

## OCYTOCINE ET SYNDROME DE PRADER-WILLI

Maithé Tauber

Centre de référence du Syndrome de Prader-Willi et autres syndromes avec  
troubles du comportement alimentaire (CR PRADORT )

## Conflits d'intérêts:

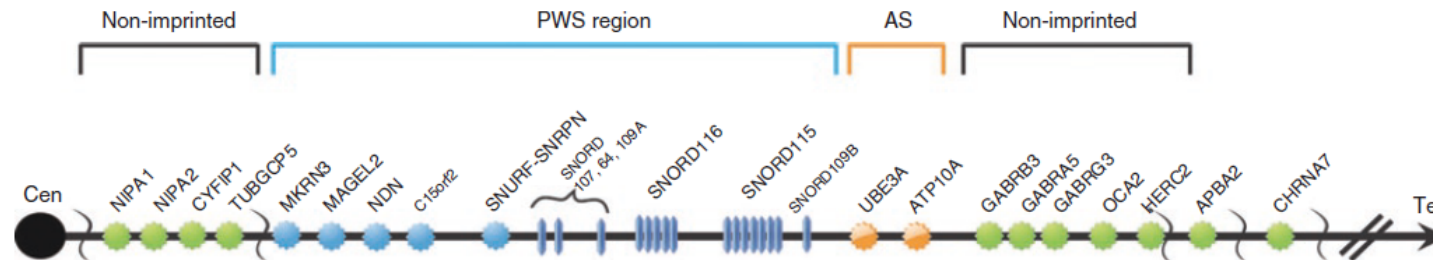
-participation au comité scientifique , et soutiens pour la recherche, conférences sur invitation pour les laboratoires Merck Serono, Novo Nordisk, Pfizer, Ipsen

-consultante pour Millendo

-présidente du conseil scientifique d'OT4B, start-up qui développe l'ocytocine dans le SPW

## LE SYNDROME DE PRADER-WILLI

PWS est un trouble du neurodéveloppement lié à un défaut d'expression de certains allèles d'origine paternelle sur le chromosome 15q11-q13.

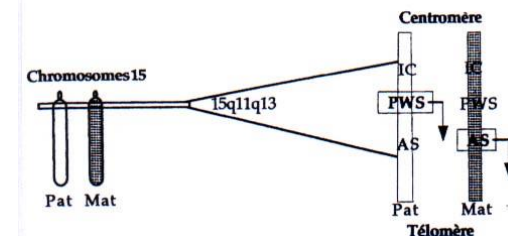


-50% délétion paternelle chromosome (FISH +)

-45% disomie maternelle

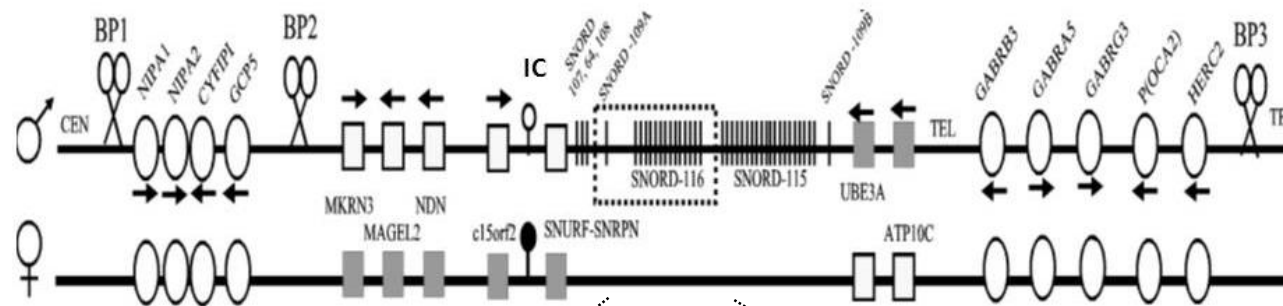
-< 2% déficit d'empreinte

-1-3%translocation



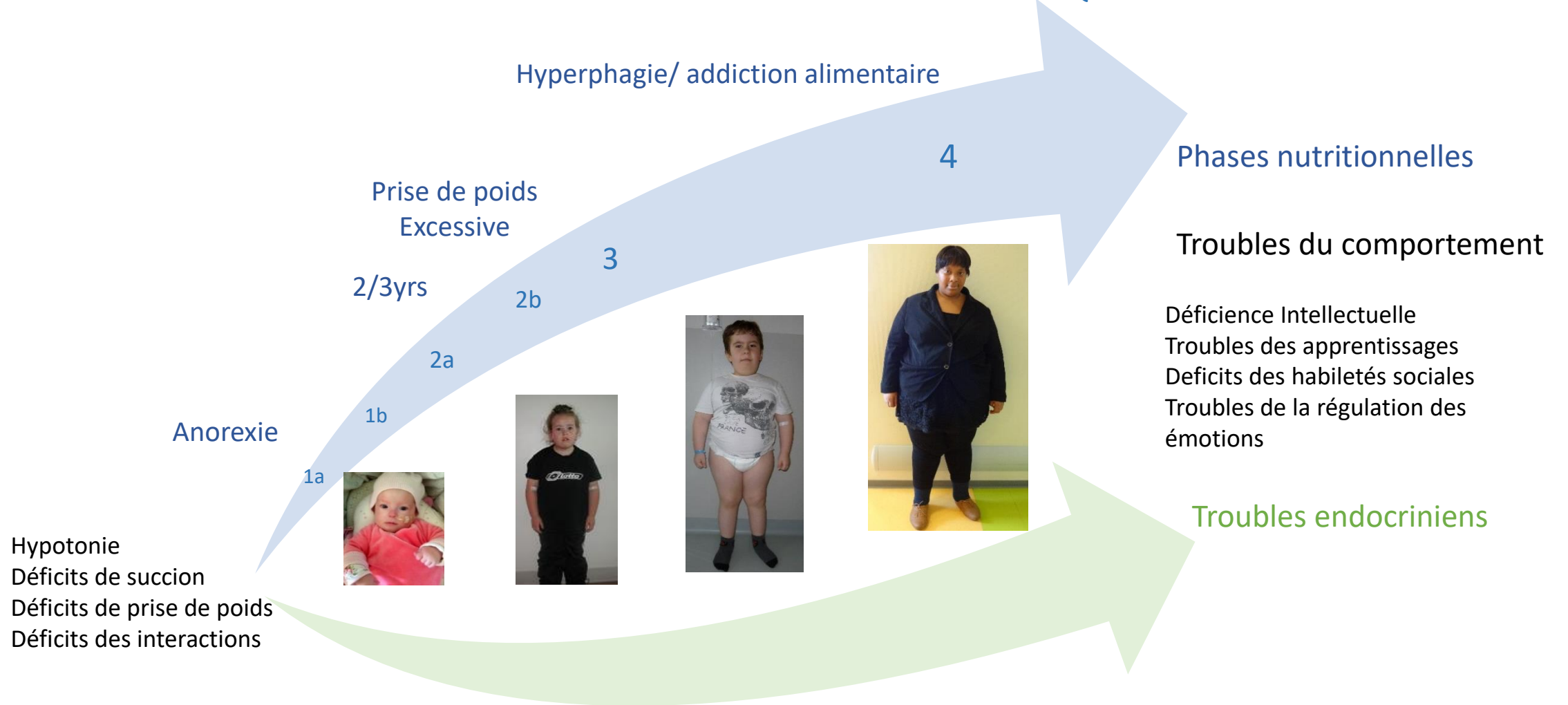
## LA RÉGION MINIMALE CRITIQUE

Déduite à partir de patients porteurs de translocations chromosomiques :  
SNORD109A, le cluster **SNORD116** (30 copies snoRNAs) et IPW.



délétion de cette région reproduit le  
phénotype SPW chez la souris et chez  
la souris

# LE SYNDROME DE PRADER-WILLI : UNE TRAJECTOIRE DÉVELOPPEMENTALE PARTICULIÈRE SOUS INFLUENCE ENDOCRINIENNE, METABOLIQUE ET NUTRITIONNELLE : UN MODELE PHYSIOPATHOLOGIQUE

