



Obésités génétiques: repérage et parcours de soin

Pr Christine Poitou

Centre de Référence Maladies Rares

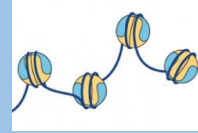
PRADer-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire

Centre Spécialisé de l'Obésité Ile de France Centre



Obésité génétique: de quoi parle-t-on ?

EPIGENETIQUE



ENVIRONNEMENT



GENETIQUE



OBESITE

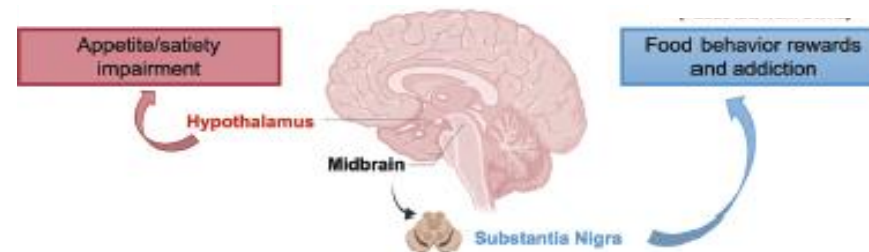
Formes rares = 10%

MC4R= 3%

Formes plus communes=polygénique

>60 gènes/régions rares à fort impact

>1000 loci fréquents à faible effet individuel
la majorité à expression cérébrale=



Les obésités « rares »



Monogéniques

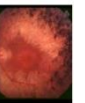
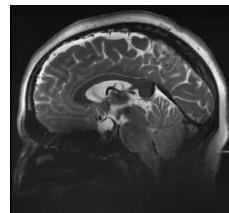
- * Un seul gène
- * Dysfonction voie mélanocortines

Syndromiques

- * Région ou gènes
- * Anomalie développement

Lésionnelles

- * Acquis
- * Lésion de l'hypothalamus



Programme National de Diagnostic et de Soins

- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280217/fr/generique-obesites-de-causes-rares



Toutes nos publications



Sécurité du patient



Organisation des soins



Évaluation des actes professionnels



Actualités



Professionnels > Toutes nos publications > Toutes nos publications par thèmes > **Générique obésités de causes rares**

Date de validation : juillet 2021

Documents : 3

TÉLÉCHARGER LE GUIDE

ÉCOUTER

AJOUTER À MA SÉLECTION



Générique obésités de causes rares

GUIDE MALADIE CHRONIQUE - Mis en ligne le 29 juil. 2021

Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient porteur d'une obésité de cause rare. Il a été élaboré par le centre de référence des Maladies rares PRADORT syndrome de PRADer-Willi et autres obésités rares avec troubles du comportement alimentaire à l'aide d'une méthodologie proposée par la HAS. Il n'a pas fait l'objet d'une validation par la HAS qui n'a pas participé à son élaboration.

Documents

- [Générique obésités de causes rares - Synthèse du PNDS à destination du médecin traitant](#)
- [Générique obésités de causes rares - PNDS](#)
- [Générique obésités de causes rares - Argumentaire](#)

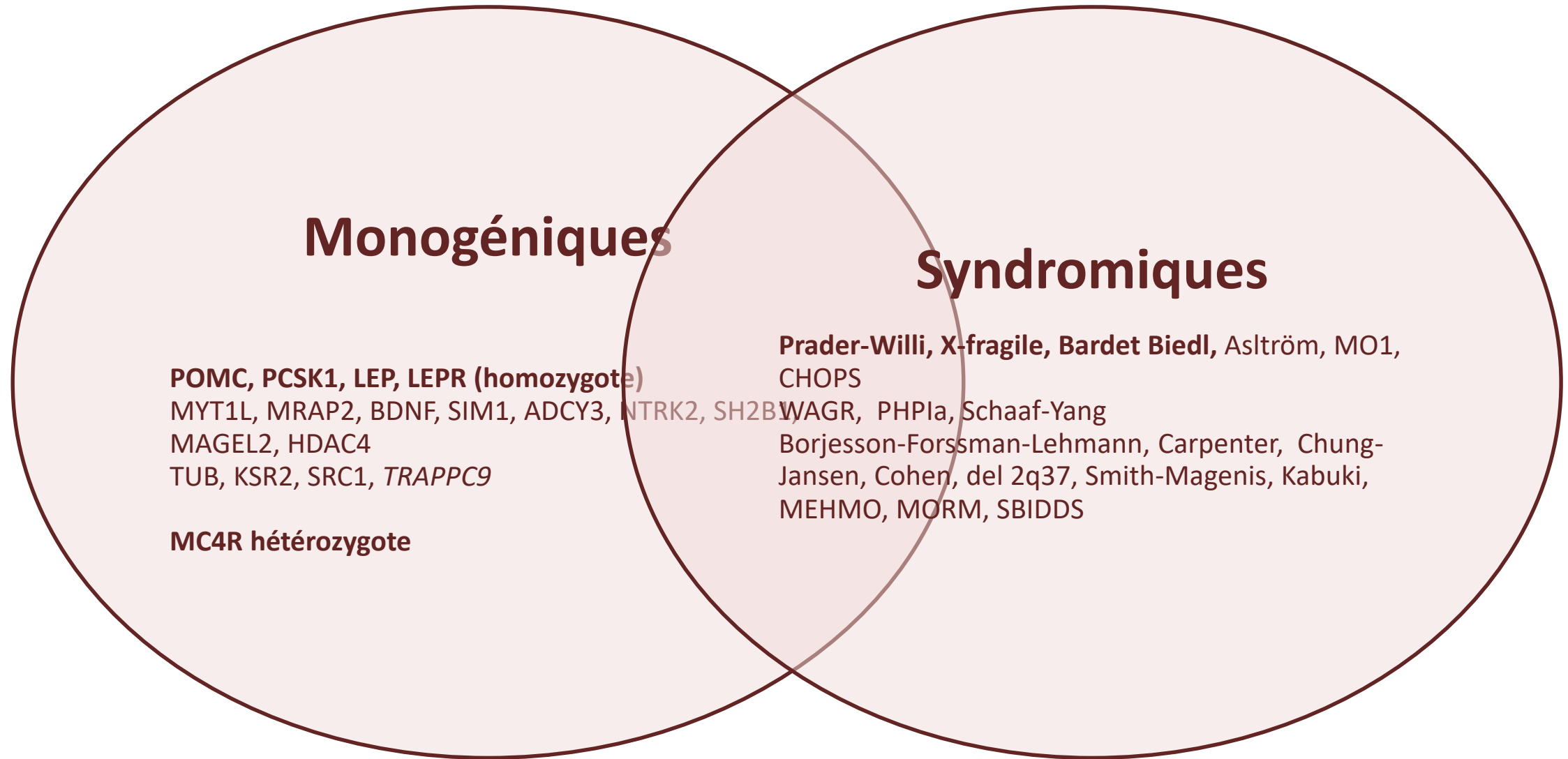


Maladies Rares du Développement Cérébral
et Déficience Intellectuelle

FILIÈRE NATIONALE DE SANTÉ



Les obésités « rares » génétiques



Monogéniques

POMC, PCSK1, LEP, LEPR (homozygote)

