66	189.2	62.1	6.82	128.0	67.7	58.0	30.7	16.90	190.0	62.3	6.89					0.8	0.42	0.32	1.0%				

Table 2 : Anthropometric characteristics of the study population and changes between the start and end of GLP-1 analogue treatment.

3.3 Adverse events

Eighty percent of patients experienced adverse events, particularly gastrointestinal, occurring mainly with increasing doses (**Table 3**). Although these effects were transient, they proved sufficiently incapacitating for 20% of patients to discontinue treatment.

A rare adverse event was observed in one patient: cholecystitis requiring cholecystectomy, attributed to drug iatrogenicity (**Table 3**). This patient temporarily discontinued treatment, although it was well tolerated and effective. Treatment was resumed six months after the operation, in accordance with the patient's medical decision and wishes.

Of the three patients who did not experience any adverse effects, two had no effect of treatment on weight loss. The third patient, who tolerated the drug perfectly and had achieved significant weight loss, had to stop treatment due to financial difficulties.

Adverse events — no. (%)	16 (80%)
<u>Gastrointestinal</u>	13 (65%)
Nausea	9 (45%)
Vomiting	7 (35%)
Diarrhea	7 (35%)
Abdominal pain	5 (25%)
Bloating	3 (15%)
<u>Other sides effects</u>	7 (35%)
Asthenia, malaise	4 (20%)
Choleystitis	1 (5%)

Table 3 : Adverse events: nature and frequency of occurrence

4. Discussion

In our study, treatment with GLP-1 analogues in a cohort of French adolescents proved disappointingly effective, underperforming the results reported in the literature, with a higher proportion of adverse events¹⁹⁻²¹.

Treatment was not or insufficiently effective for the majority of patients, with weight loss of more than 5% of initial weight in only 3 patients (**Table 2**). A reduction in BMI of more than 5% was observed in 15% of the treated population, which is well below what was observed in the study by Kelly et al.²¹ where 43% of the study population treated with liraglutide showed such a reduction in BMI. The differences observed²² could be explained by the characteristics of the study population: age, biometry, sample size. Indeed, the study population had an average age of 16 years (**Table 1**), older than the studies carried out by Kelly et al.^{21,23} and Weghuber et al.^{19,20} where the average age of the 4 populations was 14 years. One hypothesis is that the treatment is more effective in a population whose obesity has been in place for a shorter period of time. Indeed, the patients in our study had no rebound adiposity and developed obesity very early on. Thus, initiating treatment at a later age (the market authorization begins at age 12) for obesity diagnosed early could influence treatment efficacy and explain more limited weight loss. Pubertal stage could also have an impact on treatment efficacy, although we did not have this data for all our patients²⁴.

Liraglutide appears to be less effective in patients with an average BMI greater than or equal to 40 kg/m² ^{21,25}. The mean BMI of our population was higher than that of patients in previous publications, with a mean BMI at 45 kg/m² for our study and a mean BMI of the populations of the 4 main studies^{19–21,23} at 36.5 kg/m². Patients in our study had an initial BMI greater than 40 kg/m² in 65% of cases (**Table 1**).

Leptin is secreted by adipose tissue at concentrations proportional to body fat mass. The study population had a high fat mass (52% on average). Leptin deficiency causes severe hyperphagia and obesity in humans and animals^{26,27}. Yet most obese individuals have high plasma leptin levels (proportional to body fat), raising the hypothesis of leptin resistance. This means that supraphysiological plasma leptin levels are required to overcome leptin resistance, enabling appetite reduction and increased energy expenditure. Since adipocytes secrete leptin in proportion to body fat content, the only way to increase plasma leptin levels in this context is to increase body fat¹. This leptin resistance creates a vicious circle in which increased body fat leads to even higher leptin production, but with no effective brain response to regulate appetite or metabolism. The result is a circle of inefficient regulation of appetite and energy expenditure.

Post-hoc analysis of potential predictors of good response to liraglutide treatment in the SCALE²⁸ trial failed to identify which patients respond best to this treatment. There were no differences in terms of gender, race, ethnicity, age, pubertal status or obesity category. This would have made it possible to approach personalized management and also to reduce drug exposure to a population of “non-responders”. It could also have provided an explanation for the high failure rate in our study.