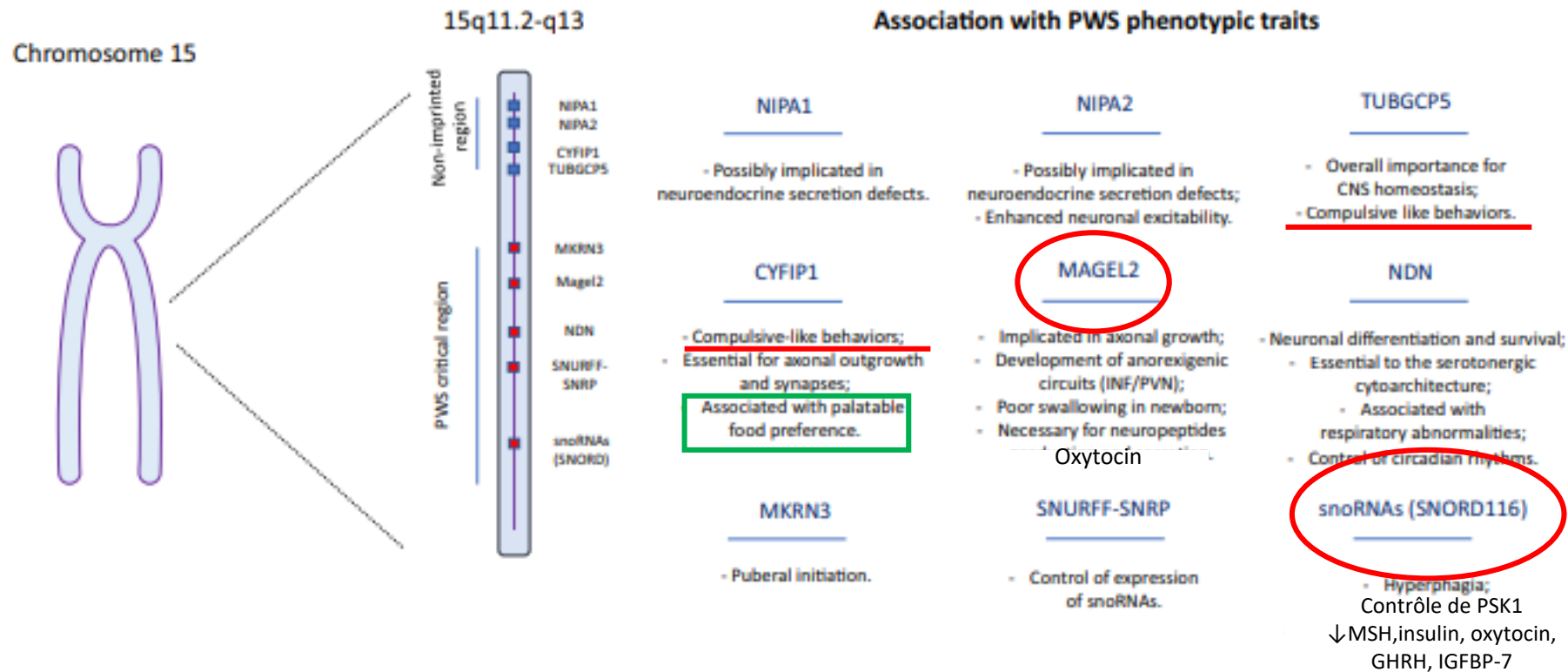


Déficits hypothalamo-hypophysaires, prémature adrénarchoe ± puberté précoce, diabète, dysfonction des systèmes ocytocine & ghreline

## Génétique et ocytocine

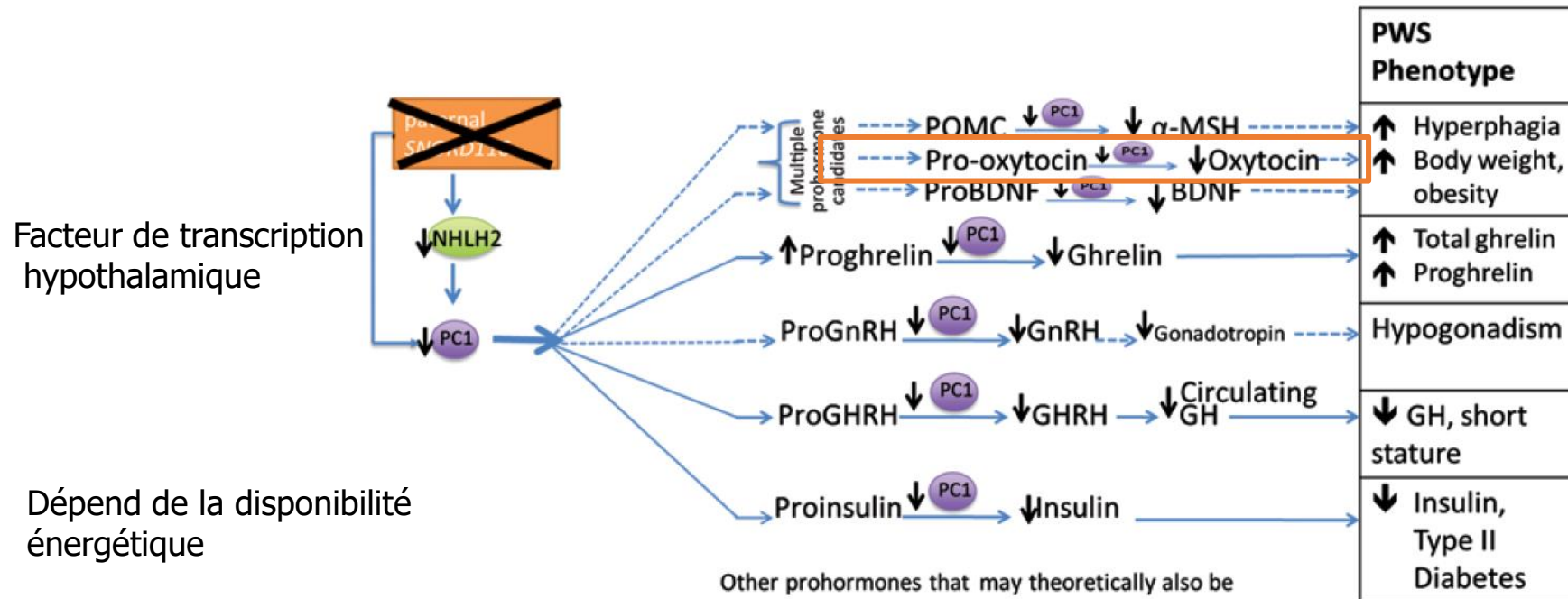
# Hypothalamic neuropeptides and neurocircuitries in Prader Willi syndrome

Felipe Correa-da-Silva<sup>1,2,3</sup>  | Eric Fliers<sup>1</sup> | Dick F. Swaab<sup>3</sup> | Chun-Xia Yi<sup>1,2,3</sup>



# Deficiency in prohormone convertase PC1 impairs prohormone processing in Prader-Willi syndrome

Lisa C. Burnett,<sup>1,2,3</sup> Charles A. LeDuc,<sup>2,3,4</sup> Carlos R. Sulsona,<sup>5</sup> Daniel Paull,<sup>6</sup> Richard Rausch,<sup>2,3</sup> Sanaa Eddiry,<sup>7</sup> Jayne F. Martin Carli,<sup>2,3,8</sup> Michael V. Morabito,<sup>2,3</sup> Alicja A. Skowronski,<sup>1,2,3</sup> Gabriela Hubner,<sup>9</sup> Matthew Zimmer,<sup>6</sup> Liheng Wang,<sup>2,3</sup> Robert Day,<sup>10</sup> Brynn Levy,<sup>11</sup> Ilene Fennoy,<sup>12</sup> Beatrice Dubern,<sup>13</sup> Christine Poitou,<sup>13</sup> Karine Clement,<sup>13</sup> Merlin G. Butler,<sup>14</sup> Michael Rosenbaum,<sup>2,3</sup> Jean Pierre Salles,<sup>7,15</sup> Maithe Tauber,<sup>7,15,16</sup> Daniel J. Driscoll,<sup>5,17</sup> Dieter Egli,<sup>2,3,6</sup> and Rudolph L. Leibel<sup>2,3,4</sup>



Facteur de transcription hypothalamique

Dépend de la disponibilité énergétique

Nhlh2 ↓ par le jeune  
 Nhlh2 ↑ par la prise alimentaire ds ARCn et PVN

Other prohormones that may theoretically also be dysregulated by virtue of impaired prohormone processing:

- proAgRP
- proNPY
- proCART
- proVasopressin
- proRenin
- proGlucagon
- proCRF
- proTRH



## Les neuropeptides hypothalamiques anorexigeniques et orexigeniques dans le SPW

Neuropeptide	CNS	Hypoactivity/Hyperactivity	Plasma concentrations	Reference (##)
NPY	Decreased expression and cell count	Hypoactivity	-	103
AgRP	Decreased expression and unchanged cell count	Hypoactivity	-	103,121
Hypocretin	Unchanged cell count	Unaltered/ Hyperactivity (?)	Increased	130,131
POMC	Decreased expression	Hypoactivity	-	121
OXT	Decreased expression and cell count	Hypoactivity	Increased	102,142
BDNF	Decreased expression	Hypoactivity	Decreased	121,146

Abbreviations: AgRP, agouti related protein; BDNF, brain derived neurotrophic factor; NPY, Neuropeptide Y; OXT, oxytocin; POMC, proopiomelanocortin.