MYT1L, MRAP2, BDNF, SIM1, ADCY3, NTRK2, SH2B1

MAGEL2, HDAC4

TUB, KSR2, SRC1, *TRAPPC9*

MC4R hétérozygote

Syndromiques

Prader-Willi, X-fragile, Bardet Biedl, Asltröm, MO1, CHOPS

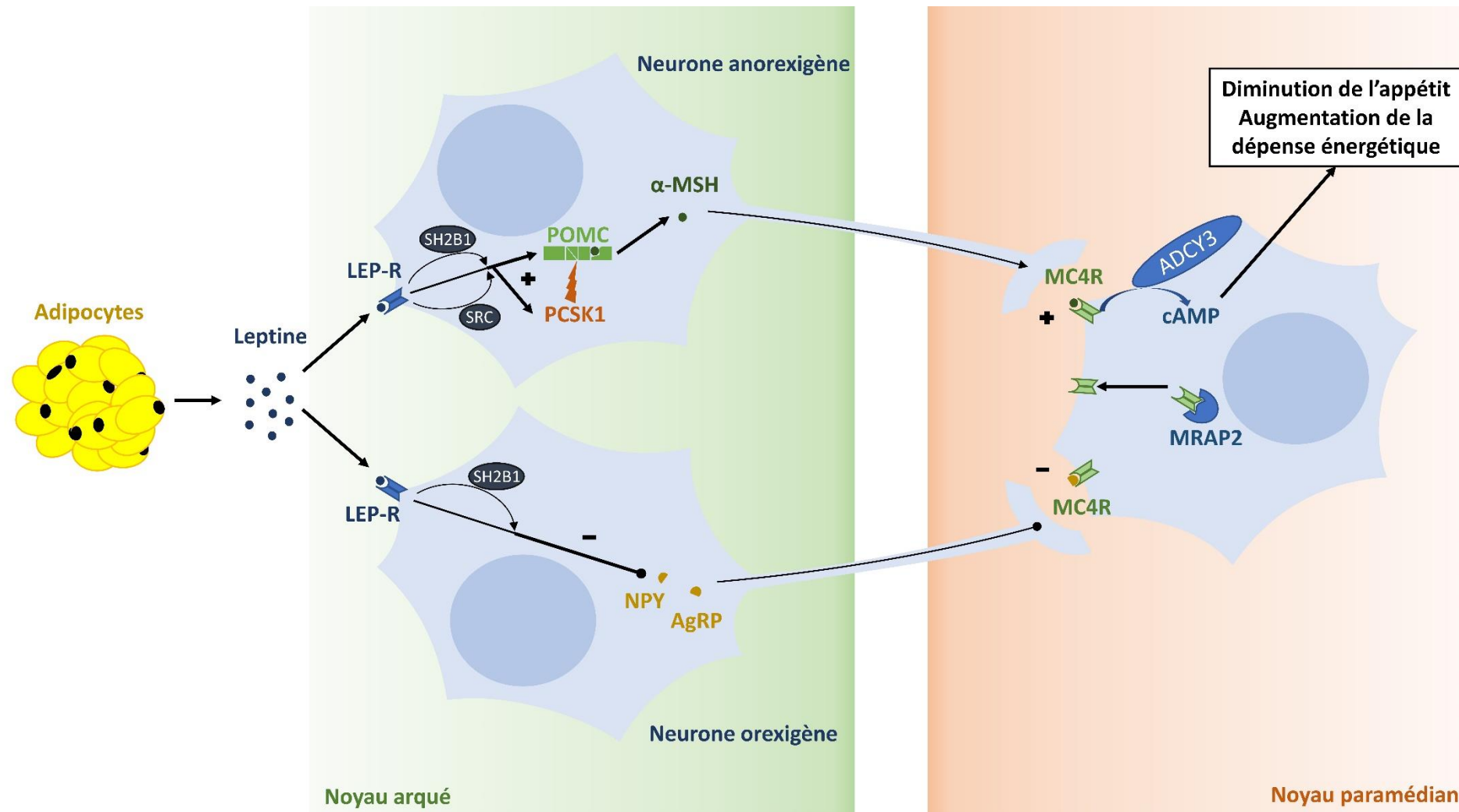
WAGR, PHPIa, Schaaf-Yang

Borjesson-Forsman-Lehmann, Carpenter, Chung-

Jansen, Cohen, del 2q37, Smith-Magenis, Kabuki,

MEHMO, MORM, SBIDDS

Des obésités d'origine hypothalamique



Obésités monogéniques: “anciens” et nouveaux genes

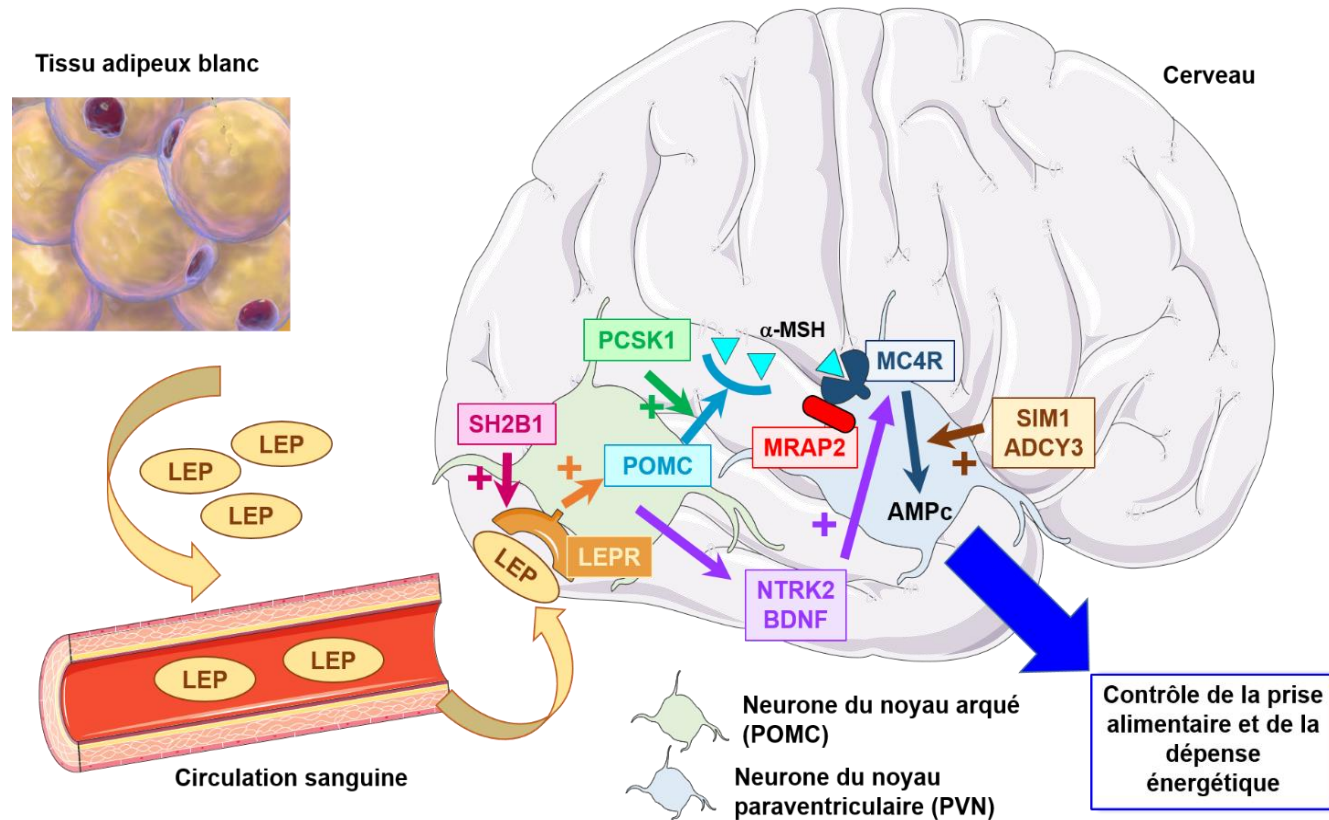
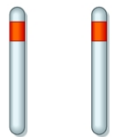
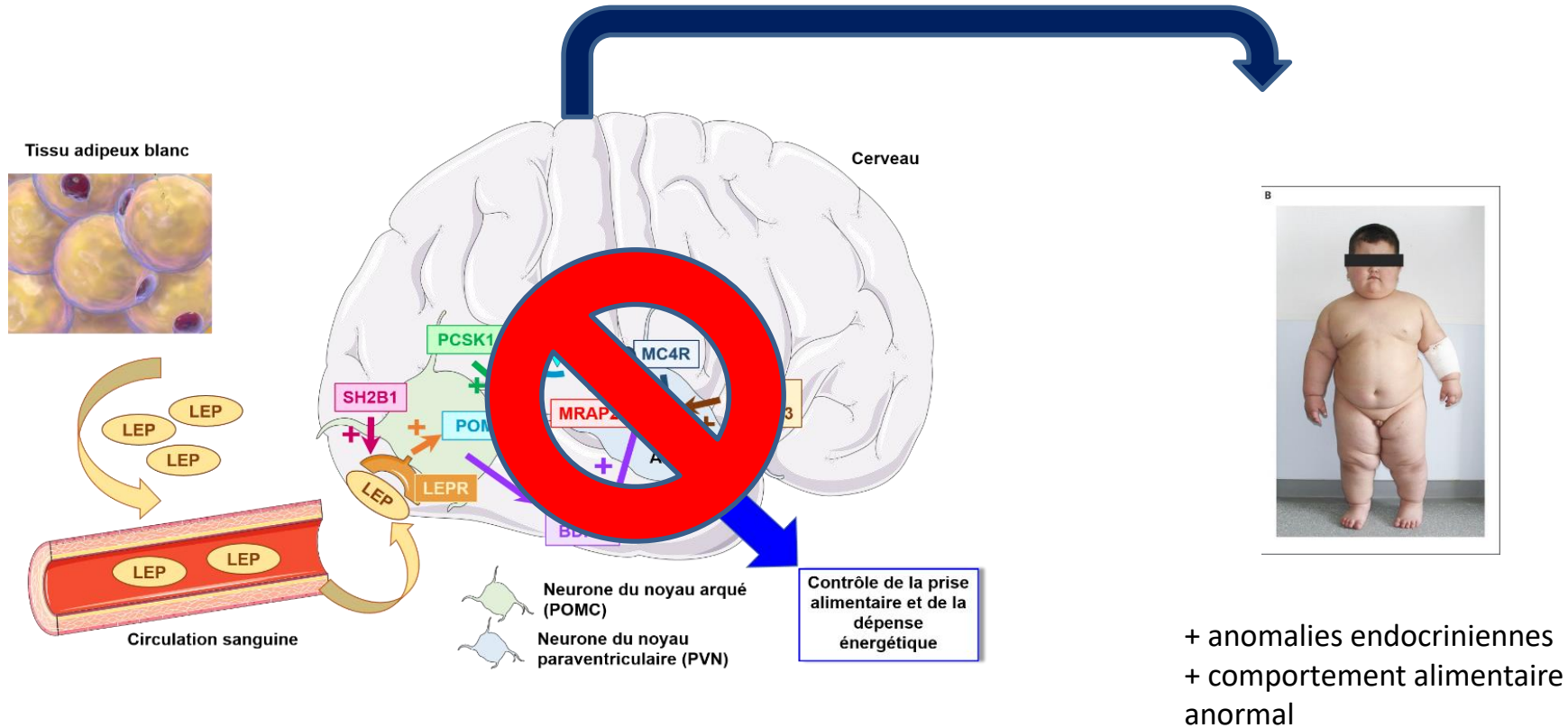


Figure adaptée de Bonnefond et al.

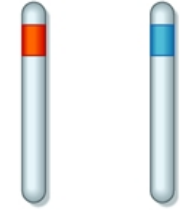
Liste des gènes et syndromes du PNDS: https://docs.google.com/spreadsheets/d/1vQUcZna_vjgVLLtyIDKc1zIVRNvoSPOVITsixUdTWg/edit#gid=0
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/texte_pnds_oberar19072021.pdf

Interruption de la voie leptine/mélanocortines = obésité massive et précoce avec hyperphagie



= Formes homozygotes (bialléliques) sont les plus graves

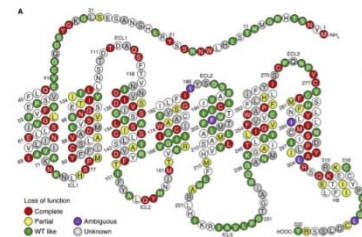
Phénotype des formes hétérozygotes



- **Variants *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *PCSK1* :**
 - Obésité moins précoce que homozygote mais <12 ans
 - Phénotype endocrinien non constant
 - Comportement alimentaire

Ayers et al, JCEM 2018
Courbage S JCEM 2021

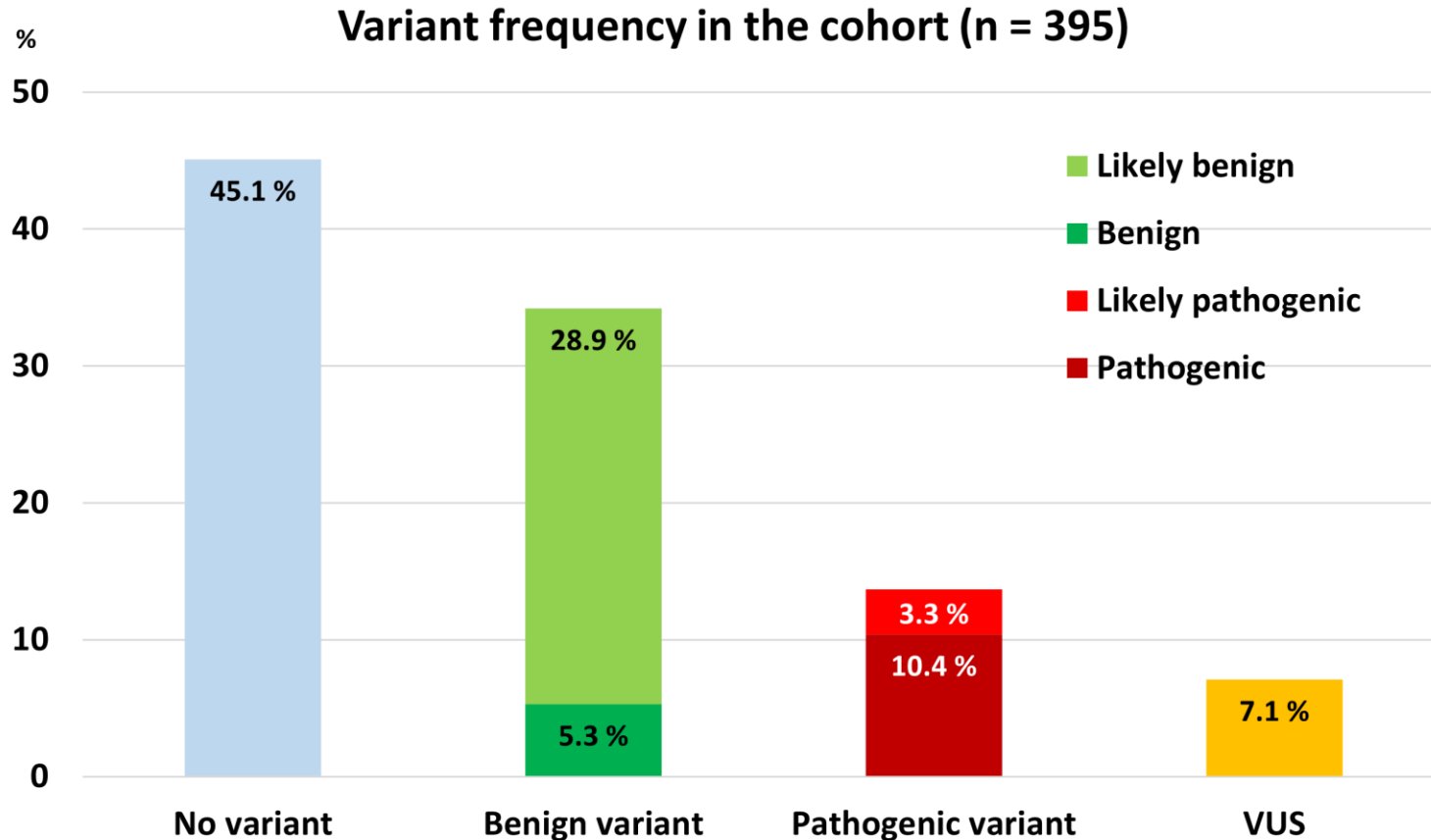
- **Variants *MC4R* :**
 - Fréquence 0.5-6% des obésités sévères
 - Obésité sans anomalie endocrinienne
 - Comportement alimentaire variable
 - Grande taille chez l'enfant
 - Fonctionnalité dépend du variant