Around 80% of participants in our study experienced adverse events (**Table 3**). This figure is comparable to that observed in the randomized controlled trial by Kelly et al.²¹, where 89% of patients treated with liraglutide experienced side effects. It is also similar to the study by Weghuber et al.²⁰, where 79% of participants on semaglutide reported adverse events (and 82% of patients on placebo). The most frequently reported were gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting and diarrhea. Their frequency was comparable to that of other studies: 65% in our study, 65% in the Kelly et al. study²¹ (liraglutide vs. placebo), 82% in the Weghuber et al. study¹⁹ (exenatide vs. placebo), 62% in the Weghuber et al. study²⁰ (semaglutide vs. placebo). These adverse events, sometimes poorly tolerated, led to early discontinuation of treatment in 20% of patients in our study, a higher proportion than in other studies (10% in the

Kelly et al. trial²¹, 5% in the Weghuber et al. trial²⁰). The diagnosis and management of cholecystitis in one patient, probably due to weight loss, is noteworthy. This treatment complication is rare in children on GLP-1 agonists^{20,21} but has been described in adults²⁹.

The adverse effects of GLP-1 analogues, such as nausea, vomiting and diarrhoea, are mainly due to their action on GLP-1 receptors in the gastrointestinal tract. These receptors modulate gastric emptying, contributing in part to an early satiety phenomenon, and it is this same mechanism that underpins the anorectic effect sought by administration of the weight management treatment, by inducing a sensation of gastric fullness that helps reduce food consumption³⁰.

Poor compliance with treatment may be due to these frequent, poorly tolerated side effects, or to the difficulty of administering the treatment subcutaneously. In our study, only one patient had to discontinue treatment because of the galenic formulation. Poor adherence to treatment should be taken into account, as it may partly explain the poor therapeutic results.

Our results show an improvement in body composition, both in patients who reduced their BMI Z-score and in those who did not lose weight, in line with the findings of other studies²³. Almost 55% of patients lost weight on GLP-1 analogues, but 9 out of 11 lost less than 5% of their initial weight after 12 weeks. However, 81,8% of these patients increased their muscle body mass (**Table 2**). This favorable evolution of body composition in all patients nuances the disappointing results in terms of weight loss.

It should be noted that significant weight regain was observed after discontinuation of treatment in some adolescents, a finding that has been reported in previous studies^{11,21}. Weight gain after discontinuation in some of these patients may be explained by the suspensory effect of treatment, but it raises the question of a possible stabilizing or braking effect of GLP-1 analogues on weight, which may therefore be considered favorable, even in the absence of weight loss. Indeed, some patients do not gain weight during treatment, whereas they used to gain weight regularly, which could be interpreted as a sign of therapeutic efficacy. However, this stabilizing effect has not been observed in adults. Larger-scale paediatric studies are therefore needed to investigate this observation further and improve our understanding of the pathophysiological mechanisms of obesity, which are still only partially understood³¹.

One of the main limitation of GLP-1 analogue therapy is its high cost. Lack of financial support can therefore discourage initiation of treatment, and reduces its accessibility for many patients. Indeed, 30% of treated patients reported financial difficulties, compromising their ability to continue treatment. This premature interruption reduces the efficacy of the treatment and increases the risk of weight regain after discontinuation. This economic barrier accentuates inequalities in access, particularly for patients on modest incomes. Reimbursement of GLP-1 analogues would be a step forward, but it would need to be framed regarding the considerable number of patients who could benefit from this treatment.

Our study had certain limitations: it was a monocentric, retrospective study, with a small sample size. It would be appropriate to extend the study to the whole of France, and to collect data from different hospitals. Data collection from medical records may sometimes be incomplete or absent, affecting the quality and completeness of the information available for analysis. To overcome this problem, calls were made to patients' relatives. However, a memory bias may still persist.

Overall, our study of the use of GLP-1 analogues in obese adolescents highlighted several key aspects of this treatment. GLP-1 analogues proved to have limited efficacy for majority of adolescents, despite the promising results of earlier studies. In addition to this limited efficacy, gastrointestinal side effects and financial costs have led some patients to discontinue treatment. Other treatments are currently under development: combinations of analogues (tirzepatide³², retatrutide³³) offer real hope for the treatment of obesity.