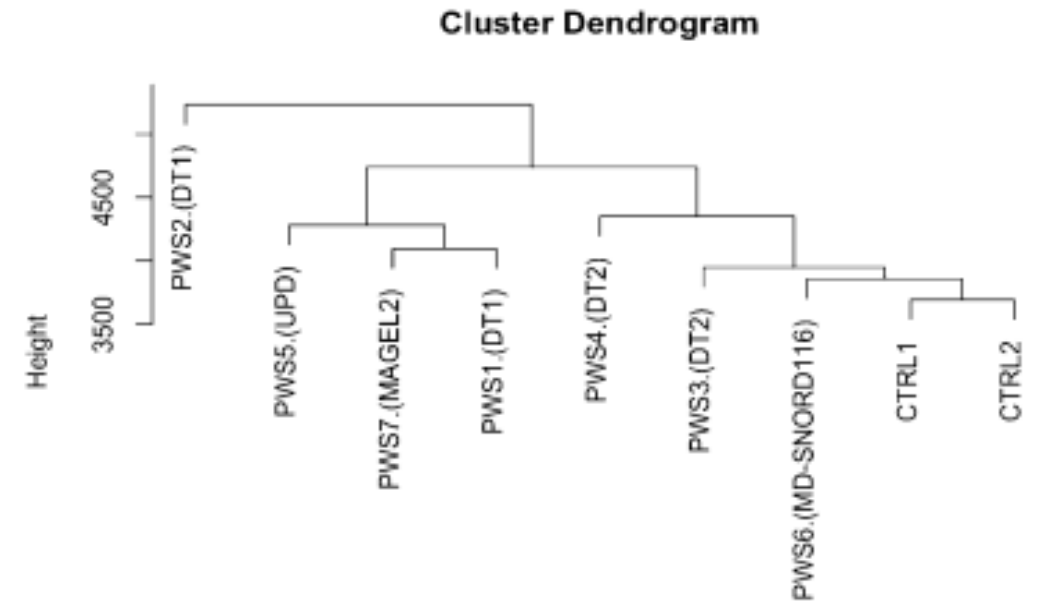
RESEARCH

Open Access



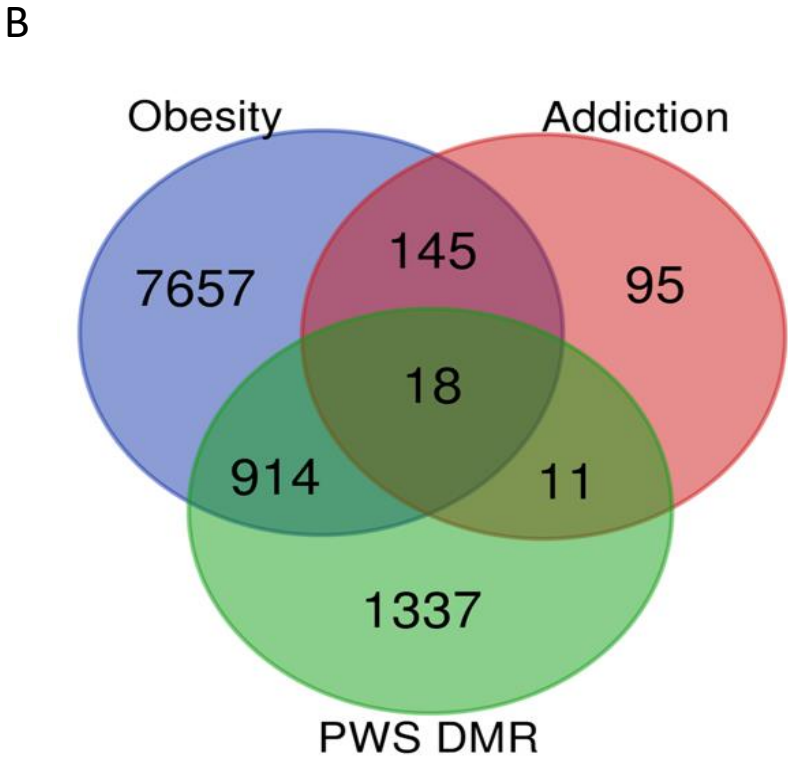
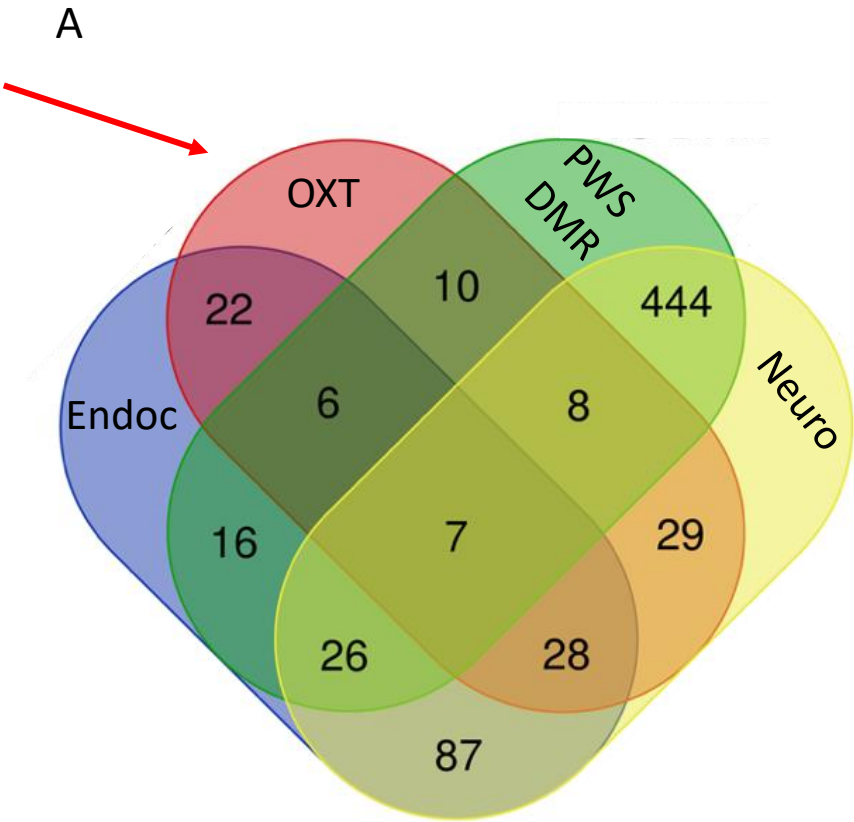
# Patients with PWS and related syndromes display differentially methylated regions involved in neurodevelopmental and nutritional trajectory

Juliette Salles<sup>1,2,3,8\*</sup>, Sanaa Eddiry<sup>3</sup>, Emmanuelle Lacassagne<sup>3</sup>, Virginie Laurier<sup>4</sup>, Catherine Molinas<sup>5</sup>, Éric Bieth<sup>6</sup>, Nicolas Franchitto<sup>7</sup>, Jean-Pierre Salles<sup>3</sup> and Maithé Tauber<sup>3,5,8</sup>



Résultats: 29.234 cytosines différemment méthylées par rapport aux témoins, correspondant à **5.308 regions** différemment méthylées (**DMRs**), qui concernent **2.280 genes**. Ces régions sont associées à des systèmes impliqués dans le neurodéveloppement, le système endocrinien et l'addiction .

# MARQUES EPIGÉNÉTIQUES ET SPW



## **DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A LA THERAPEUTIQUE**

## PHYSIOPATHOLOGIE ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

### - OXYTOCINE :

-déficit du gène MAGEL2 :

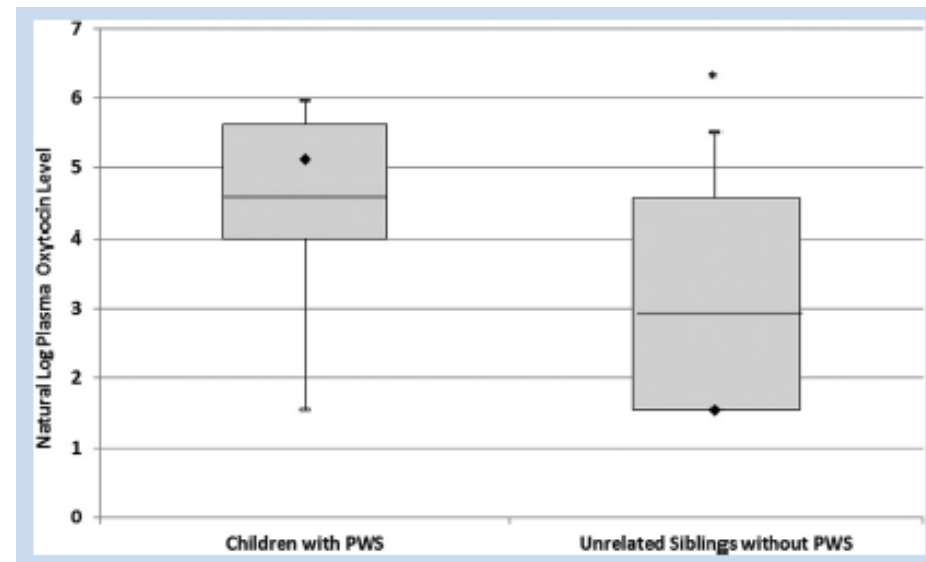
- anomalie du développement et de l'activité des neurones OXT
- anomalie de la sécrétion d'OXT et de son récepteur dans certaines régions du cerveau
- taux d'ocytocine circulants élevés

-déficit du gène SNORD116 :

- défaut de maturation d'OXT par ↓ PCSK1
- marques épigénétiques dans le système ocytocinergique