Collet et al, Mol Metab 2017

Revue. Kuhn et al Trends in Molecular Medicine 2019

Fréquence des variants sur la voie leptine



NGS incluant 20 gènes:

ADCY3, ARNT2, BDNF, LEP, LEPR, MAGEL2, MC3R, MC4R, MRAP2, NCOA1, NTRK2, PCSK1, POMC, SH2B1, SIM1, ALMS1, CEP19, KSR2, MYT1L or TUB

**55 variants pathogènes (13,9%)
Tous porteurs hétérozygotes**

VUS = Variant de signification indéterminée

Les obésités syndromiques les plus fréquentes

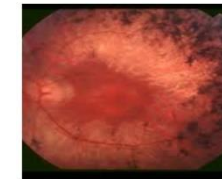
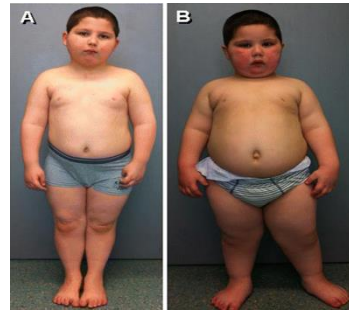
- Pathologies liées à l’empreinte parentale

- Sd de Prader-Willi
- Ostéodystrophie d’Albright



- Ciliopathies

- Sd de Bardet-Biedl
- Sd d’Alström
- Sd de Carpenter
-



- Anomalie de glycosylation

- Sd de Cohen

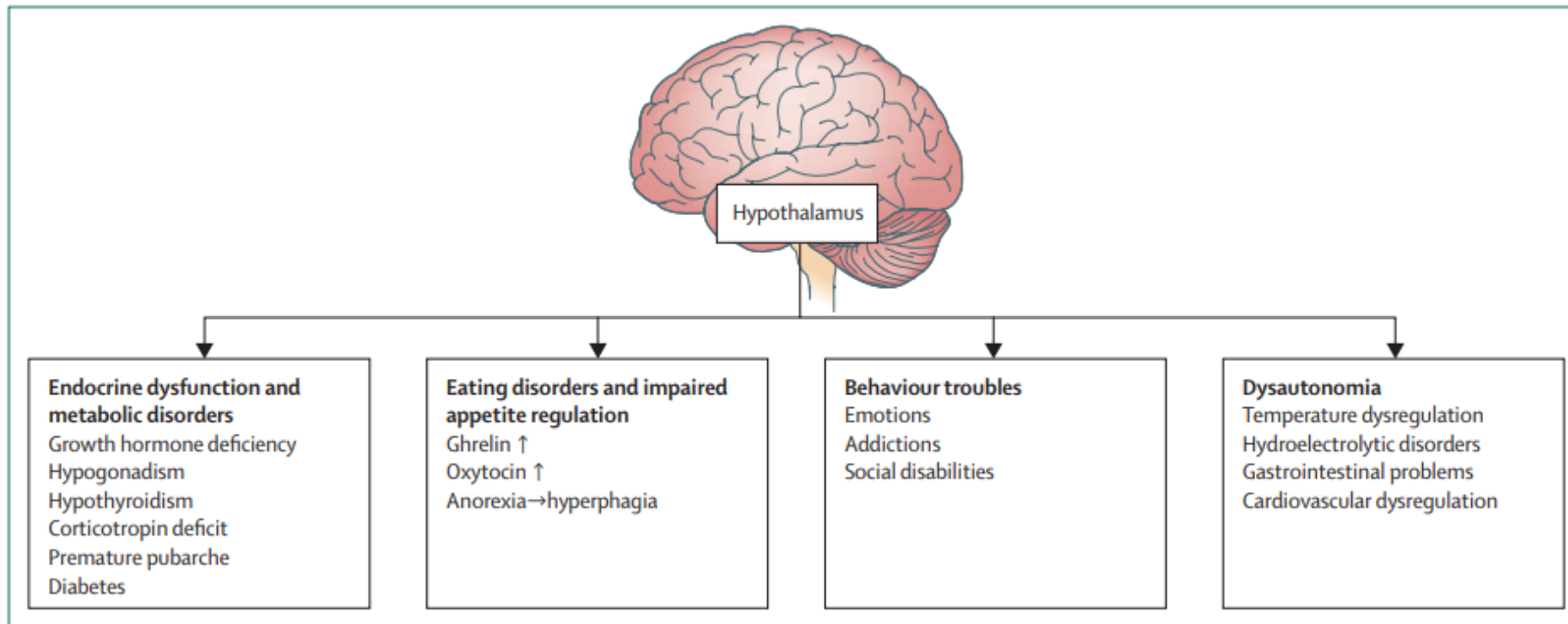


- Autres

- Sd WAGRO; Sd Smith-Magenis
- Sd de Borjeson-Forssman-Lehmann
- Sd de l’X fragile
- Disomie uniparentale du chromosome 14; Sd MOMO

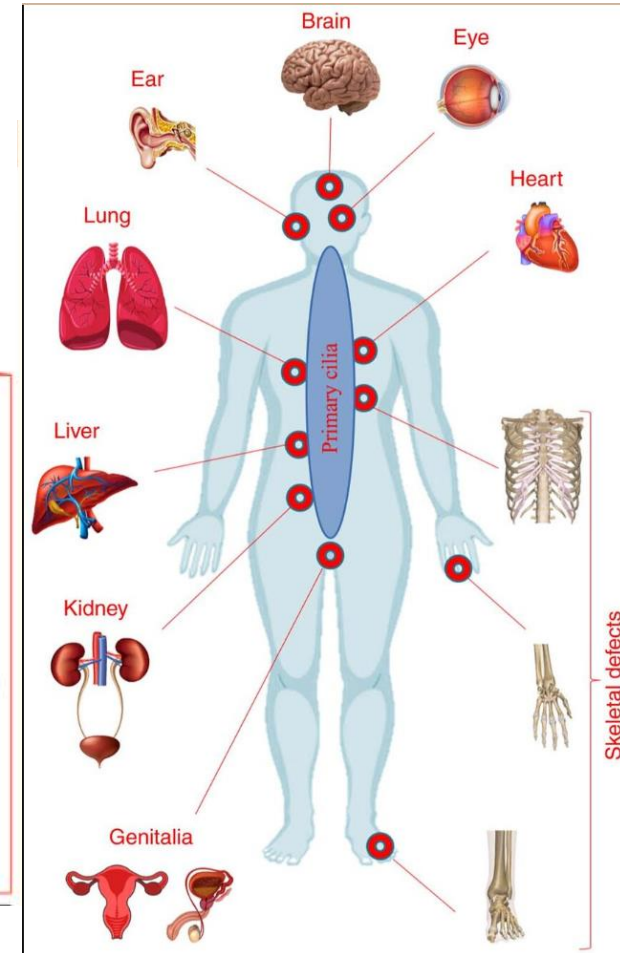
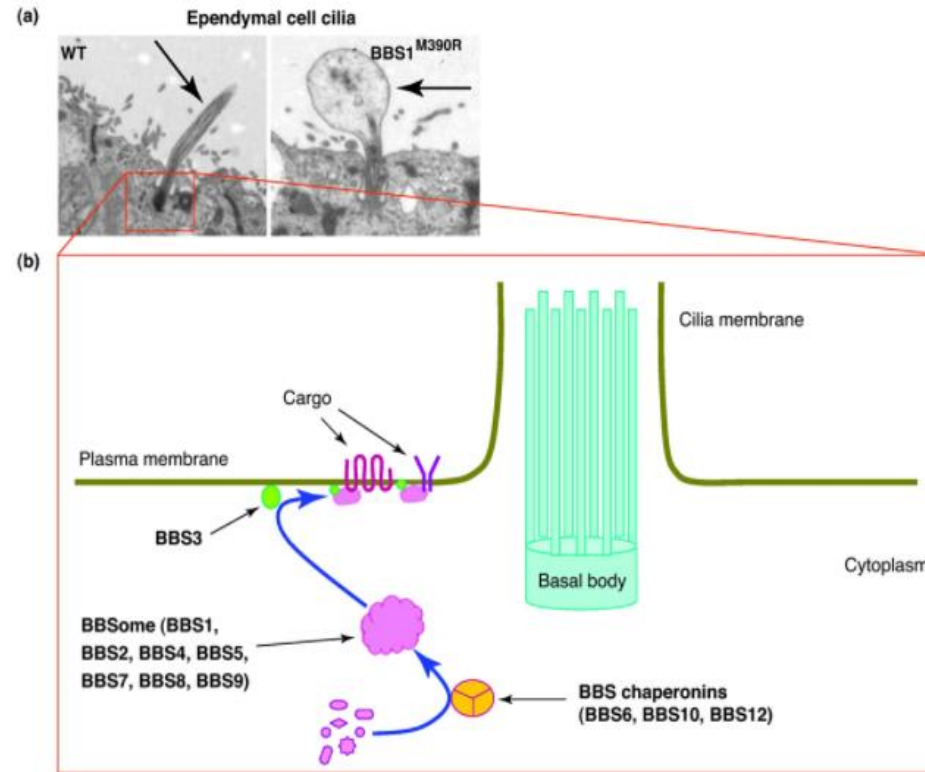
Le syndrome de Prader-Willi: une pathologie de l'hypothalamus

Prévalence 1/20000 à 1/25000



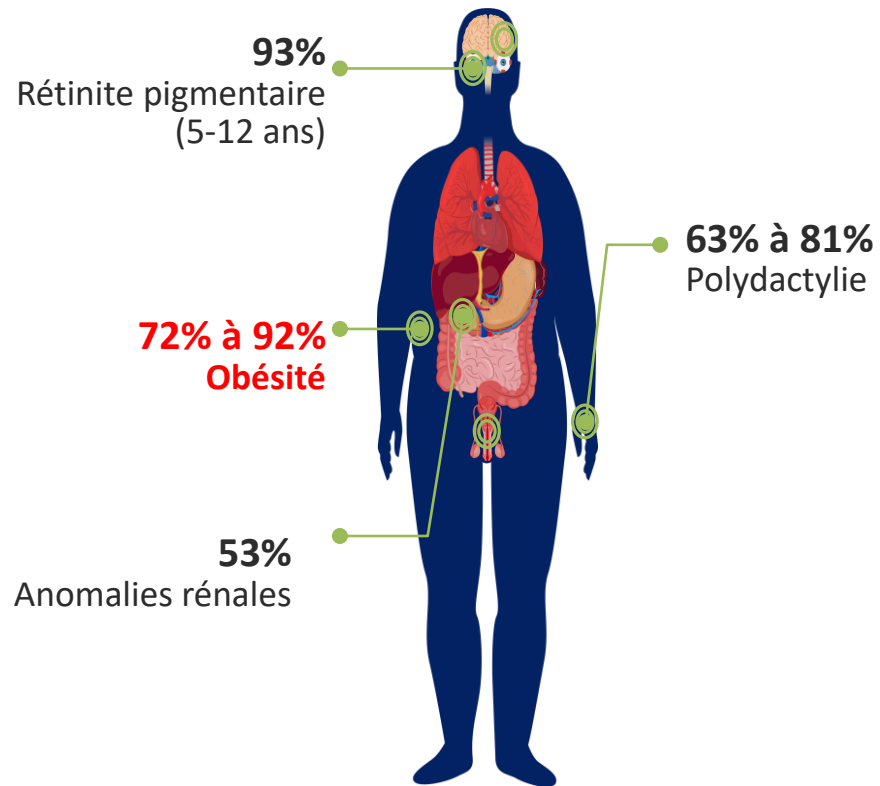
Le syndrome de Bardet-Biedl: une ciliopathie