5. BIBLIOGRAPHIE

1. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2017;38(4):267-296. doi:10.1210/er.2017-00111
2. Van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, La Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol.* 2014;221(1):T1-T16. doi:10.1530/JOE-13-0414
3. Gao Q, Horvath TL. Neuronal control of energy homeostasis. *FEBS Lett.* 2008;582(1):132-141. doi:10.1016/j.febslet.2007.11.063
4. Bailey EF. A tasty morsel: the role of the dorsal vagal complex in the regulation of food intake and swallowing. Focus on “BDNF/TrkB signaling interacts with GABAergic system to inhibit rhythmic swallowing in the rat,” by Bariohay et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(4):R1048-1049. doi:10.1152/ajpregu.90701.2008
5. Cohen P, Zhao C, Cai X, et al. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1113-1121. doi:10.1172/JCI13914
6. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):338-351. doi:10.1038/nrendo.2016.222
7. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022;57:101351. doi:10.1016/j.molmet.2021.101351
8. Horowitz M, Flint A, Jones KL, et al. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(2):258-266. doi:10.1016/j.diabres.2012.02.016
9. Hodder RK, O’Brien KM, Lorian S, Wolfenden L, Moore THM, Yoong SL. Interventions to prevent obesity in school-aged children 6-18 years: An update of a Cochrane systematic review and meta-analysis including studies from 2015–2021. *eClinicalMedicine.* 2022;54:101635. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101635
10. Tounian P. Prise en charge pratique de l’obésité de l’enfant et de l’adolescent. Réalités Pédiatriques. March 25, 2022. Accessed September 7, 2024. <https://www.realites-pediatriques.com/prise-en-charge-pratique-de-l-obesite-de-lenfant-et-de-l-adolescent/>
11. Schur EA, Cummings DE, Callahan HS, Foster-Schubert KE. Association of cognitive restraint with ghrelin, leptin, and insulin levels in subjects who are not weight-reduced. *Physiol Behav.* 2008;93(4-5):706-712. doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.025
12. Chirurgie de l’obésité pour les moins de 18 ans : à n’envisager que dans des cas très particuliers. Haute Autorité de Santé. Accessed September 7, 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2621051/fr/chirurgie-de-l-obesite-pour-les-moins-de-18-ans-a-n-envisager-que-dans-des-cas-tres-particuliers

13. Lacrosoniere SM, Dubern B, Pelta S, et al. Bariatric procedures including Roux-en-Y gastric bypass in French adolescents. *Arch Pédiatrie*. 2023;30(6):408-414. doi:10.1016/j.arcped.2023.06.006
14. Gadde KM, Atkins KD. The limits and challenges of antiobesity pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(11):1319-1328. doi:10.1080/14656566.2020.1748599
15. Jensterle M, Janež A. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(6):599-608. doi:10.1159/000521264
16. Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. Published online January 29, 2024:e076410. doi:10.1136/bmj-2023-076410
17. Alorfi NM, Alshehri FS. Usage of Glucagon-Like Peptide-1 for Obesity in Children; Updated Review of Clinicaltrials.gov. *J Multidiscip Healthc*. 2023;Volume 16:2179-2187. doi:10.2147/JMDH.S419245
18. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45(1):13-21.
19. Weghuber D, Forslund A, Ahlström H, et al. A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial of weekly exenatide in adolescents with obesity. *Pediatr Obes*. 2020;15(7):e12624. doi:10.1111/ijpo.12624
20. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2245-2257. doi:10.1056/NEJMoa2208601
21. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1916038
22. Ryder JR, Kaizer AM, Jenkins TM, Kelly AS, Inge TH, Shaibi GQ. Heterogeneity in Response to Treatment of Adolescents with Severe Obesity: The Need for Precision Obesity Medicine. *Obesity*. 2019;27(2):288-294. doi:10.1002/oby.22369
23. Kelly AS, Metzger AM, Rudser KD, et al. Exenatide as a Weight-Loss Therapy in Extreme Pediatric Obesity: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Obesity*. 2012;20(2):364-370. doi:10.1038/oby.2011.337
24. Wiegand S, Keller KM, Lob-Corzilius T, et al. Predicting weight loss and maintenance in overweight/obese pediatric patients. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(6):380-387. doi:10.1159/000368963
25. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892
26. Flier JS. What's in a Name? In Search of Leptin's Physiologic Role. 83(5).