### - APPROCHES THERAPEUTIQUES:

- en période néonatale
- après l'âge de 2 ans



N=23

N=18

Johnson et al 2015

# ANOMALIES DES NEURONES OCYTOCINERGIQUES



## Hypothalamus SPW

28% ↓ volume des neurones du PVN

38% ↓ nombre total neurones du PVN

42% ↓ neurones ocytocine du PVN

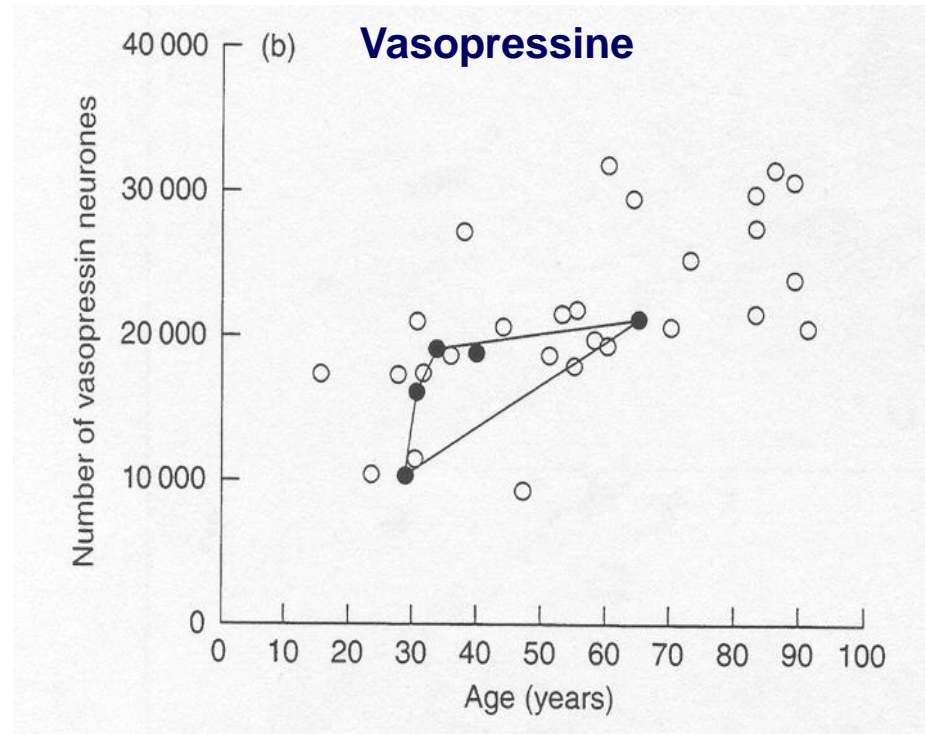
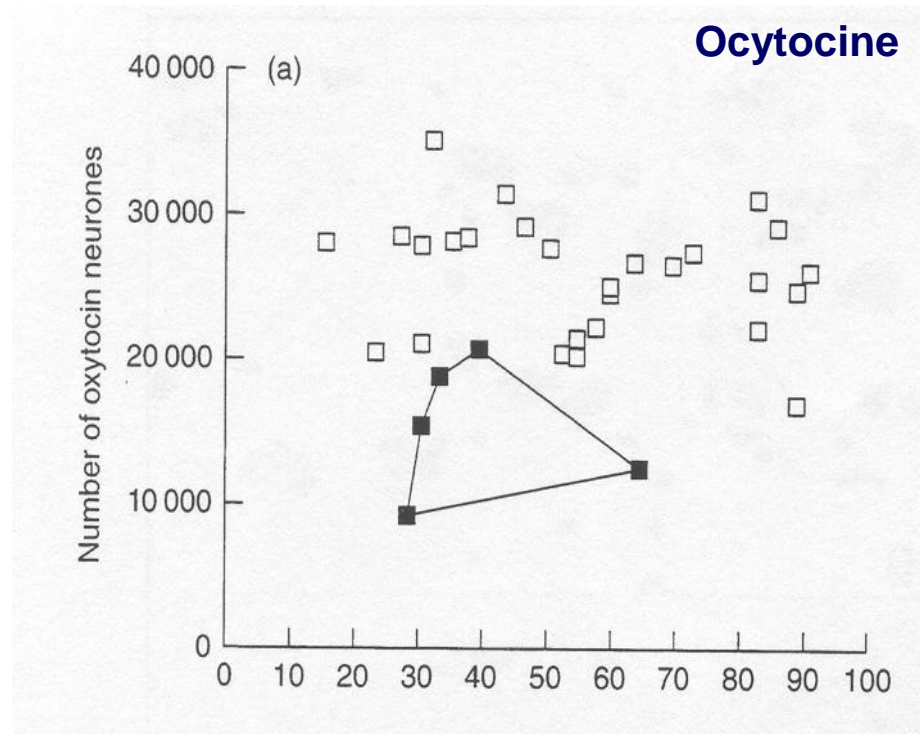
*Souris Necdin KO, 2000 Muscatelli et al.*

29% ↓ neurones ocytocine du PVN

*Souris MAGEL2 KO, 2010*

↓ OT mature OT↑ précurseurs d' OT

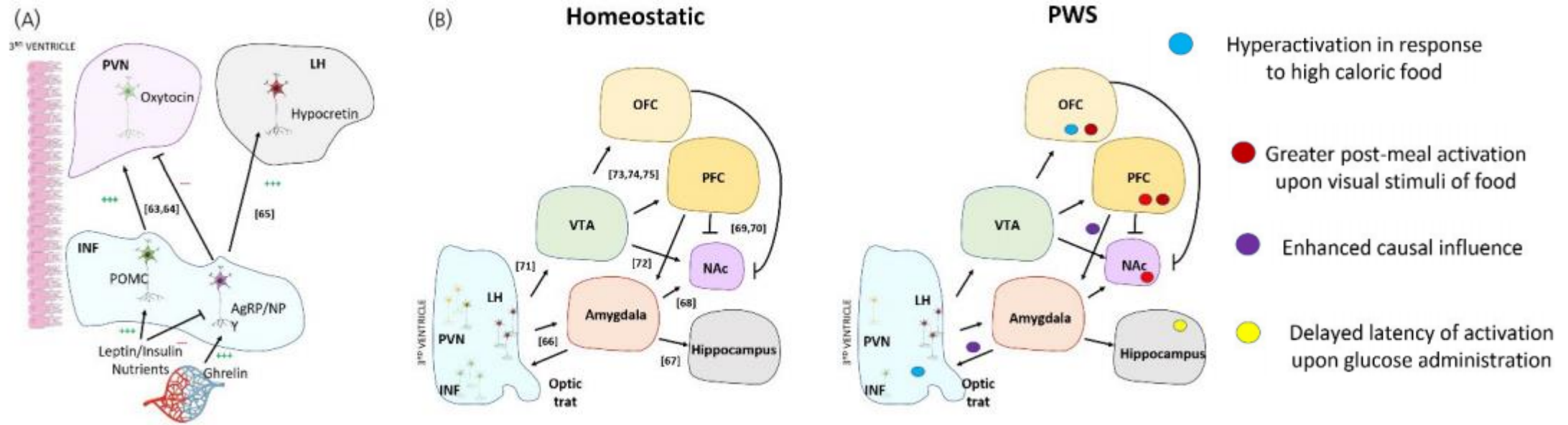
Swaab et al. J.Clin.Endocrin. Metab.80:573-579,1995



# Hypothalamic neuropeptides and neurocircuitries in Prader Willi syndrome

Journal of Neuroendocrinology 2021

Felipe Correa-da-Silva<sup>1,2,3</sup>  | Eric Fliers<sup>1</sup> | Dick F. Swaab<sup>3</sup> | Chun-Xia Yi<sup>1,2,3</sup>