- Transmission Autosomique récessive (consanguinité)
- Prévalence 1/125 000 à 1/160 000 (Europe/US)
- Au moins 26 gènes impliqués, qui participent à la fonction du cil primaire *BBS1-26*
- En Europe, *BBS1* et *BBS10* (40-50%)
- Ces protéines BBS interviennent dans le transport des récepteurs notamment, vers la membrane ciliaire

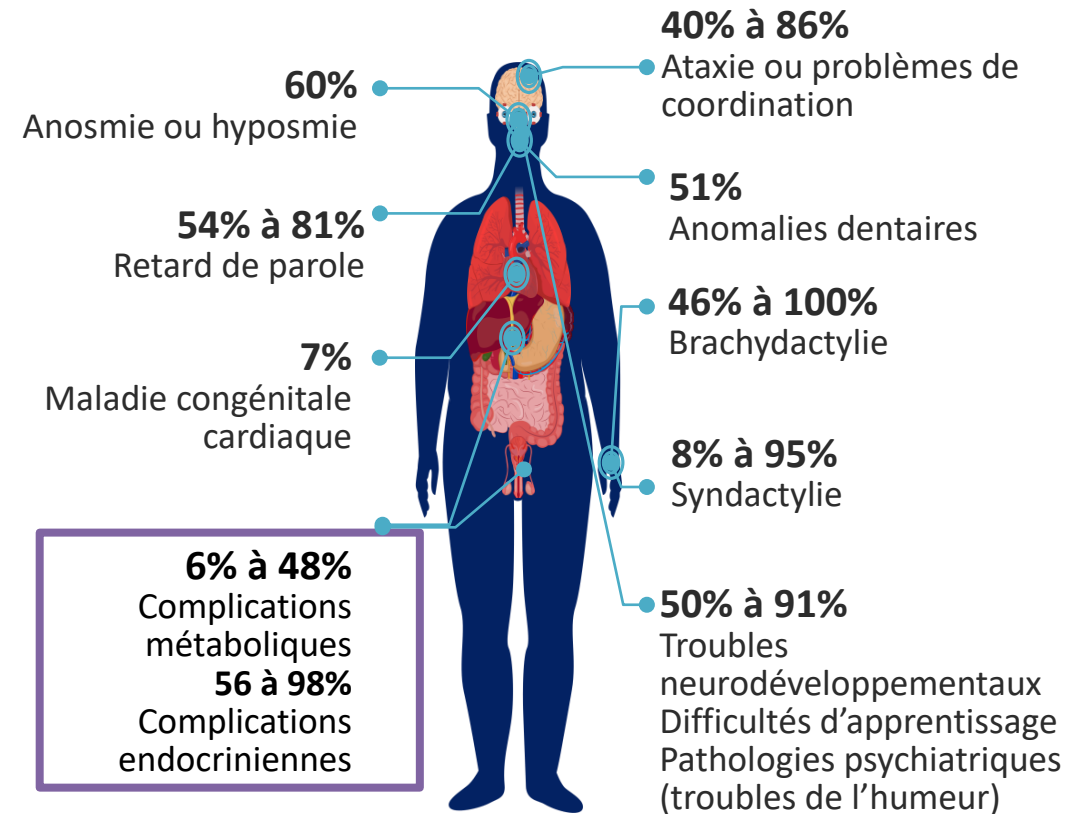


Syndrome de Bardet-Biedl : sémiologie

• Manifestations cliniques primaires

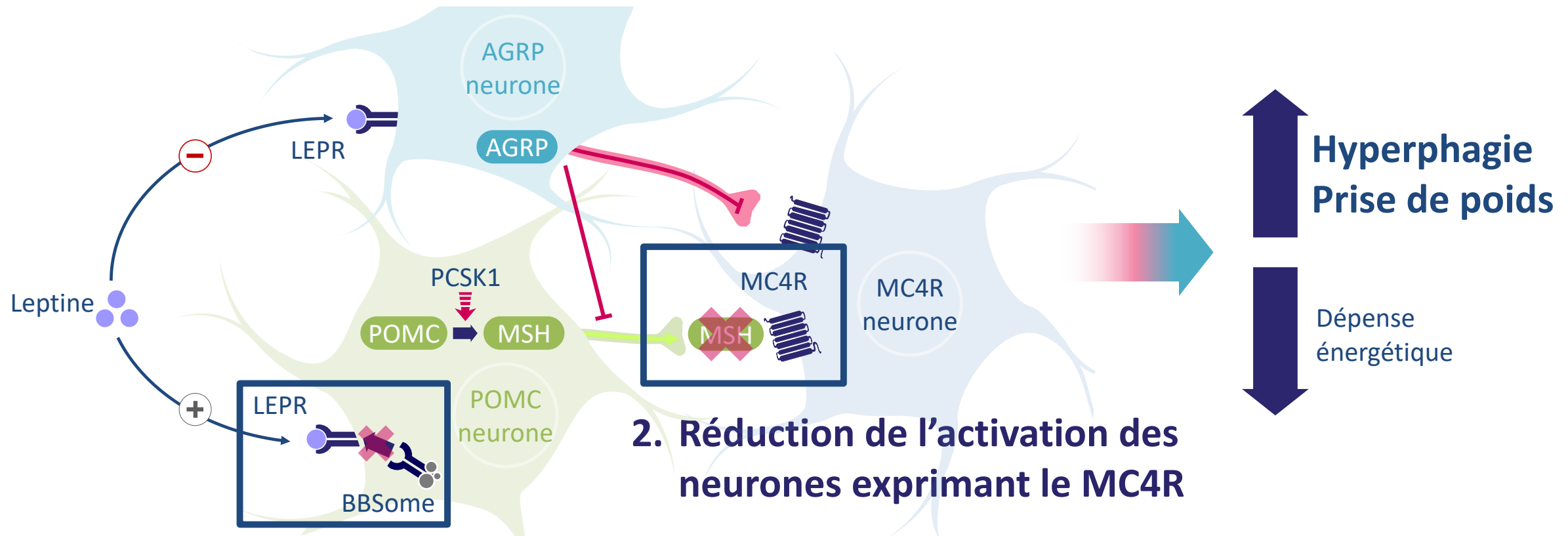


• Manifestations cliniques secondaires



Le diagnostic peut se faire à n'importe quel âge

Syndrome de Bardet-Biedl et dysfonction hypothalamique



1. Perturbation du trafic de LEPR médié par le BBSome

2. Réduction de l'activation des neurones exprimant le MC4R

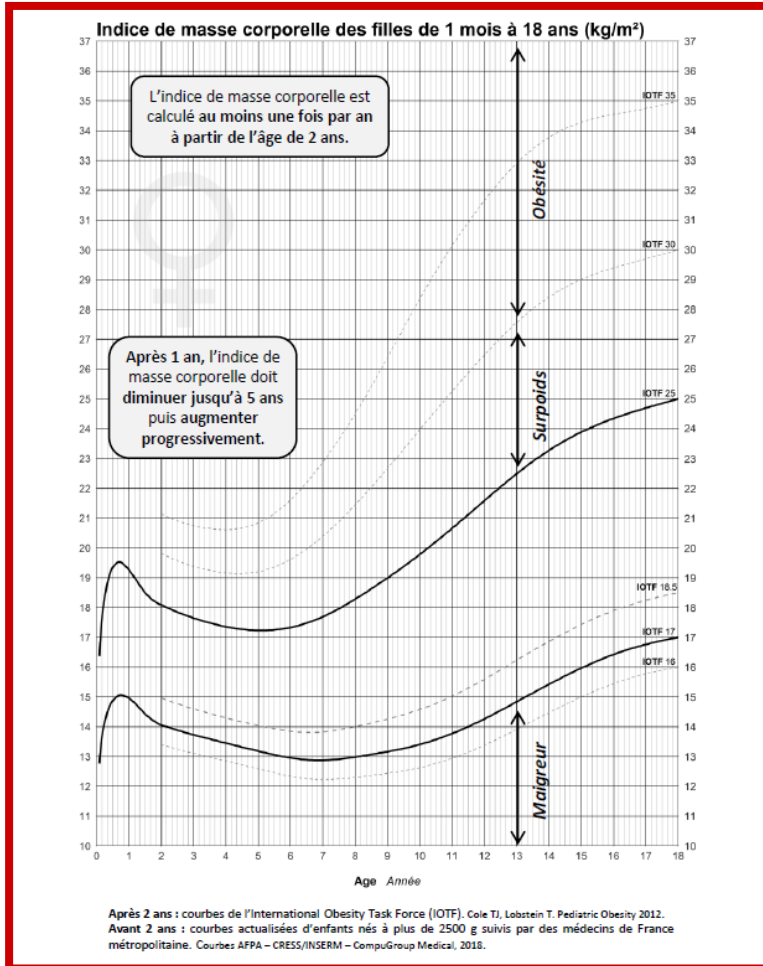
Guo DF, Rahmouni K. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(7):286-293.
Seo S, et al. *Hum Mol Genet.* 2009;18(7):1323-1331.
Yazdi FT, et al. *PeerJ.* 2015;3:e856.
Wang L, et al. *J Clin Invest.* 2021;131(8):146287.

Quand doit-on se poser la question d'une origine génétique?

Un diagnostic génétique doit se discuter devant une **obésité dite complexe**

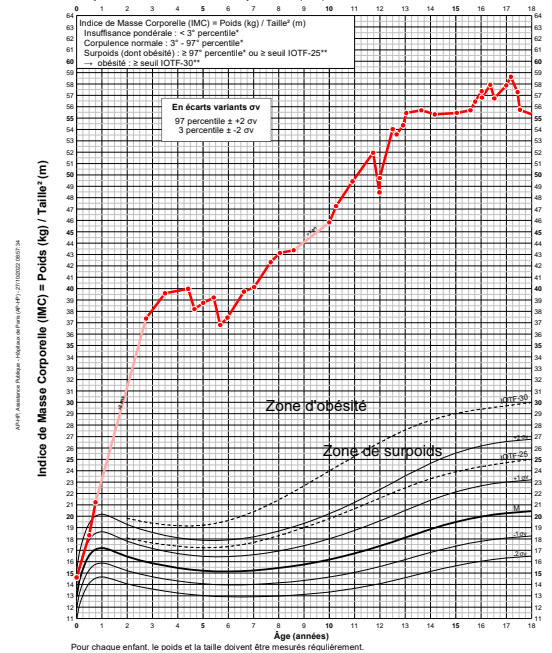
- Précoce
- Sévère
- Réfractaire aux prises en soin sur le mode de vie
- Avec **altération du comportement alimentaire apparue tôt dans la vie**
- Plus ou moins associée à des anomalies développementales (formes syndromiques)

Comment repérer une obésité précoce?