27. Blüher S, Shah S, Mantzoros CS. Leptin Deficiency: Clinical Implications and Opportunities for Therapeutic Interventions. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 2009;57(7):784-788. doi:10.2310/JIM.0b013e3181b9163d
28. Bensignor MO, Bramante CT, Bomberg EM, et al. Evaluating potential predictors of weight loss response to liraglutide in adolescents with obesity: A post hoc analysis of the randomized, placebo-controlled SCALE Teens trial. *Pediatr Obes.* 2023;18(9):e13061. doi:10.1111/ijpo.13061
29. Whitten JS. Liraglutide (Saxenda) for Weight Loss.
30. Müller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiol Rev.* 2017;97(2):721-766. doi:10.1152/physrev.00025.2016
31. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1597-1604. doi:10.1056/NEJMoa1105816
32. Baker DE, Walley K, Levien TL. Tirzepatide. *Hosp Pharm.* 2023;58(3):227-243. doi:10.1177/00185787221125724
33. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al. Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023;389(6):514-526. doi:10.1056/NEJMoa2301972

6. ANNEXES

6.1 Annexe 1 – Traitements de l'obésité (hors analogues du GLP-1)

Médicament générique (Nom commercial®)	Mécanisme d'action Effets indésirables (EI) Contre-indications (CI)	Indication AMM (Pays)	Voie d'administration Posologie
Xénical (Orlistat®) <i>Non remboursable</i> <i>Vente libre</i>	Inhibition des lipases gastriques et pancréatiques Réduction de l'absorption des graisses alimentaires d'environ 1/3, élimination par les selles EI : troubles gastro-intestinaux (diarrhée, flatulences, inconfort abdominal) CI : grossesse, cholestase, malabsorption, usage concomitant avec AVK, L-thyroxine et immunosuppresseurs	(USA, Canada, Australie, Inde, Japon, Af du Sud, EU, Brésil – dernière modification 2006 : à partir de 12 ans) Indiqué en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²), ou du surpoids (IMC ≥ 28 kg/m²) associé à des facteurs de risques. <i>Arrêt à 12 semaines si perte < 5 % du poids initial</i>	1 gélule de 120 mg, prise avec de l'eau, immédiatement avant, pendant ou jusqu'à une heure après chacun des principaux repas. Régime modérément hypocalorique, bien équilibré sur le plan nutritionnel et contenant environ 30 % de l'apport calorique sous forme de graisses
Phentermine (Adipex®, Suprenza®)	Stimulation du SNC par libération de neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine) - sympathomimétique, agit comme anorexigène EI : palpitations, HTA, insomnie CI : maladie cardiovasculaire, HTA non contrôlée, glaucome, hyperthyroïdie, antécédent de toxicomanie	(USA, Australie, Mexique, Af du sud, Nouvelle Zélande, Corée du sud) non autorisé en EU Traitement de courte durée dans la gestion de l'obésité chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans	Dose quotidienne en 1 prise - Comprimé ou capsule 15 mg à 37,5 mg - LP 15 à 30 mg
Topiramate/Phentermine (Qsymia®)	Effet inhibiteur sur les récepteurs du glutamate et certains canaux calciques et sodiques voltage-dépendants Modulation de certains canaux potassiques, les récepteurs GABA-A et faible inhibiteur de l'anhydrase carbonique EI : problèmes cognitifs, anxiété, troubles psychiatriques, acidose métabolique, paresthésie, constipation, bouche sèche, insomnie, asthénie et vertiges, hypertension pulmonaire	(USA, Canada, Mexique, EU, hors AMM au Brésil) Gestion à long terme du poids chez les adultes présentant un IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² en présence d'au moins une comorbidité liée au poids, comme l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, ou la dyslipidémie	Dose quotidienne en quatre dosages : initiation entre 3,75 mg/23 mg et jusqu'à 15 mg/92 mg