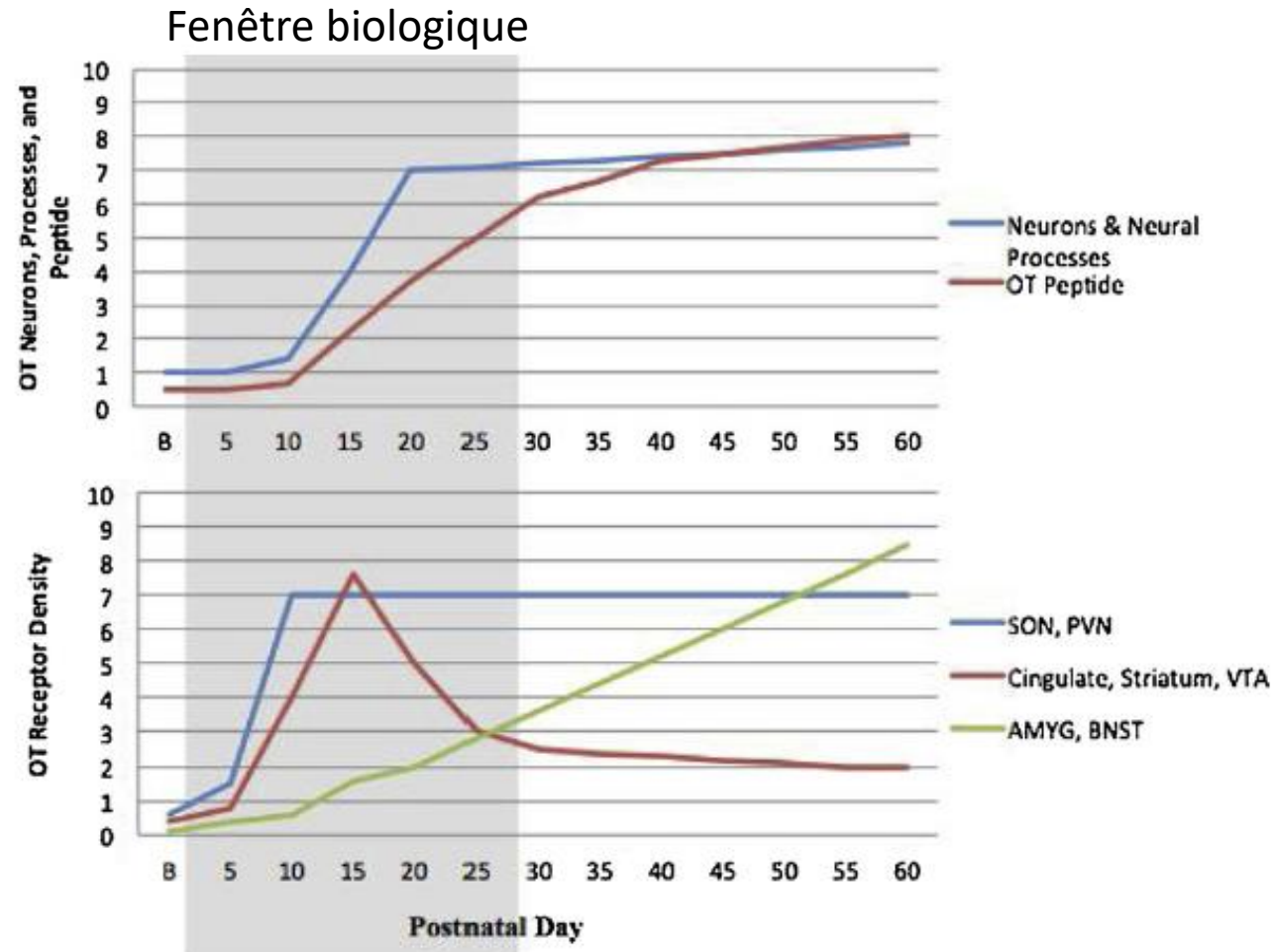


Importante perte de neurones orexigeniques (NPY) et anorexigeniques (ocytocine et probablement POMC) avec une hyperactivation des circuits impliqués dans la prise alimentaire et la motivation

# PROFIL DEVELOPPEMENTAL DES NEURONES A OXT ,PROCESSUS NEURONAUX, SECRETION ET MATURATION DE L'OXT ET DENSITE DES RECEPTEURS DANS DES REGIONS CEREBRALES VARIEES

Neurones à OXT  
Processus neuronaux  
Ocytocine

Densité des récepteurs OXT



Fu et al 2019

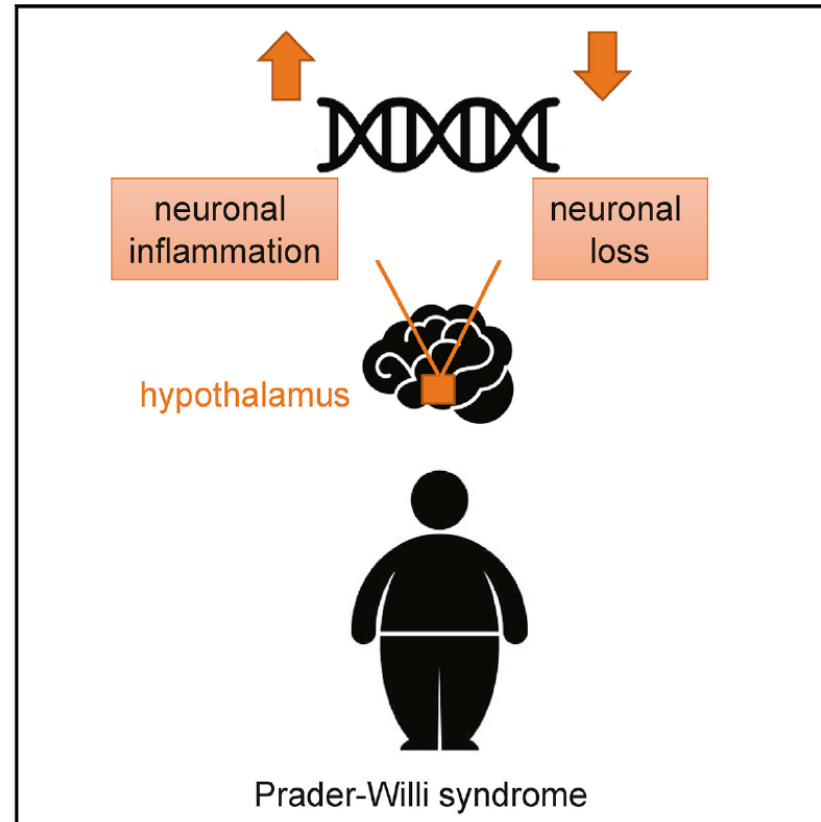
AMY=amygdale; BNST= noyau de la strie terminale; OT=ocytocine; PVN= noyau paraventriculaire; SON= noyau supraoptique; VTA= aire tegmentale ventrale.



# Cell Reports

## A Transcriptomic Signature of the Hypothalamic Response to Fasting and BDNF Deficiency in Prader-Willi Syndrome

### Graphical Abstract



### Authors

Elena G. Bochukova, Katherine Lawler, Sophie Croizier, ..., Sebastien G. Bouret, Vincent Plagnol, I. Sadaf Farooqi

### Correspondence

e.bochukova@qmul.ac.uk (E.G.B.),  
isf20@cam.ac.uk (I.S.F.)

### In Brief

Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic obesity syndrome. Bochukova et al. report gene expression changes in the hypothalamus of people with PWS that support neurodegeneration and neuroinflammation as key processes involved in this condition.

Liens entre BDNF et Ocytocine

## NEUROINFLAMMATION ET SYNDROME DE PRADER-WILLI

Les cellules de la microglie hypothalamique sont anormalement activées chez les patients en situation d'obésité et produisent des neurotoxiques et des médiateurs proinflammatoires

L'inflammation de l'hypothalamus surviendrait avant celle retrouvée dans d'autres tissus : foie, pancreas, tissu adipeux et précéderait les troubles métaboliques.

Les neurotransmetteurs et les neuropeptides sont des modulateurs de la réponse microgliale. La ghreline, la leptine, l'insuline sont aussi des régulateurs de la microglie

Dans le SPW:

- neuroinflammation hypothalamique marquée associée à une diminution du nombre de neurones

L'ocytocine:

- diminue les facteurs neurotoxiques induits par le LPS sur des cultures primaires de microglie ,  
Chez la souris adulte l'OT intranasale ↓ réponse inflammatoire microgliale au LPS

**Questions: dans le SPW**

- troubles endocriniens ± composants alimentaires → neuroinflammation hypothalamique?
- role du SNORD 116 ou d'un autre gène de la region PWS

## ETUDES OCYTOCINE et SYNDROME DE PRADER-WILLI du CRMR

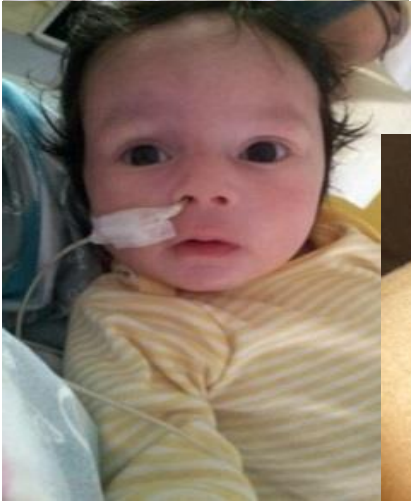
Années	Mono /Multicentrique	N° EudraCT / ID RCB	Libellé	N° Clinical Trial	Nombre d'inclusions
2009 - 2010	Monocentrique	2009-011967-35	Evaluation de l'effet de l'ocytocine administrée en pulvérisation nasale sur les compétences sociales, le stress, l'anxiété et le comportement alimentaire chez des patients adultes présentant un syndrome de Prader-Willi : étude pilote	NCT01038570	24
2013 - 2015	Monocentrique	2012-005325-67	<b>OTBB2</b> Etude de tolérance d'administrations intranasales répétées d'Oxytocine selon 3 schémas d'administration chez des bébés présentant un SPW	NCT02205034	18
2013 - 2015	Monocentrique	2013-004437-33	<b>PRADOTIM</b> Effets de l'administration intranasale répétée d'ocytocine chez des patients adultes présentant un SPW	NCT02804373	46
2015 - 2017	Monocentrique	2016-003273-18	<b>OXYJEUNE</b> Effects of intranasal administrations of oxytocin on behavioural troubles, hyperphagia and social skills in children with PWS aged from 3 to 12 years.	NCT03114371	40
2016 - 2017	Monocentrique	2016-004325-16	<b>OT2SUITE</b> Evaluation des enfants présentant un SPW âgés de 3 à 4 ans qui ont reçu de l'OT entre 0 et 6 mois de vie au cours de l'étude OTBB2 et comparaison avec un groupe d'enfants avec un SPW non traités et âgés du même âge	NCT03081832	34
2019 – En cours	Multicentrique Européen	2019-002385-12	<b>OTBB3</b> Oxytocin treatment in neonates and infants aged from 0 to 3 months with PWS : a study of the safety and efficacy on oral and social skills and feeding behavior on intranasal administrations of oxytocin vs placebo (PHASE III CLINICAL TRIAL)	NCT04283578	52
2021 – En cours	Multicentrique	2020-006161-11	<b>OTBB3 FOLLOW-UP</b> Long-term interventional follow-up study up to 4 years of age of children with Prader-Willi syndrome included in the OTBB3 clinical trial and comparison with an untreated cohort of children with Prader-Willi syndrome	En cours	80

