

Actualités sur les obésités de causes rares

Dans le contexte des obésités de causes rares, des essais thérapeutiques ont été développés ces dernières années auxquels le site constitutif PRADORT de la Pitié-Salpêtrière contribue.

Par exemple, un essai international a testé l'effet de la setmélanotide (Rythm Pharmaceuticals), un puissant agoniste du récepteur MC4 (MC4R) chez des personnes souffrant d'obésité précoce et sévère en lien avec des variants homozygotes de la POMC ou du récepteur de la leptine (LEPR) (Clément K et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020). Au total 21 sujets ont été inclus et cette étude a montré une perte de poids significative puisque 80% des patients POMC et 47% des patients LEPR atteignent une perte de poids supérieure à 10% au bout d'un an. Les scores de faim diminuent respectivement de 27 et 48%. La qualité de vie de ces personnes, très souvent altérée dès le plus jeune âge est améliorée avec ce traitement (Kuhnen P et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Feb 5;17(1):38). Aucun effet indésirable sévère n'est rapporté en lien avec le traitement. En revanche il existe souvent des troubles digestifs (nausées, parfois vomissements) notamment en début de traitement et une pigmentation constante de la peau nécessitant une surveillance sur le long terme.

Une autorisation d'accès précoce a été octroyée le 19 janvier 2022 à la spécialité IMCIVREE (setmélanotide) dans l'indication « traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction bi-allélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit bi-allélique en récepteur de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus ». L'indication du traitement est à discuter en RCP nationale PRADORT (envoyer un mail à centreref.spw@chu-toulouse.fr).

La setmélanotide est actuellement testée aussi dans certaines formes syndromiques d'obésité comme le syndrome de Bardet Biedel pour lequel une demande d'accès précoce vient d'être déposée en France. Fin 2022, plusieurs essais vont démarrer au niveau international chez des sujets ayant une obésité génétique en lien avec les formes hétérozygotes des gènes dits « majeurs » de la voie (LEPR, POMC et PCSK1) et d'autres variants de la voie des mélanocortines (10 gènes environ dont MAGEL2, MPRAP2, SH2B1, SIM1),

L'arrivée de nouvelles thérapeutiques dans ces formes sévères et précoces d'obésité, souligne l'importance de diagnostiquer les patients avec variant de la voie des mélanocortines qui pourraient bénéficier à l'avenir d'un traitement efficace. Pour ceci l'outil *Obsgen* (<http://obsgen.nutriomics.org>) lancé en 2019 est à la disposition des cliniciens pour orienter le diagnostic génétique en fonction des critères cliniques. La nouvelle version d'*Obsgen* prévue à l'été 2022 donnera aussi le lien vers un annuaire national des cliniciens et généticiens impliqués dans le diagnostic de ces formes rares.

La possibilité d'utiliser ces thérapeutiques innovantes justifie d'autant plus une prise en charge globale et multidisciplinaire comme cela est décrit dans le programme national de diagnostic et de soin (PNDS) *Générique Obésités de Causes Rares publié en 2021* (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280217/fr/generique-obesites-de-causes-rares).