* A noter

- Age où IMC > IOTF25 (\Leftrightarrow 97^{ème} percentile) = SURPOIDS
- Age où IMC > IOTF30 = OBESITE
- Age du rebond
- Sévérité de l'IMC



- Fille de 19 ans
- IMC max 59
- Obésité Dès l'âge de 1 an
- Pas de rebond d'adiposité

= passage de l'IMC au-dessus du seuil IOTF-30 avant l'âge de 6 ans, souvent sévère (Zscore de l'IMC supérieur à + 3DS) avec une résistance à la prise en charge médicale habituelle.

De quoi ai-je besoin en pratique ?

- **The best!**



Ou CR médicaux avec poids/taille à différents âges

**Courbes déjà tracées dans le carnet de santé sinon:
Noter poids/taille/IMC sur des courbes standardisées:**

- Données transverses dans orbis
- <https://afpa.org/outil/courbes-de-croissance-filles-francaises/>
- <https://afpa.org/outil/courbes-de-croissance-garcons-francais/>

= Permet de donner précisément l'âge de début d'obésité

- **Questions au patient ou entourage ou photos d'enfance**

-Votre corpulence était elle différente des autres enfants?

-Avez vous des moqueries à cause de votre poids?

- ✓ A l'entrée en maternelle (vers 3 ans) ?
- ✓ Arrivée au CP (vers 6 ans) ?
- ✓ A l'arrivée au collège (10-11 ans)?
- ✓ En fin de collège/début du lycée (15-16 ans)
- ✓ = cela permet de donner un début (< 2 ans, <6 ans, <12 ans etc..)

Quelques repères utiles...

En fonction de l'âge de début, une origine génétique rare

- Est **très probable** si < 2 ans
- Doit être évoquée si < 6 ans
- Est **peu probable** si > 12 ans
- Entre 6 et 12 ans, l'origine génétique de l'obésité sera d'autant plus probable qu'il existe d'autres signes associés

Quels éléments cliniques rechercher?

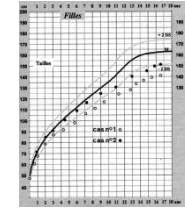
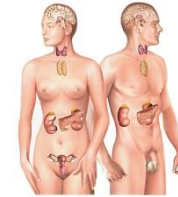
Troubles du comportement
alimentaire précoces



**Obésité précoce
(avant puberté)**

+

Déficits endocriniens:
petite taille, anomalies puberté,
hypogonadisme



Comportement alimentaire et obésités génétiques

Cortex inhibé

=

absence de self-contrôle



Système de récompense

activé

=

addiction

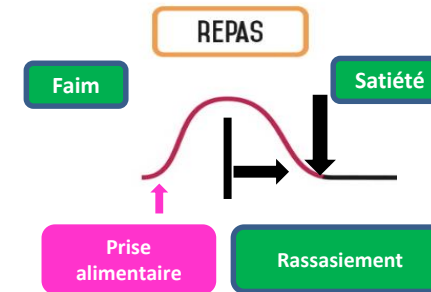
ghréline
ocytocine
dopamine

...

Hypothalamus altéré

=

*dé-régulation
prise alimentaire (faim/satiété)*



Faim intense et absence de satiété

Recherche de nourriture

Stratagèmes:

vols/chapardages/stockage/négociation

Préoccupation alimentaire

Obsession alimentaire

Impulsivité

Contrôle volontaire alimentaire impossible

Comment évaluer le comportement alimentaire?

Score de faim

Entretien
diététique sur les
troubles actuels
et passés

Questionnaires
validés

SCORE DE FAIM

Veillez encrer un chiffre pour chaque question :

1. Au cours des dernières 24 heures, en moyenne, dans quelle mesure vous êtes-vous senti(e) affamé(e) ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 **10**
Pas du tout affamé(e) Aussi affamé(e) que possible

2. Au cours des dernières 24 heures, dans quelle mesure êtes-vous senti(e) affamé(e) quand vous avez eu le plus faim ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 **10**
Pas du tout affamé(e) Aussi affamé(e) que possible

3. Au cours des dernières 24 heures, dans quelle mesure vous êtes-vous senti(e) affamé(e) quand vous avez eu le moins faim ?

0 1 2 3 4 5 6 **7** 8 9 10
Pas du tout affamé(e) Aussi affamé(e) que possible

4. Ce matin, quand vous vous êtes réveillé(e) en début de journée, dans quelle mesure vous êtes-vous senti(e) affamé(e) ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 **10**
Pas du tout affamé(e) Aussi affamé(e) que possible

- Dépassement du seuil de rassasiement?
- Etat de satiété court ?
- Obsession et préoccupation alimentaires interférant avec les activités quotidiennes (personne envahie)?
- Impulsivité alimentaire voire perte de contrôle?
- Accès ou crises d'hyperphagie?

Binge Eating Scale
Food Craving

= attention à bien questionner sur les troubles précoces dans l'enfance (entourage si possible)

Comment évaluer le comportement alimentaire quand il existe des difficultés de compréhension?

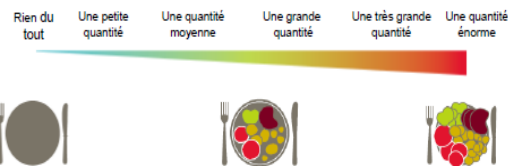
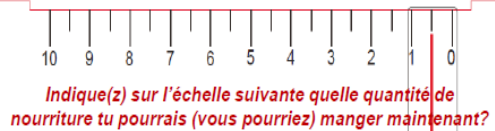


Score de faim adapté

Questions à l'entourage

Questionnaire d'hyperphagie de DYKENS pour entourage

ECHELLE D'EVALUATION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE



	0 Pas du tout d'accord	1 Plutôt pas d'accord	2 Ni d'accord, ni pas d'accord	3 Plutôt d'accord	4 Tout à fait d'accord
1. Votre enfant mange de façon excessive (vu son âge) ⇒ depuis quand son appétit est-il augmenté ?					
2. Il est excessivement préoccupé par la nourriture					
3. Il réclame des quantités importantes lorsqu'on le sert					
4. Il met trop de nourriture à la bouche à la fois					
5. Il compare le contenu de son assiette à celui des autres					
6. Il finit son assiette intégralement en systématique					
7. Il a tendance à vouloir finir l'assiette des autres					
8. Il a faim à peine sorti de table					
9. Il mange entre les repas					
10. Il mange en cachette					
11. Il a tendance à se faire des réserves de nourriture ou charpate régulièrement des aliments					
12. Il mange des choses inhabituelles ou aliments impropres à la consommation. Description :					
13. L'accès à la nourriture est-il contrôlé ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Méthodes : <input type="checkbox"/> ne pas laisser traîner à vue <input type="checkbox"/> fermer le frigo à clef <input type="checkbox"/> enfermer dans les placards <input type="checkbox"/> autre					

- 14. Moment de la journée où il a le plus faim :
 matin midi goûter soir pas de différence observée

- 15. Commentaire libre sur le comportement du patient :

- 11 items + 2 questions additionnelles
- Échelle de cinq points cotée de 1 à 5
- 3 sous scores : **Behaviour, Drive, Severity**

Score total (11-55)
score >16= hyperphagie sévère

➤ **Behaviour = obtenir de la nourriture** (négocier, demander, rechercher)

Ex: A quelle fréquence votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez se relève-t-il la nuit pour chercher de la nourriture ?

➤ **Drive Intensité des émotions** liées à la nourriture/**Obsession alimentaire**

Ex: Quel est le degré de contrariété de votre enfant ou de l'adulte que vous accompagnez lorsque vous lui refusez la nourriture qu'il désire ?

➤ **Severity Gravité des pensées et des activités** liées à l'alimentation, qui interfèrent avec les activités normales

Ex: En-dehors des horaires normaux de repas, combien de temps votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez passe-t-il à parler de nourriture ou à être impliqué dans des comportements liés à la nourriture ?

Quels déficits endocriniens?



GeneReviews©1993-2020 University of Washington



	Obésités MONOGENIQUES	Obésités SYNDROMIQUES
Insuffisance gonadotrope	LEPR, LEP, +/- POMC	Sd Prader Willi, Sd Bardet Biedl
Insuffisance somatotrope	LEPR, +/- POMC	Sd Prader-Willi
Insuffisance corticotrope	PCSK1, POMC	Sd Prader-Willi (rare)
Insuffisance thyroïdienne	LEPR, LEP, +/- POMC	Sd Prader-Willi
Diabète insipide central	PCSK1	
autres	PCSK1: Diarrhées néo-natales, malaises hypoglycémiques postprandiaux	Albright: hypothyroïdie + hypocalcémie par hypoparathyroïdie la Xfra: macro-orchidie post-pubertaire MO1 Sd: défaut de spermatogénèse

Quels éléments cliniques rechercher?

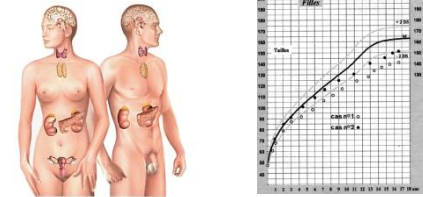
Troubles du comportement alimentaire précoces