## PUBLICATIONS SUR L'OCYTOCINE DANS LE SPW

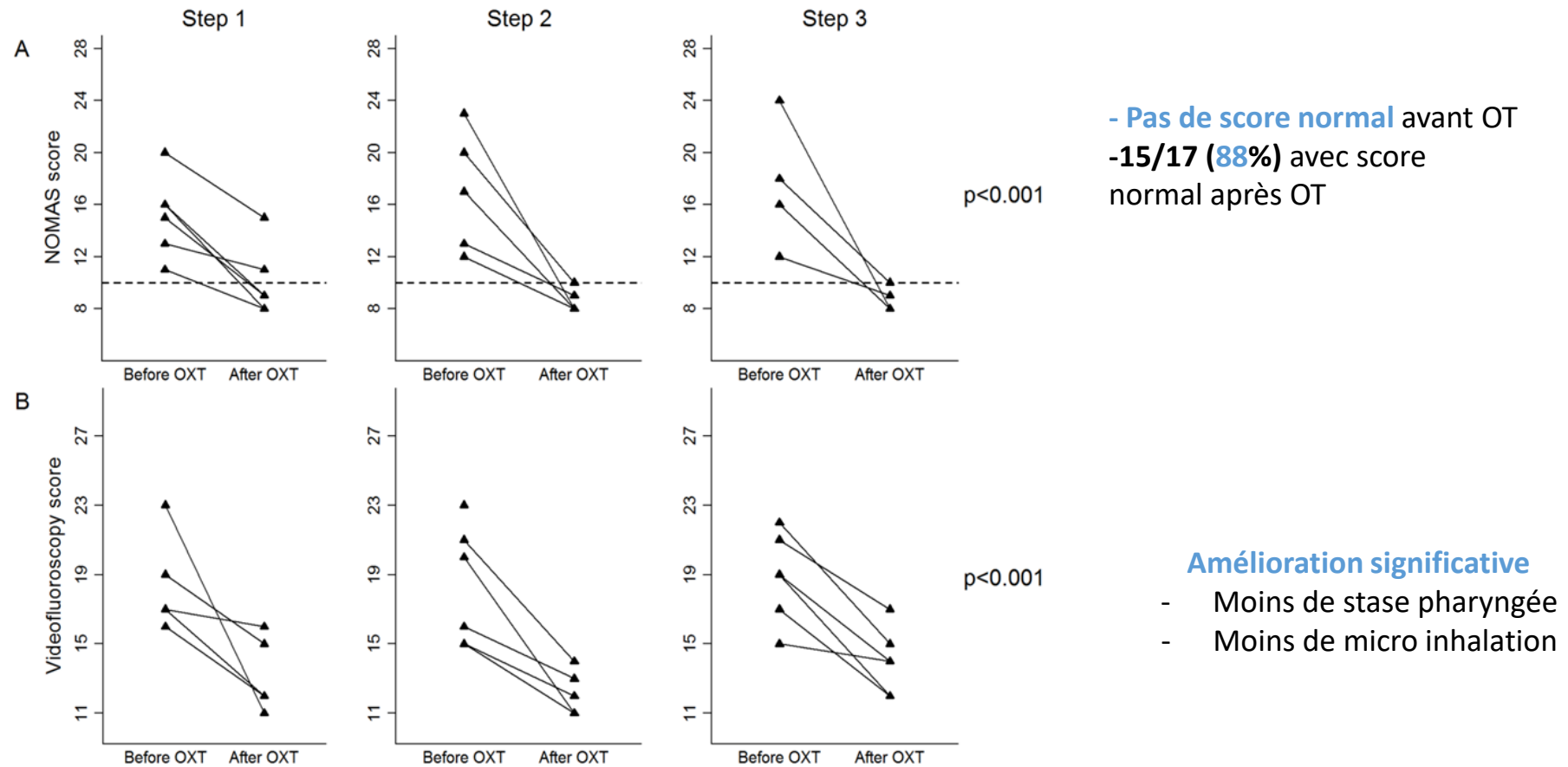
Article	Study design	Participant characteristics	Dose	Results
Einfeld et al. 2014 Australia	Double-blind RCT Cross-over 8 weeks of OXT or placebo washout <a href="https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36653">https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36653</a>	30 <b>adolescents</b> and <b>adults</b> Mean age 17.8 years Age range 12-29 years	12-15 years      16-30 years Low dose 18 IU/bid      24 IU/bid High dose 35 IU /bid      40 IU/bid	No effect except increase in temper outbursts with higher-dose OXT, while low dose seems to decrease temper outbursts
Kuppens et al. 2016 The Netherlands	Double-blind RCT Cross-over 4 weeks of OXT or placebo directly followed by another 4 weeks of OXT or placebo <a href="https://doi.org/10.1111/cen.13169">https://doi.org/10.1111/cen.13169</a>	25 <b>children</b> Median age 9.3 years Age range 6.0-13.7 years	Median 16 IU/bid range 12-24 IU bid	In children <11 years, less anger, sadness, conflicts and food-related behaviour and improvement in social behaviour No side effects or adverse events
Miller et al. 2017 USA	Double-blind RCT Cross-over 5 days of OXT or placebo washout <a href="https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38160">https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38160</a>	24 <b>children</b> Mean age 8.4 years Age range 5-11 years	16 IU/d	No deleterious effects: few adverse events reported Improvement in the behavioural, socialization, anxiety and appetite endpoints between baseline and day 6 Drug effect appears to be diminished at day 14
Hollander et al. 2021 USA	Double-blind RCT 8 weeks of OXT or placebo <a href="https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.006">https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.006</a>	23 <b>children</b> Mean age 8.87 years	16 IU bid	No changes with oxytocin. Significant treatment by-time interactions indicating ↓ in hyperphagia and repetitive behaviours across time for <b>placebo</b> . Oxytocin was well tolerated.
Damen et al. 2021 The Netherlands	Double-blind RCT Cross-over <a href="https://doi.org/10.1111/cen.14387">https://doi.org/10.1111/cen.14387</a>	26 <b>children</b> Median age 7.5 years	Dose calculated according to body surface: 8 IU bid <0.8 m <sup>2</sup> 12 IU bid 0.8-1.15 m <sup>2</sup> 16 IU bid 1.15-1.45 m <sup>2</sup> 20 IU bid 1.45-1.75 m <sup>2</sup>	No effect on hyperphagia and social behaviour in the total group In <b>boys</b> : behaviours ↑ in OXT group and ↓ in placebo group and hyperphagia = in OXT group and ↓ in placebo group Significant improvements in patients with <b>deletion</b> . Change in Ghrelin Oxytocin was well tolerated.

# The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader–Willi Syndrome

Maïthé Tauber, MD,<sup>a,b,c</sup> Kader Boulanouar, PhD,<sup>d</sup> Gwenaëlle Diene, MD,<sup>a,e</sup> Sophie Çabal-Berthoumieu, MD,<sup>a,f</sup> Virginie Ehlinger, MS,<sup>e</sup> Pascale Fichaux-Bourin, MD,<sup>a</sup> Catherine Molinas, MS,<sup>a,b,c</sup> Sandy Faye, PhD,<sup>a,b</sup> Marion Valette, PhD,<sup>a,b</sup> Jeanne Pourrinet, MS,<sup>a</sup> Catie Cessans, MD,<sup>a</sup> Sylvie Viaux-Sauvelon, MD,<sup>g</sup> Céline Bascoul, MD,<sup>f</sup> Antoine Guedeney, MD,<sup>h</sup> Patric Delhanty, PhD,<sup>i</sup> Vincent Geenen, PhD,<sup>j</sup> Henri Martens, PhD,<sup>j</sup> Françoise Muscatelli, PhD,<sup>k</sup> David Cohen, MD,<sup>g,l</sup> Angèle Consoli, MD,<sup>g,m</sup> Pierre Payoux, MD,<sup>d</sup> Catherine Arnaud, MD,<sup>e,n</sup> Jean-Pierre Salles, MD<sup>a,b,c</sup>



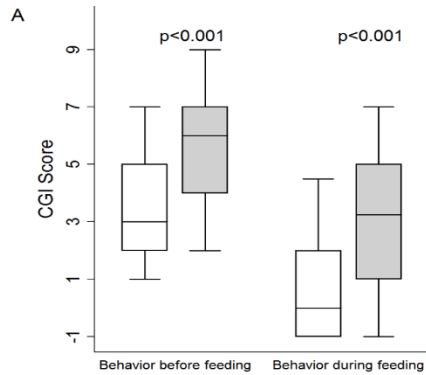
# EFFETS SUR LA SUCCION/DÉGLUTITION



*Evolution of clinical score and on videofluoroscopy (before and after OXT)*

# EFFETS SUR LE COMPORTEMENT

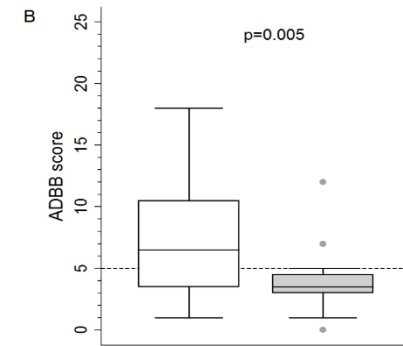
- CGI : score d'impression clinique global
  - Amélioration significative