	CI : hypersensibilité, grossesse et allaitement, glaucome à angle fermé, insuffisance rénale sévère, troubles métaboliques, troubles respiratoires sévères, régime cétogène, hypertension incontrôlée, hyperthyroïdie, glaucome, usage concomitant avec les inhibiteurs de monoamine oxydase		
Bupropion/ Naltrexone (Mysimba®)	Action sur les centres nerveux qui lient nourriture et émotion Diminution de l'appétit EI : nausées, vomissements, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, insomnie, céphalées, anxiété, agitation, dépression et idées suicidaires, HTA, tachycardie, éruptions cutanées, hyperhidrose, vertiges, sécheresse buccale, troubles du goût, convulsions CI : hypersensibilité, anorexie mentale ou boulimie, sevrage brutal de substances, épilepsie, HTA non contrôlée, usage concomitant d'inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) et d'opioïdes, insuffisance hépatique ou rénale sévère, grossesse et allaitement, dépression majeure non traitée, troubles bipolaires	(USA, Canada, EU, Australien, Nouvelle Zélande, Afrique du Sud, Mexique) Adjuvant à un traitement diététique et une augmentation de l'activité physique dans la prise en charge du surpoids chez l'adulte avec IMC : - $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ - $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ en présence d'un ou plusieurs comorbidités associées au surpoids (diabète de type 2, dyslipidémie, HTA contrôlée) <i>Arrêt à 16 semaines si perte < 5% du poids initial, ou si problèmes de sécurité ou de tolérance en cours, y compris en cas d'augmentation de sa tension artérielle</i>	Comprimé en libération prolongée 8mg/90 mg Titration sur 4 semaines : - S1 : 1 cp le matin - S2 : 1 cp matin et soir - S3 : 2 cp matin et 1 cp le soir - S4 : 2 cp matin et soir

Metformine	Mécanisme d'action non élucidé : réduction de la glycémie par effet sensibilisant à l'insuline dans le foie et les tissus musculaires : inhibition de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse et stimulation de la glycogénèse. Augmentation de l'absorption du glucose dans les tissus périphériques insulino-dépendants (muscles squelettiques) : réduction rapide de la glycémie EI : nausées, vomissement, diarrhée CI : insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), acidocétose diabétique, hypersensibilité à la metformine, insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë ou chronique.	(USA, Canada, EU, Royaume-Uni, Chine, Inde, Japon, Afrique du Sud, Nigeria, Égypte, Australie, Nouvelle-Zélande, Arabie Saoudite, Émirats Arabes unis) Traitement de 1^{ère} intention pour le diabète de type 2 en particulier si surpoids ou obésité associée. Monothérapie ou en association : seule ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux (sulfamides hypoglycémiant, inhibiteurs de la DPP-4, inhibiteurs de la SGLT-2) ou avec l'insuline. Utilisation dans le SOPK parfois hors AMM	Comprimés (libération immédiate ou prolongée), solution orale Dose initiale est généralement faible (limiter les EI gastro-intestinaux) avec augmentation progressive jusqu'à la dose efficace Entre 1500 mg et 2000 mg par jour, en plusieurs prises
Lisdexamfetamine	Prodrogue du dextroamphétamine Action par augmentation de la libération de neurotransmetteurs (dopamine et noradrénaline) dans le cerveau et inhibition de la recapture des par les neurones présynaptiques : augmentation dans l'espace synaptique, améliorant ainsi l'attention, la concentration et réduisant l'impulsivité EI : perte d'appétit, insomnie, nausées, céphalées, anxiété, agitation, HTA, tachycardie, risque de dépendance, troubles psychiatriques CI : HTA, arythmie, hypersensibilité, hyperthyroïdie, glaucome, en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)	(USA, Canada, EU) Traitement du - TDAH chez les adultes et les enfants ≥ 6 ans - hyperphagie boulimique chez les adultes	Pour le TDAH : - Dose initiale : 30 mg par jour - Ajustement de la dose : par paliers de 10 mg ou 20 mg par jour, selon la réponse clinique - Dose maximale : 70 mg par jour Pour l'hyperphagie boulimique : - Dose initiale : 30 mg par jour - Ajustement de la dose par paliers de 20 mg par jour à intervalles hebdomadaires - Dose cible de 50 mg à 70 mg par jour - Dose maximale : 70 mg par jour