**Obésité précoce
(avant puberté)**

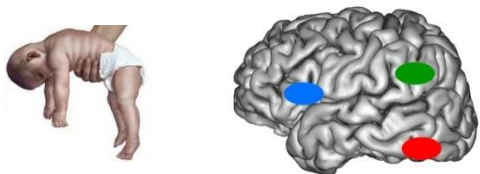
+

Déficits endocriniens:
petite taille, anomalies puberté,
hypogonadisme



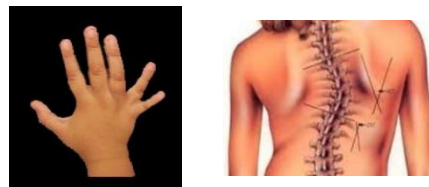
Anomalies développementales

Trouble du neuro-développement

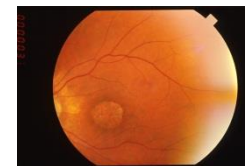


Hypotonie néonatale, déficience intellectuelle, autisme, TDAH

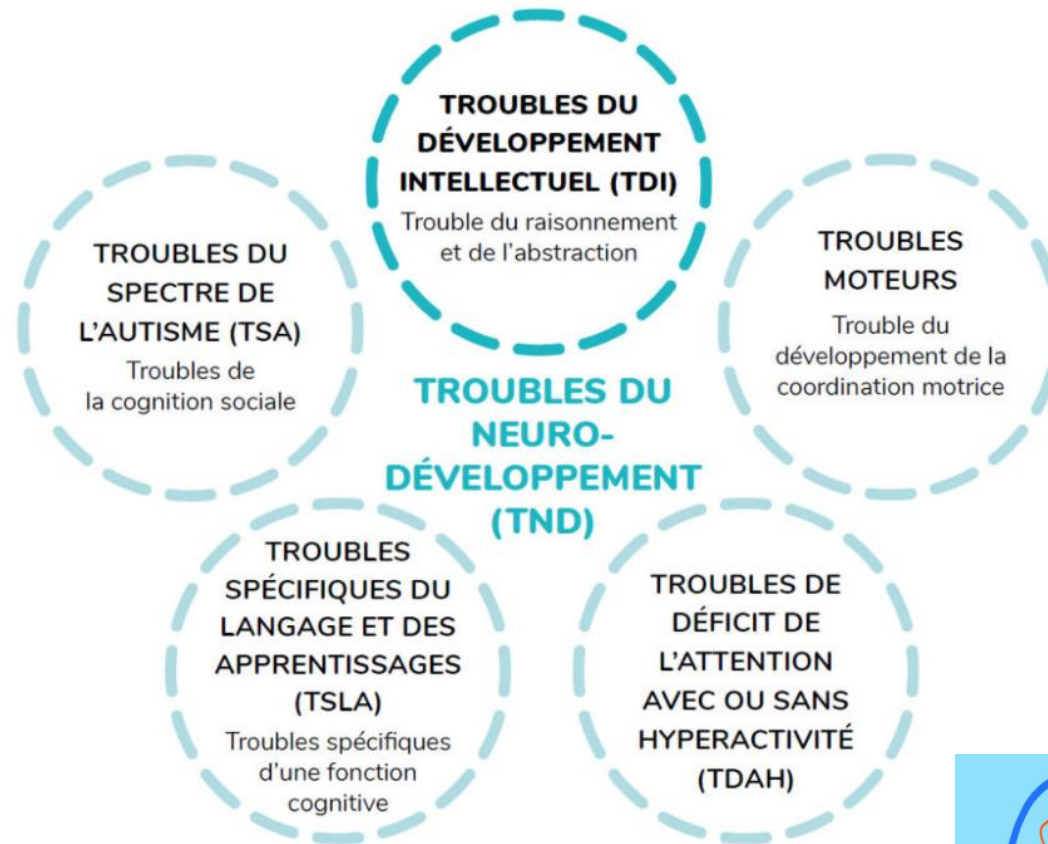
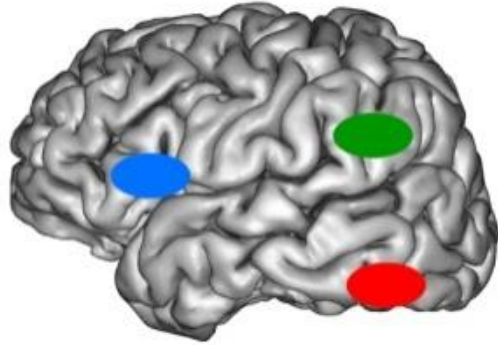
Syndrome malformatif



Anomalies neurosensorielles



Un trouble du neuro-développement c'est quoi?



Comment dépister une anomalie développementale?

Regarder le carnet de santé +++ et questionner l'entourage

Période néonatale

- Hypotonie néo natale, troubles de la succion, nécessité d'une nutrition entérale
- Paramètres de naissance : poids taille et périmètre crânien (RCIU ? Macrocéphalie ?)

Grandes acquisitions de l'enfance

- Ages acquisition marche, langage, propreté
- Difficultés d'apprentissage (école, collège, classes spécialisées niveau scolaire atteint, besoin AVS,) à comparer = **comparaison à CSP/QI de l'entourage (profession des parents)**
- Troubles du comportement ou des interactions sociales notamment en collectivité (agressivité, intolérance à la frustration, impulsivité, troubles interaction)
- Troubles sensorielles (problème de vision? Surdité?)

Age adulte

- Autonomie dans les actes de la vie quotidienne, accompagnement par structure médico-sociale, ...
- Protection juridique
- Particularités morphologiques (visage, extrémités, scoliose, malformations).
- Ya t-il eu des évènements traumatiques de l'enfance (diagnostic différentiel). Score ACE utile (passation par psychologue) <https://www.ifemdr.fr/wp-content/uploads/2018/12/questionnaire-sur-les-experiences-traumatiques-de-lenfance.pdf?x92995>

Un outil web pour les cliniciens pour aider au diagnostic

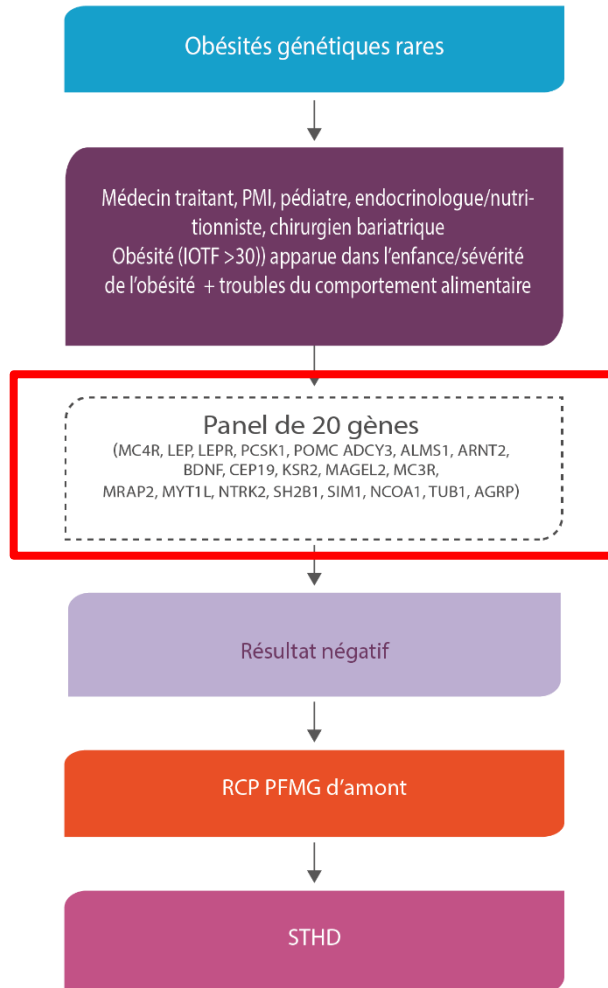
« ObsGEN en quelques mots »

Lancé en mars 2019, ObsGEN (<http://obs-gen.nutriomics.org>) c'est l'outil informatique en ligne d'aide au diagnostic génétique des obésités sévères et complexes. A partir de l'observation clinique, il permet d'orienter vers une cause génétique probable et d'aider à la prescription de tests génétiques.



<https://defiscience.fr/toutes-les-actualites/podcast-comment-diagnostiquer-lobesite-genetique/>

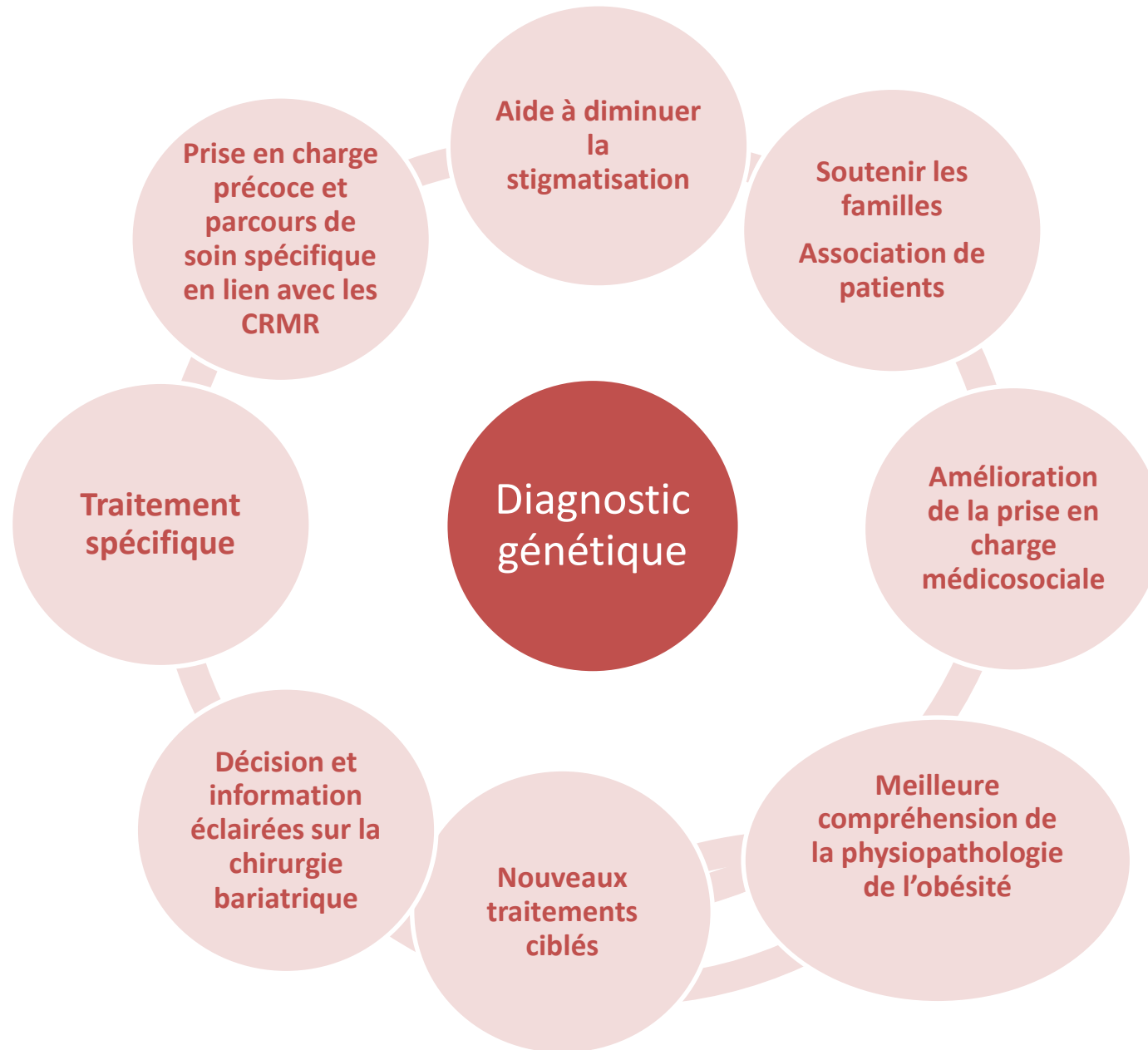
Quelle stratégie de séquençage génétique?