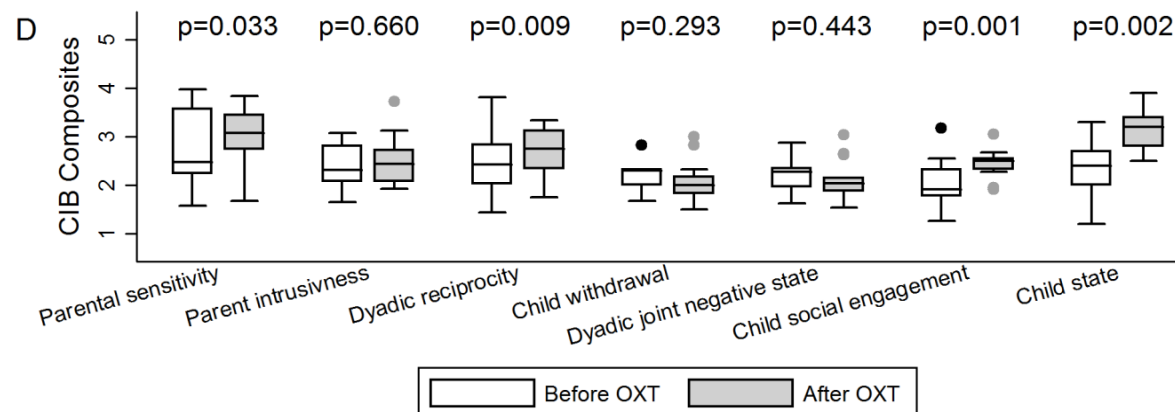
- ADBB (Alarm Distress BaBy scale) ; évaluation du retrait de l'enfant

Amélioration significative du score de 6.5 à 3.5

- 62% avec un score anormal avant OT ( $\geq 5$ )
- 81 % avec score normal après OT



- CIB : interactions parent –enfant



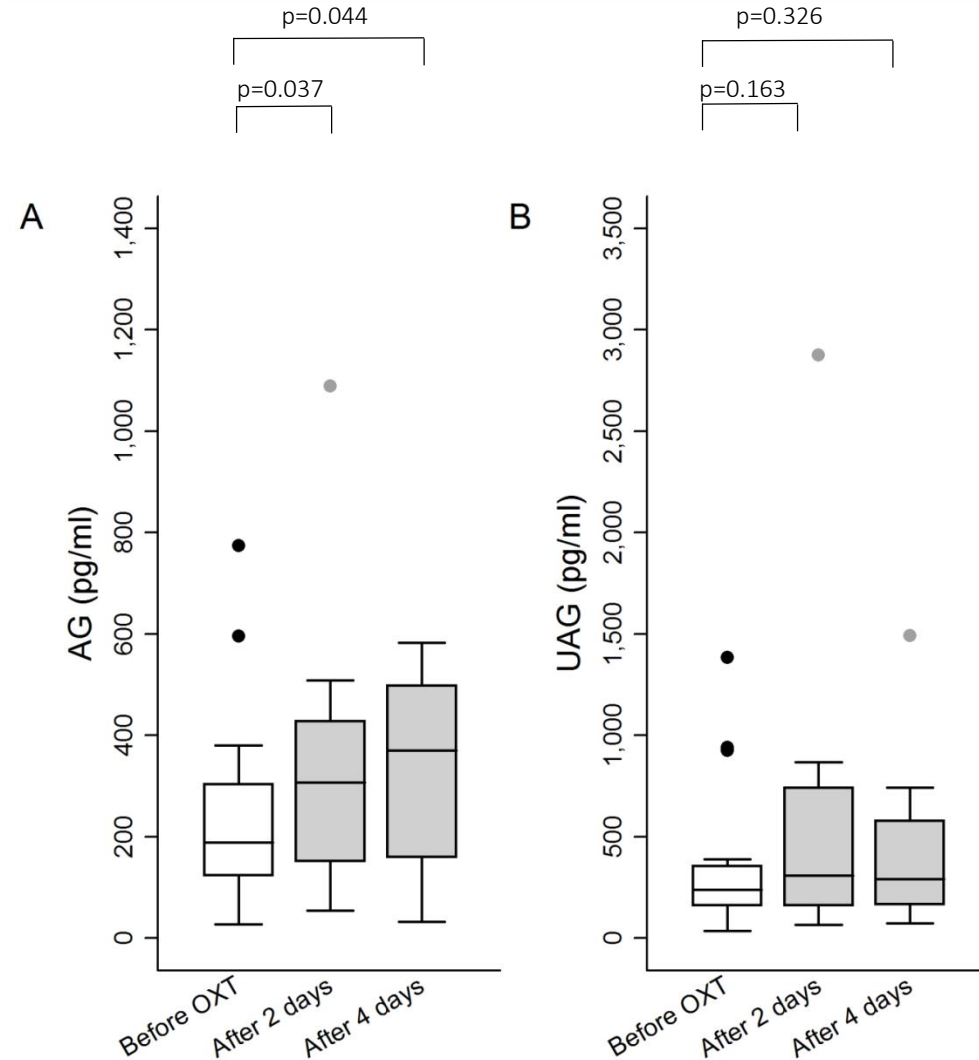
Amélioration significative

- État général et engagement social de l'enfant
- Sensibilité parentale
- Réciprocité diadique



## EFFETS SUR LA GHRELINE

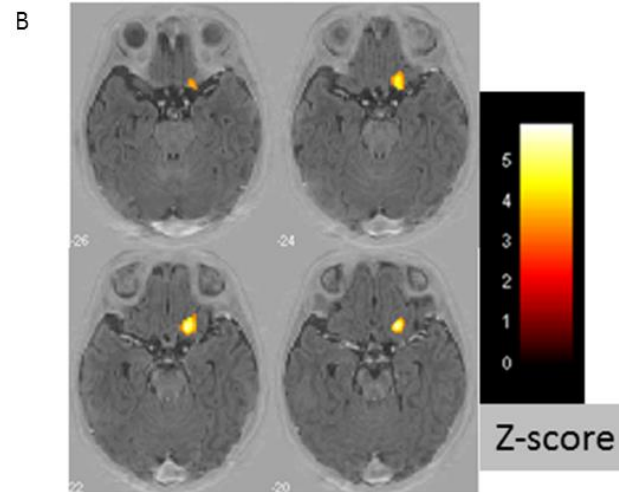
- ↑ significative des taux de **AG**
- **AG** = hormone oréxigène



- UAG significativement plus élevée chez les NN SPW
- concept d'anorexie du nourrisson  
*(Beauloye et al. 2016)*

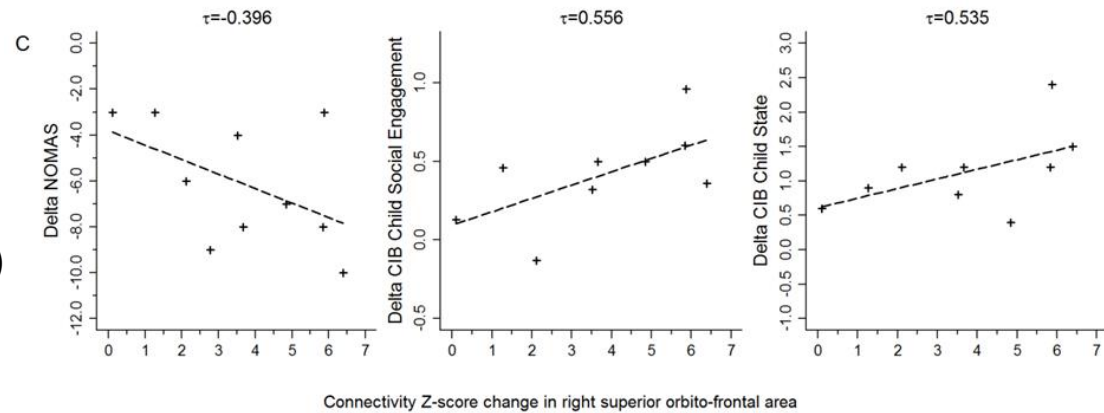
# EFFETS SUR L'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE : IRM BOLD

↑ de la connectivité neuronale après OT dans le **cortex orbito frontal droit**



## Corrélations

Z score de connectivité neuronale  
Avant – après OT  
et l'évolution des scores dans l'échelle NOMAS et  
CIB (engagement social et état général de l'enfant)



# L'OCYTOCINE PEUT ELLE MODIFIER LE COURS DE LA MALADIE ?



(A)

- Manque d'intérêt pour la nourriture
- Troubles des interactions mère enfant



Ongoing

- Amélioration de la succion-déglutition et de l'intérêt
- Amélioration de l'engagement social