Tirzepatide (Zepbound®, Mounjaro®)	Agoniste double des récepteurs GLP-1 et GIP : - GLP-1 : ralentissement de la vidange gastrique. Action sur le SNC (hypothalamus) : réduction de la sensation de faim et meilleure régulation de l'apport calorique - GIP : rôle dans la régulation de l'insuline, impact sur le métabolisme des graisses, influence de la gestion de l'énergie et répartition des graisses corporelles EI : nausées, vomissements, diarrhée CI : hypersensibilité, antécédent personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde, antécédent de pancréatite aiguë	Indiqué chez l'adulte dans le traitement : - du diabète de type 2 - de l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) - du surpoids ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) avec au moins une comorbidité liée au poids	Injection sous cutanée hebdomadaire <i>Posologie spécifique pour l'obésité pas encore officiellement approuvée</i> - Dose initiale 2,5 mg / semaine pendant 4 semaines - Augmentation progressive à 5 mg une fois par semaine. Augmentation par paliers de 2,5 mg toutes les 4 semaines, en fonction de la tolérance et de l'efficacité, jusqu'à atteindre des doses de 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg une fois par semaine. - Dose cible de 10 mg, 12,5 mg, et 15 mg une fois par semaine
Rétatrutide	Liaison à 3 récepteurs hormonaux différents : - Récepteur GLP-1 (glucagon-like peptide-1) : stimule la sécrétion d'insuline, réduit la sécrétion de glucagon et la vidange gastrique et augmente la sensation de satiété. - Récepteur GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) : augmente la sécrétion d'insuline en réponse à l'absorption du glucose et peut favoriser le stockage des graisses. - Récepteur du glucagon : augmente la dépense énergétique et la perte de poids en activant la dégradation des graisses. EI : gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées), hypoglycémie (lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres antidiabétiques)	<i>en cours d'évaluation pour les indications suivantes :</i> - Traitement de l'obésité : Les premiers essais cliniques montrent que le rétatrutide pourrait entraîner une perte de poids significative chez les patients obèses, potentiellement supérieure à celle observée avec d'autres médicaments actuellement disponibles, comme le semaglutide (commercialisé sous le nom Wegovy) ou le tirzepatide (Mounjaro). - Diabète de type 2 : Comme les autres agonistes des récepteurs GLP-1, il peut améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 en augmentant la sécrétion d'insuline et en réduisant la résistance à l'insuline.	en cours ...

Setmelanotide (Imcivree®)	Agoniste sélectif du récepteur de la mélanocortine-4 (MC4R) Activation des récepteurs de la mélanocortine : restauration de la signalisation chez les patients atteints de troubles génétiques (déficiences en POMC, en leptine, en PCSK1). Signalisation via le MC4R déficiente entraînant appétit excessif et prise de poids incontrôlée. En activant le MC4R, le setmelanotide réduit l'appétit et augmente la sensation de satiété. EI : nausées, vomissements, réactions au site d'injection et des changements dans la pigmentation de la peau CI : hypersensibilité, antécédent cancer médullaire de la thyroïde	Spécifiquement indiqué pour le traitement de l'obésité due à des déficiences en POMC, PCSK1, ou leptine, et d'autres conditions rares comme le syndrome de Bardet-Biedl. Utilisé chez les patients adultes et pédiatriques de 6 ans et plus La condition doit être confirmée par des tests génétiques démontrant des variantes des gènes POMC, PCSK1 ou LEPR qui sont interprétées comme pathogènes, probablement pathogènes ou d'une variante de signification incertaine (VUS)	Injection sous cutanée quotidienne Dose initiale : 1 mg une fois par jour Augmentation de dose après 4 semaines, selon réponse clinique et de la tolérance, par palier : - S5 : 2 mg une fois par jour. - S9 : 3 mg une fois par jour. - S13 : 4 mg une fois par jour, si nécessaire et toléré. - Dose maximale : 4 mg une fois par jour
Hydrogel (Plenity®)	Dispositif médical constitué de microbilles de cellulose et d'acide citrique. Après l'ingestion, gonflement des microbilles et formation d'un gel léger et visqueux : réduction du volume disponible pour les aliments et induction d'une sensation de satiété plus précoce. EI : ballonnements, flatulences, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, nausées, obstruction gastro-intestinale, réaction allergique CI : allergie et hypersensibilité, antécédent de syndrome obstructif, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, troubles de la déglutition, grossesse et allaitement, troubles métaboliques et endocriniens, immunodépression.	(USA- autorisé par la FDA en 2019) Plenity est indiqué pour les adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) de 25 à 40 kg/m²	Administration : Deux doses de trois capsules chacune, environ 20 minutes avant les deux principaux repas de la journée.