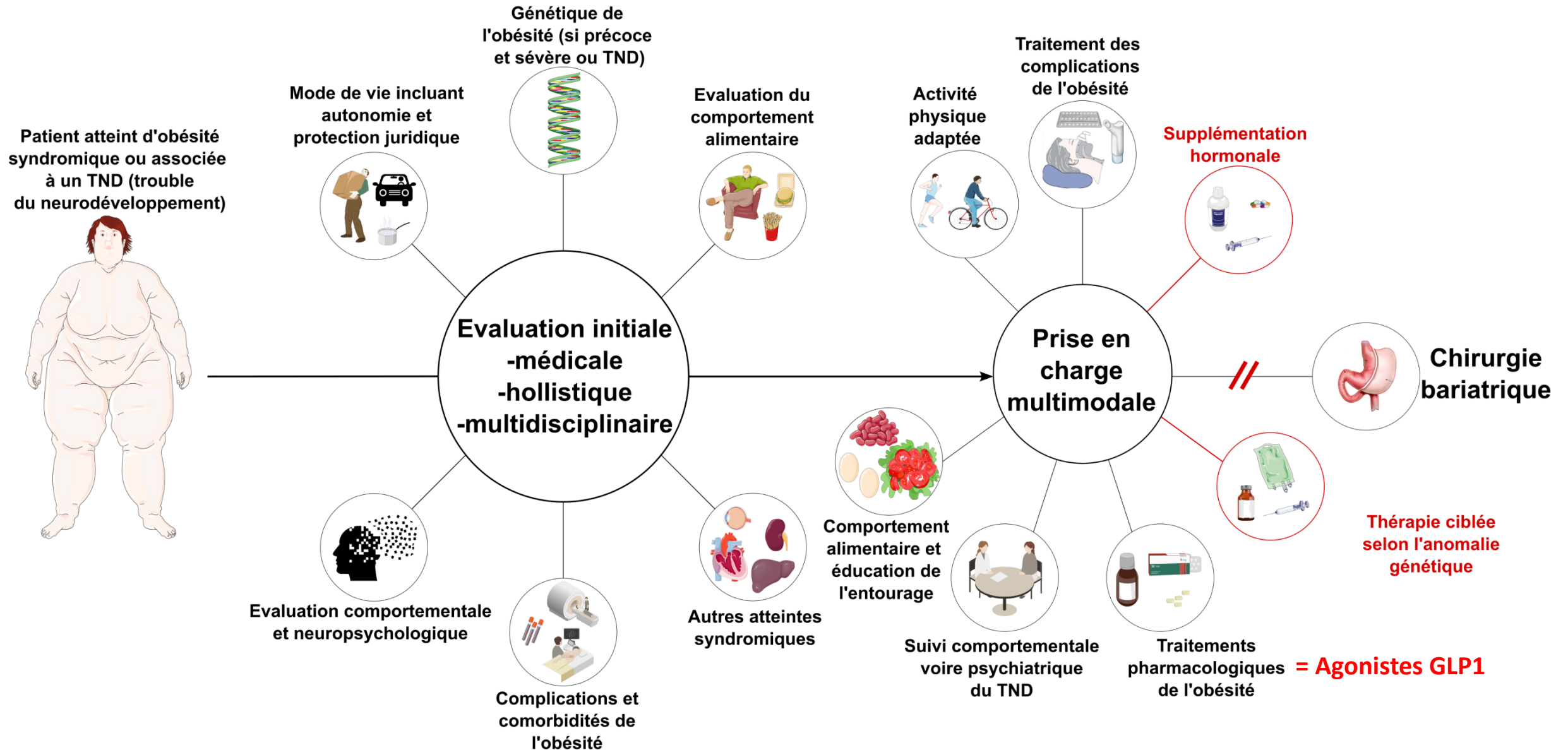
CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

- Antécédents familiaux pertinents
 - > Parents : Consanguinité : oui/non/inconnue/suspectée ; tailles respectives
 - > **Arbre généalogique** (Recherche d'autres cas d'obésité / Recherche du mode de transmission éventuel)
- **Courbe d'IMC ET de taille depuis la naissance**
- Périmètre crânien : recherche microcéphalie ou macrocéphalie
- Recherche troubles du comportement alimentaire impulsif et/ou compulsif
- Recherche symptômes associés : Dysmorphie, Petite taille, Troubles sensoriels , autres.....
- Bilan biologique et endocrinien complémentaire : bilan phosphocalcique, fonction rénale, bilan hormonal (T4, TSH, PTH, LH, FSH, Testostérone/Estradiol, AMH, Inhibine B ; IGF1, IGFBP3 ; Prolactine, Leptine)
- Accès aux prélèvements des parents

Pourquoi diagnostiquer une obésité génétique?



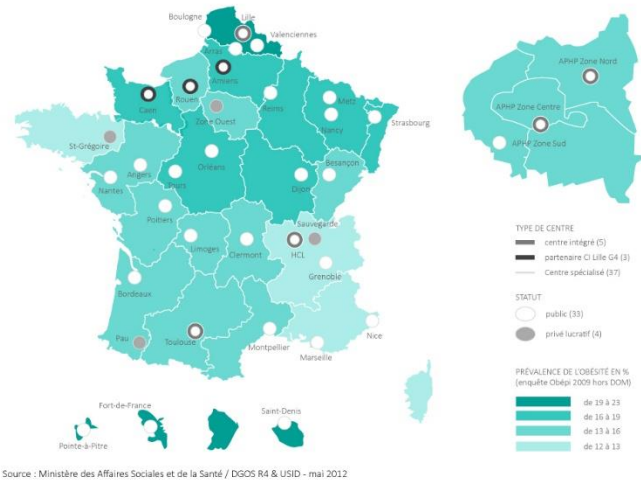
Une prise en soin holistique



Un parcours de soin spécifique

Centres Spécialisés de l'Obésité en lien avec Centres de référence maladies rares PRADORT

Plan obésité - Localisation des 37 centres spécialisés dont 5 centres intégrés
Prise en charge de l'obésité sévère et organisation des filières de soins



LÉGENDE

- Centre de Référence Coordonnateur et Coordinateur
- Centre de Compétences



<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/article/les-centres-specialises-d-obesite>

<http://www.defiscience.fr/filiere/organisation/>
<http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-referance-du-syndrome-de-prader-willi>

- **EVALUATION de l'obésité**
= phénotypes selon
selon les recommandations HAS
- Suivi et mise en place parcours de soin avec acteurs de
proximité y compris médico-social

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf

EXPERTISE ET RECOURS

- Aide au diagnostic génétique, RCP
- Evalue une stratégie thérapeutique
selon PNDS Obésités de causes rares
- Traitements innovants et protocoles, ETP spécifique

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280217/fr/generique-obesites-de-causes-rares

Chirurgie bariatrique?

des éléments contre-indiquent dans les obésités syndromiques

Syndromiques

Prader-Willi, X-fragile, Bardet Biedl, Asltröm, MO1, CHOPS WAGR, PHPIa, Schaaf-Yang Borjesson-Forsman-Lehmann, Carpenter, Chung-Jansen, Cohen, del 2q37, Smith-Magenis, Kabuki, MEHMO, MORM, SBIDDS

- **Présence de troubles du comportement alimentaire d'origine centrale**
+/-
- **Troubles cognitifs:** déficience, difficultés avec les choix, changements, initiatives, rigidité
- **Troubles du comportement:** impulsivité, anxiété, intolérance frustration avec risque de décompensation
- **Fragilité physique** d'un syndrome avec atteintes multi organes: atteintes digestives, ostéopénie, anémie etc...
- **Complications postopératoires plus difficiles à diagnostiquer:** pas de fièvre, diminution du seuil de douleur, difficultés à ressentir et exprimer..

Chirurgie bariatrique?

des éléments contre-indiquent dans les obésités monogéniques

- **Présence de troubles du comportement alimentaire d'origine centrale**

+/-

- **Développement de nouveaux médicaments ciblant l'anomalie centrale**
- **Troubles psychologiques liés au long parcours d'obésité précoce, stigmatisation, troubles de l'estime de soi etc...**

Monogéniques

POMC, PCSK1, LEP, LEPR

(homozygote)

MYT1L, MRAP2, BDNF, SIM1, ADCY3,

NTRK2, SH2B1, MAGEL2, HDAC4

TUB, KSR2, SRC1, *TRAPPC9*

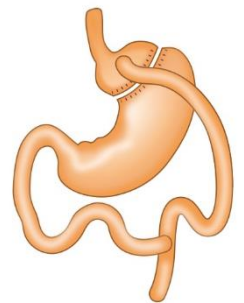
MC4R hétérozygote

Variant monoallélique MC4R et chirurgie bariatrique

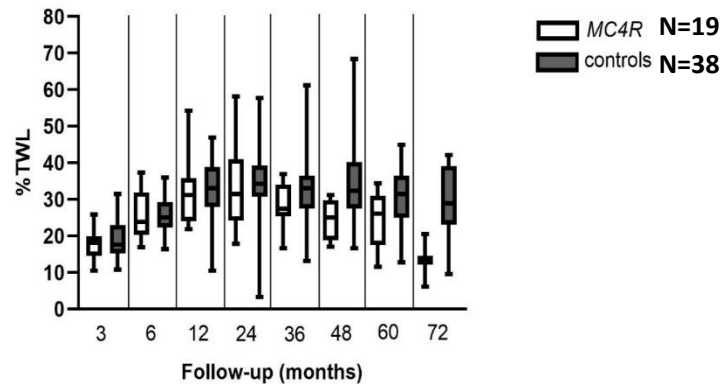
Long-Term Weight Outcome After Bariatric Surgery in Patients with Melanocortin-4 Receptor Gene Variants: a Case–Control Study of 105 Patients

Mellody I. Cooman^{1,2} · Suzanne I. M. Alsters² · Maeva Duquesnoy³ · Eric J. Hazebroek¹ · Hanne J. Meijers-Heijboer^{2,4} · Harvinder Chahal⁵ · Johanne Le Beyec-Le Bihan⁶ · Karine Clément^{3,7} · Hedi Soula⁷ · Alex I. Blakemore^{8,9} · Christine Poitou^{3,7} · Mieke M. van Haelst^{2,4}

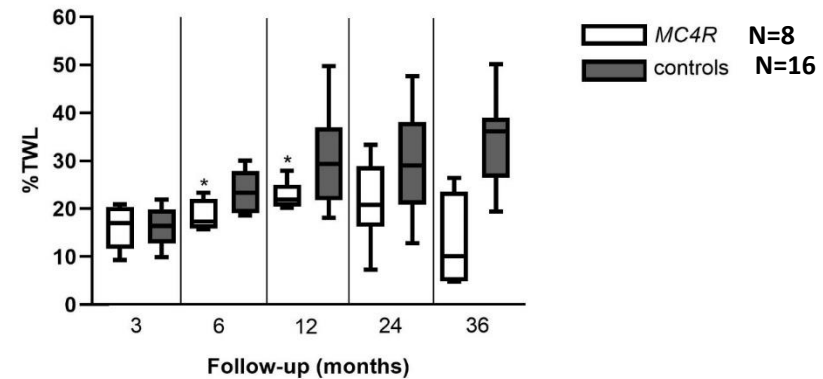
BYPASS EN Y



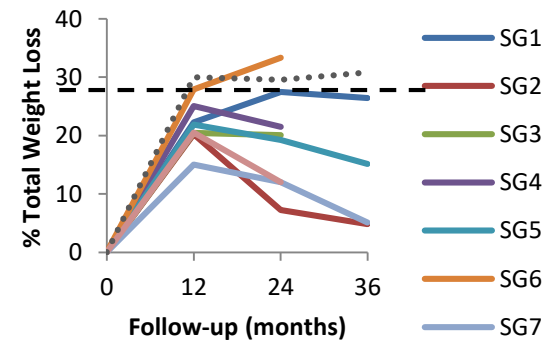
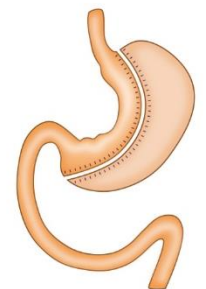
RYGB



sleeve



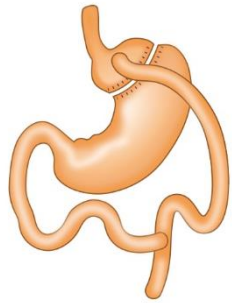
SLEEVE



Autres variants monoalléliques voie mélanocortines

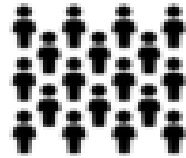
8.9% ont un variant 50.8 ans, IMC 45.6 kg/m² 79% femmes

BYPASS EN Y



LEPR, PCSK1,
POMC, SH2B1,
SRC1, MC4R,
SIM1

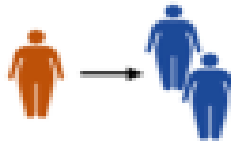
Methods



50,000 participants of the Mayo Clinic Biobank were assessed for patients with history of RYGB



Eligible patients were genotyped for heterozygous variants in the leptin-melanocortin pathway



Each carrier of a heterozygous variant was randomly matched with 2 non-carrier controls based on: sex, age, BMI, & years since surgery.