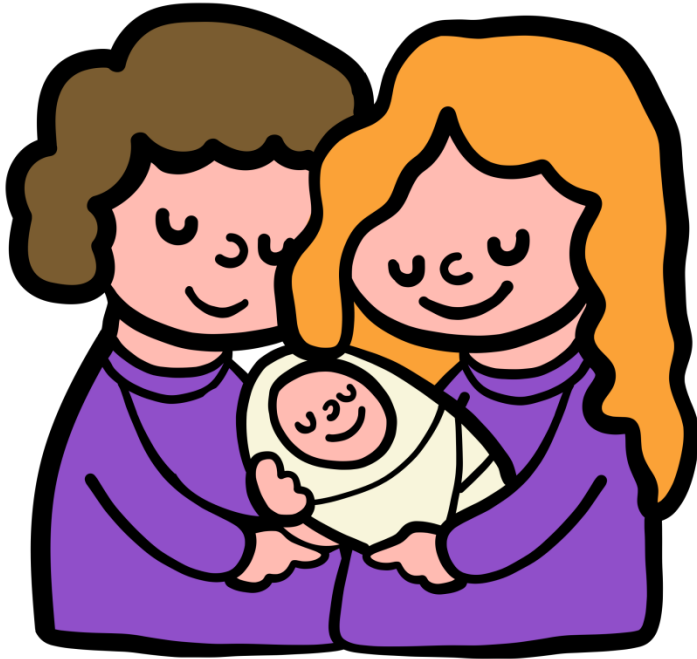
(B)

- hyperphagie, déficit de satiété, obésité
- Anxiété, traits autistiques



- Amélioration de la confiance en soi
- Moins d'anxiété
- Moins de colères

Mars 2020-Mars 2022: OTBB3

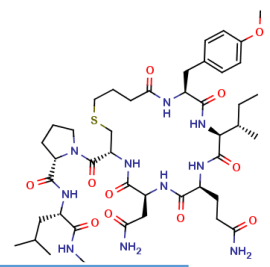


## Traitement par ocytocine des nourrissons présentant un syndrome de Prader-Willi (SPW) :

Effets d'administrations intranasales d'ocytocine sur les troubles de l'oralité et le comportement alimentaire chez des nourrissons âgés de moins de 3 mois vs. placebo (étude de phase III pivot) - OTBB3

**Une étude pivot pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM)**

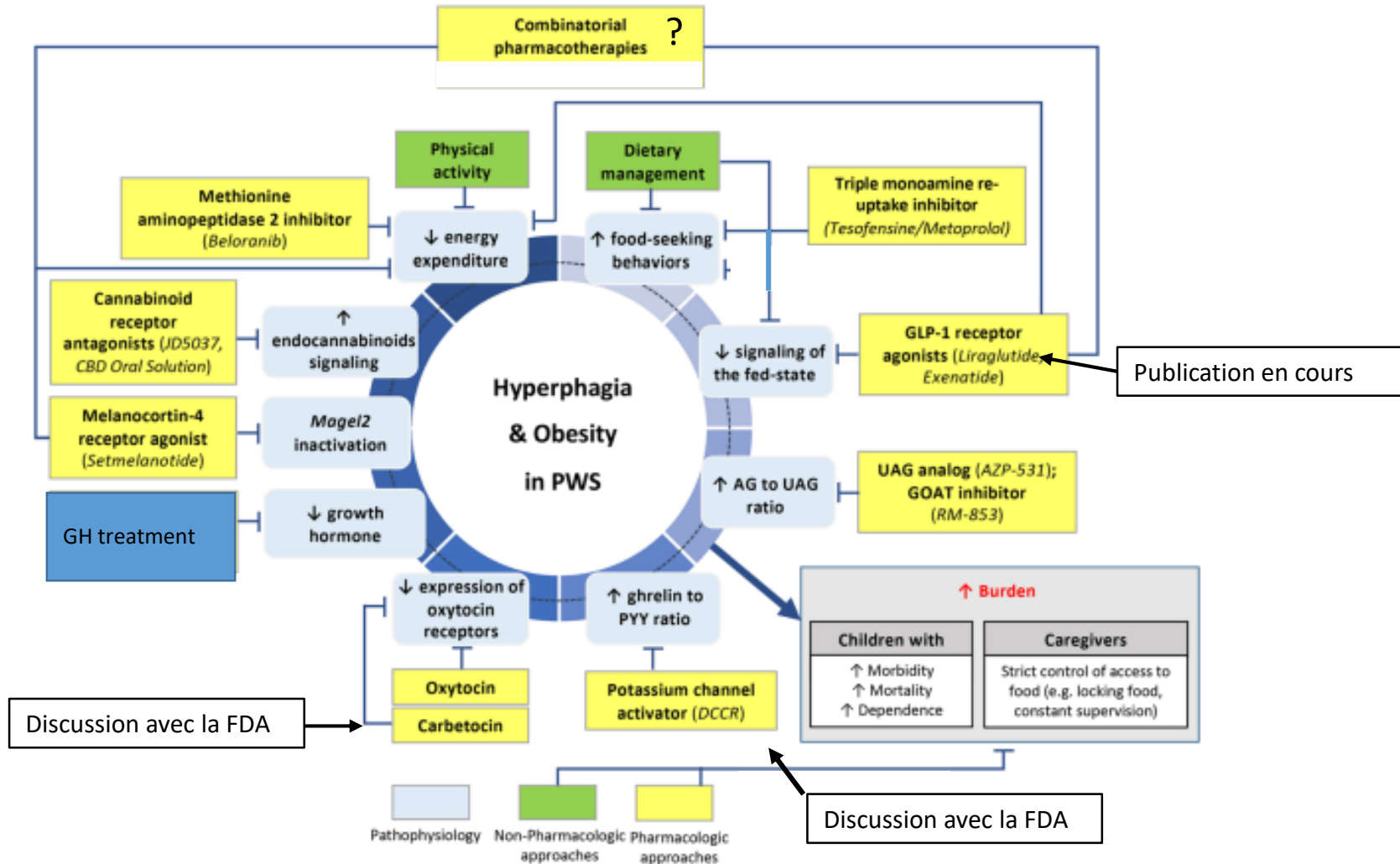
## ETUDES UTILISANT LA CARBETOCIN UN ANALOGUE DE L'OCYTOCINE



Drug Location	Company	Stage	Patients	Primary outcome	Secondary outcomes	Advantages	Limitations
Carbetocin FE 992097 USA	Ferring Pharmaceuticals  <a href="https://doi.org/10.1172/jci.insight.98333">https://doi.org/10.1172/jci.insight.98333</a>	Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled I.n. doses 9.6 mg 3 times daily for 14 days  <b>Completed</b>	37 children 10-18 years Mean age 13.7 years	Change in total hyperphagia score (HQ-CT) <b>Significant</b> ↘	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHI</li> <li>Subscores of HQ-CT</li> <li>Compulsive behaviour</li> </ul>	Oxytocin analogue more specific to oxytocin receptor not binds to AVP receptor	Long term safety and efficacy in PWS population not yet known. 3 times IN daily administration necessary
Carbetocin (oxytocin analog) LV-101  USA	Levo Therapeutics (USA)	Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 56 weeks of open label treatment ongoing  <b>Stop recruiting</b>	130 patients included 7-18 years  Original Estimated Enrollment N=175	The study did not meet its primary and secondary outcome measurements	<ul style="list-style-type: none"> <li>Statistical significance with the <b>low dose</b> of 3.2 mg dose as evaluated by the <b>HQ-CT score</b></li> <li>Consistency in benefit/response with the 3.2 mg dose for <b>clinical global impression of change and anxiety</b> and distress behaviours, as evaluated by the PADQ</li> <li>No statistically significant effect on the Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale</li> <li>Carbetocin was well-tolerated</li> </ul>		

# Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review

Qiming Tan<sup>1</sup> | Camila E. Orso<sup>2</sup> | Edward C. Deehan<sup>2</sup> | Lucila Triador<sup>1</sup> |  
 Catherine J. Field<sup>2</sup> | Hein Min Tun<sup>3</sup> | Joan C. Han<sup>4</sup> | Timo D. Müller<sup>5,6</sup> |  
 Andrea M. Haqq<sup>1,2</sup>





## TOULOUSE :

- Hôpital des enfants : M Tauber  
G Diene, S Çabal Berthoumieu, G Benvegna , P  
Fichaux Bourin, M Glattard, M Valette, C  
Molinas S Faye, J Cortadellas, C Brochado

-Hôpital Rangueil: P Ritz, E Montastier, F  
Labrousse

-Hopital Larrey S Grunenwald

-Infinity INSERM UMR1291 - CNRS  
UMR5051 : JP Salles , J Salles, S Eddiry, S  
Amri

-INSERM unit/USMR : C Arnaud , D Pacoricona

-Imagerie cérébrale : Inserm Tonic : P Payoux , K  
Boulanouar

-Oculométrie: P Barone, J Debladis,

## HENDAYE

Hôpital marin: D Thuilleaux, F Mourre, C  
Merrien , V Laurier, A Alli,

## REMERCIEMENTS



## PARIS

- La Pitié Salpêtrière: C Poitou, M Coupaye,  
Pauline Faucher, Helena Mosbah
- Necker G Pinto

## Tous les centres de compétence

## BORDEAUX

Université V Segalen: V Postal,

LIEGE V Gheneen

ROTTERDAM Erasmus P Delahanty

## Prader-Willi France

Francois et Marie Odile Besnier

Christine Chirossel

Gérard Meresse

Agnes Lasfargues