6.2. Analogues du GLP-1

Molécule	Nom commercial	Indication – AMM -	Posologie
Liraglutide	SAXENDA	Indiqué pour les patients à partir de 12 ans, avec IMC ≥ 30 ou ≥ 27 avec comorbidité (HTA, dyslipidémie ou apnée du sommeil), en complément d'un régime hypocalorique et de l'activité physique. Sous la forme d'injection par voie sous cutanée, chaque jour à heure fixe FDA approuvé décembre 2020 pour les > 12 ans Commercialisé depuis 2021 AMM en 2015 pour l'obésité	S1 = dose initiale: 0,6 mg/j S2: 1,2 mg /j S3: 1,8 mg /j S4: 2,4 mg /j S5 = dose d'entretien 3 mg/j <i>Interruption après 12 semaines si < 5 % de perte de poids initial</i>
	VICTOZA Remboursement adulte	Indiqué chez les adultes et les enfants âgés > 10 ans pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. <i>Chez les adolescents et les enfants âgés de 10 ans et plus :non remboursable et non agréé Collect à la date du 28.08.2023</i>	S1 : dose initiale = 0,6 mg/j S2 : 1,2 mg/j S3 : dose d'entretien = 1,8 mg /j
Liraglutide/insuline dégludec	XULTOPHY	Indiqué dans le traitement du diabète de type 2, en association avec d'autres antidiabétiques oraux, lorsque ces antidiabétiques associés au régime alimentaire et à l'exercice physique se sont montrés insuffisants pour contrôler le diabète.	10 unités d'insuline dégludec + 0,36 mg de liraglutide / semaine Ajustement de la dose : dose maximale 50 unités d'insuline dégludec + 1,8 mg de liraglutide
Semaglutide	OZEMPIC	Administration hebdomadaire par voie sous-cutanée	M1 : 0,25 mg / semaine M2 : 0,5 mg / semaine Dose maximale à 1 mg
	Non remboursé DT2 WEGOVY commercialisation du WEGOVY plus dosé pour les patients obèses en 1 injection par semaine mais 1000 euros par mois	Indiqué dans le traitement du diabète de type 2 Autorisation d'accès précoce (AAP) dans le contrôle du poids, notamment la perte et le maintien du poids chez des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial ≥ 40 kg/m ² en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids. <u>Adolescents (≥ 12 ans) : indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez les adolescents avec une obésité (IMC $\geq 95^{\text{ème}}$ percentile selon les courbes de croissance de l'IMC) ET un poids supérieur à 60 kg.</u>	M1 : 0,25 mg/ semaine M2 : 0,5 mg /semaine M3 : 1 mg /semaine M4 : 1,7 mg/ semaine M5 : 2,4 mg/ semaine = dose d'entretien <i>Interruption après 12 semaines à la dose 2,4 mg (ou dose maximale tolérée) si diminution de l'IMC < 5 %</i>

Exenatide	(BYETTA) Non remboursé pour DT2	Indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.	1h avant chaque repas M1 = dose initiale : 5 µg x 2 /jour Dose d'entretien : 10 µg x 2 /jour
Duraglutide	TRULICITY Remboursement DT2	Indiqué : - en monothérapie, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine (intolérance ou contre-indication). Posologie recommandée : 0,75 mg par semaine - en association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Posologie recommandée : 1,5 mg par semaine, sauf cas particuliers. Remboursement - si bithérapie avec metformine - si trithérapie : metformine et sulfamide hypoglycémifiant ou metformine et insuline	Dose initiale : 0,75 mg/semaine. Dose augmentée à 1,5 mg/semaine si un contrôle glycémique supplémentaire est nécessaire. Pour certains patients, la dose peut être augmentée à 3,0 mg par semaine, puis à 4,5 mg par semaine, en fonction de la tolérance et des besoins pour atteindre les objectifs glycémiques.
Tirzepatide	ZEPBOUND® MOUNJARO®	Indiqué chez l'adulte dans le traitement : - du diabète de type 2 - de l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²) du surpoids (IMC ≥ 27 kg/m ²) avec au moins une comorbidité liée au poids	<i>Posologie spécifique pour l'obésité pas encore officiellement approuvée</i> - Dose initiale 2,5 mg / semaine pendant 4 semaines - Augmentation progressive à 5 mg une fois par semaine. Augmentation par paliers de 2,5 mg toutes les 4 semaines, selon tolérance et efficacité, jusqu'à 10 mg, 12,5mg ou 15mg par semaine.
Rétatrutide		en cours d'évaluation pour les indications suivantes : - Traitement de l'obésité : Les premiers essais cliniques montrent que le rétatrutide pourrait entraîner une perte de poids significative chez les patients obèses, potentiellement supérieure à celle observée avec d'autres médicaments actuellement disponibles, comme le semaglutide (commercialisé sous le nom Wegovy) ou le tirzepatide (Mounjaro). - Diabète de type 2 : Comme les autres agonistes des récepteurs GLP-1, il peut améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 en augmentant la sécrétion d'insuline et en réduisant la résistance à l'insuline.	<i>Posologie non définie, médicament en phase de développement clinique</i>

Vu, le Directeur de Thèse



Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

RESUME en FRANÇAIS UNIQUEMENT

L'obésité de l'adolescents est une pathologie chronique. La physiopathologie de cette maladie complexe implique des mécanismes génétiques influençant la régulation de l'appétit à travers l'hypothalamus avec des facteurs environnementaux agissant comme déclenchants ou aggravants.

La prise en charge curative se base sur un régime restrictif, difficile à maintenir sur le long terme. Dans ce contexte, la pharmacothérapie, notamment les analogues du GLP-1 a su prouver son efficacité chez l'adulte et a été envisagée comme alternative thérapeutique pour les adolescents. Cependant, leur efficacité et tolérance chez les adolescents obèses non diabétiques restent peu étudiées, notamment en France.

Cette thèse a évalué l'efficacité et la tolérance des analogues du GLP-1 chez 20 adolescents obèses non diabétiques en France. L'efficacité globale s'est avérée inférieure aux attentes et aux publications antérieures. Onze patients (55%) ont perdu du poids, mais cette réduction pondérale était supérieure à 5% chez seulement 3 d'entre eux (15 %). En revanche, 7 des 12 patients (58%) chez lesquels la composition corporelle a été mesurée ont perdu au moins 5 % de masse grasse. Quatre-vingt pourcent des patients ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée). Ils ont conduit à un arrêt du traitement chez 20 % d'entre eux.

Bien que notre étude soit limitée par un échantillon réduit et son caractère monocentrique, elle souligne l'importance de recherches supplémentaires pour mieux comprendre les effets des analogues du GLP-1 dans cette population spécifique et pour développer cette classe de traitement.

En conclusion, ces médicaments constituent une option thérapeutique prometteuse pour le traitement de l'obésité de l'adolescent. Leur développement dans le futur permettra probablement une prise en charge plus efficace des adolescents obèses.

BOUHMOUCH SARAH-RITA

38 pages – tableaux 3 – figure 1 – graphiques 0 – illustration 0

Résumé :

L'obésité de l'adolescent est une pathologie chronique. La physiopathologie implique des mécanismes génétiques influençant la régulation de l'appétit à travers l'hypothalamus avec des facteurs environnementaux agissant comme déclenchants ou aggravants.

La prise en charge curative se base sur un régime restrictif, difficile à maintenir sur le long terme. Dans ce contexte, la pharmacothérapie, notamment les analogues du GLP-1, a su prouver son efficacité chez l'adulte et a été envisagée en pédiatrie. Cependant, leur efficacité et tolérance chez les adolescents obèses non diabétiques restent peu étudiées, notamment en France.

Cette thèse a évalué l'efficacité et la tolérance des analogues du GLP-1 chez 20 adolescents obèses non diabétiques en France. L'efficacité globale s'est avérée inférieure aux attentes et aux publications antérieures. Onze patients (55%) ont perdu du poids, cette réduction pondérale était supérieure à 5% chez seulement 3 d'entre eux (15 %). En revanche, 7 des 12 patients (58%) chez lesquels la composition corporelle a été mesurée ont perdu au moins 5 % de masse grasse. Quarante-vingt pourcent des patients ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) qui ont conduit à l'arrêt du traitement chez 20 % d'entre eux.

Bien que notre étude soit limitée par un échantillon réduit et son caractère monocentrique, elle souligne l'intérêt de recherches supplémentaires pour mieux comprendre les effets des analogues du GLP-1 dans cette population spécifique et pour développer cette classe de traitement.

En conclusion, ces médicaments constituent une option thérapeutique prometteuse pour le traitement de l'obésité de l'adolescent. Leur développement dans le futur permettra probablement une prise en charge plus efficace des adolescents obèses.

Mots clés : obésité infantile, obésité de l'adolescent, IMC, analogues du GLP-1, composition corporelle

Jury :

Président du Jury : Professeur Delphine MITANCHEZ

Directeur de thèse : Professeur Patrick TOUNIAN

Membres du Jury : Docteur Aurélie SABARD

Docteur Karine BERNARDO

Date de soutenance : 27 septembre 2024