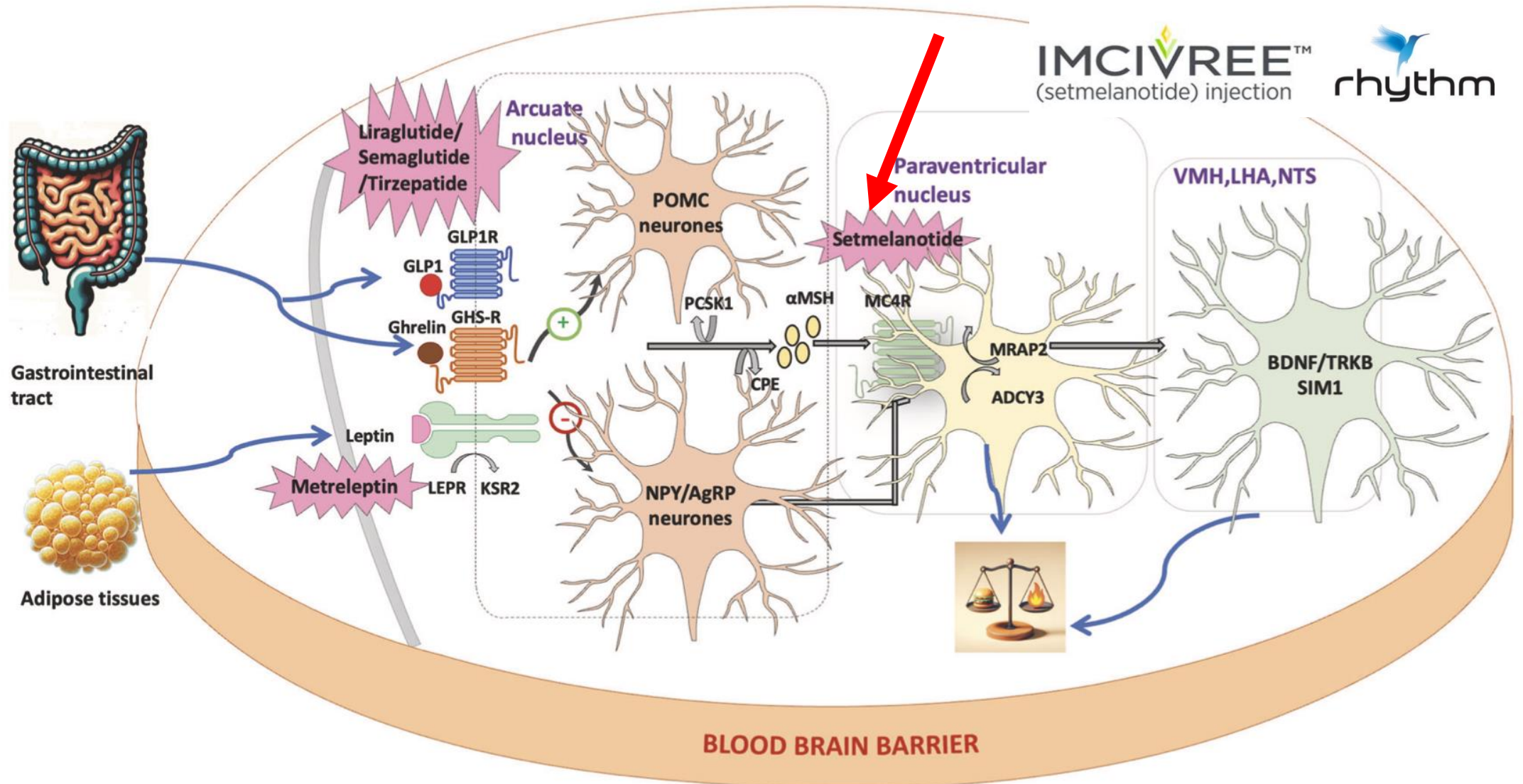


Data was abstracted from the electronic medical record for up to 15 years after surgery

Synthèse sur la chirurgie bariatrique?

- **Formes syndromiques** avec TND et troubles comportementaux
= **contre-indications à la chirurgie bariatrique**
- **Formes monogéniques homozygotes** gènes voie leptine/mélanocortines et obésités lésionnelles (craniopharyngiome) ne sont pas des « bonnes » indications à la chirurgie ce d'autant qu'il existe de **nouveaux traitements ciblés**
- **Formes monogéniques hétérozygotes** (MC4R, POMC, NTRK2 etc...) sont à discuter au cas par cas avec les centres experts en discutant les traitements médicamenteux et doivent s'accompagner d'une **information éclairée sur les résultats long terme (probable moindre efficacité)**

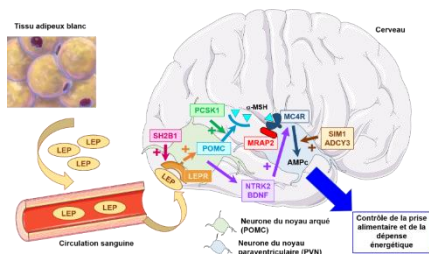
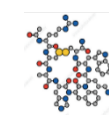
Thérapie ciblée sur l'hypothalamus



Agoniste MC4R: avis Haute Autorité de Santé

IMCIVREE™
(setmelanotide) injection

rhythm



- Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la **fonction biallélique POMC, PCSK1 ou LEPR** chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.
- 19 janvier 2022: Autorisation par la HAS de l'Accès Précoce post-AMM (AP2)



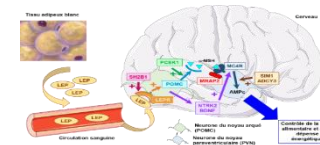
- Traitement de l'obésité et du contrôle de la faim associée au syndrome génétiquement confirmé de Bardet-Biedl (BBS), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.
- 12 Juillet 2022 : Autorisation par la HAS de l'Accès précoce pré-AMM (AP1)



- 27 juillet 2023: Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus

Résultats de 2 adultes avec POMC biallélique

IMCIVREE™
(setmelanotide) injection



1^{ere} année

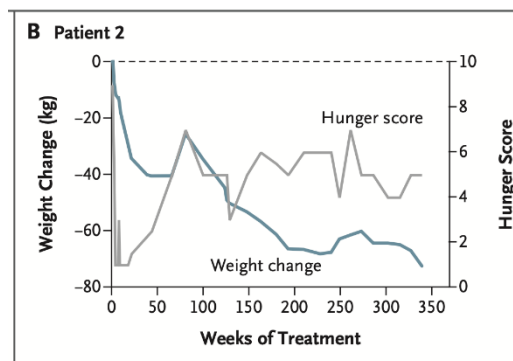
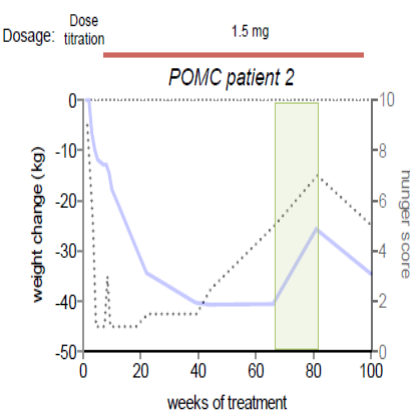
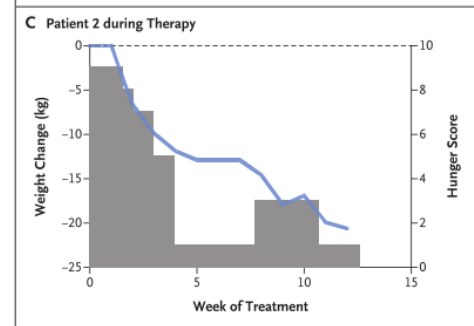
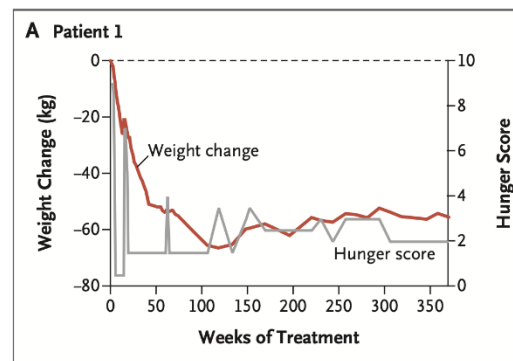
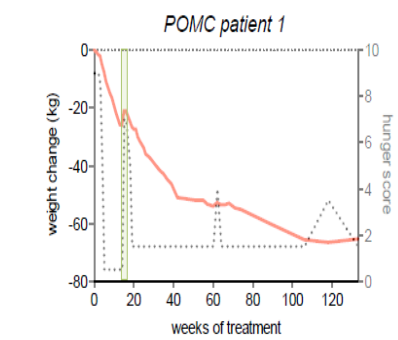
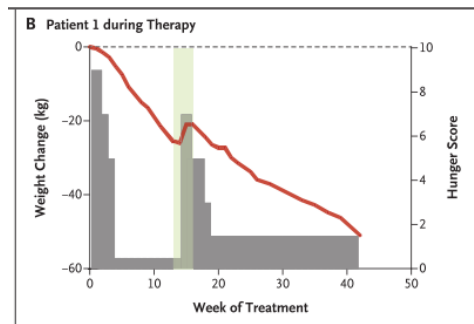
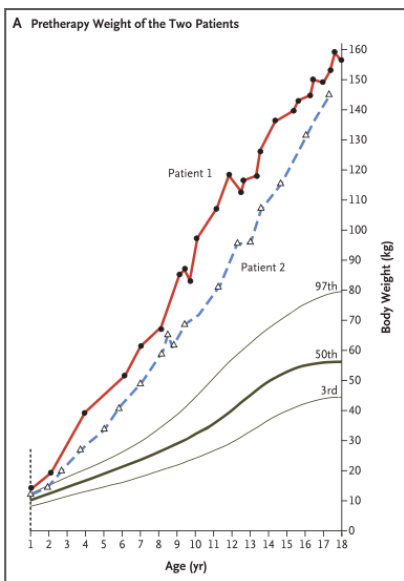
Setmelanotide sc 1-1,5 mg/j

2^{ème} année

6-7 ans

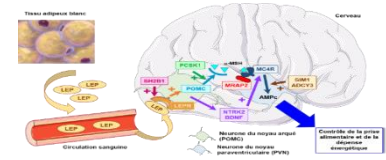
Setmelanotide sc 2 mg/j

a
Dose titration: 1.5 mg 1.0 mg 1.5 mg 1.0 mg



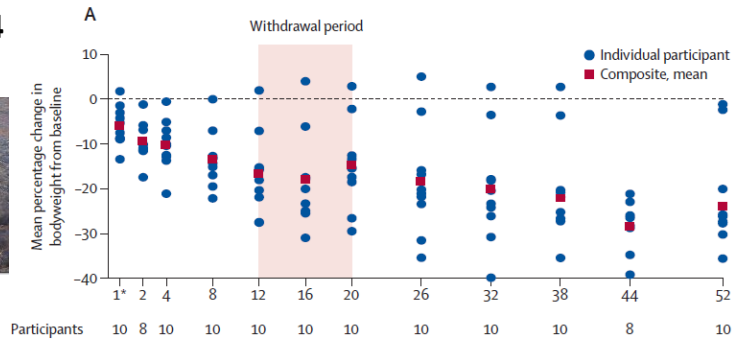
- ✓ Poids -55.6 kg P1 (-36%), -72 kg P2 (47.5%)
- ✓ Score de faim (10->2 P1, 9->5, P2)
- ✓ Amélioration qualité de vie ++

Setmélanotide et variants POMC et LEPR



POMC

Mean age 18.4
N=10



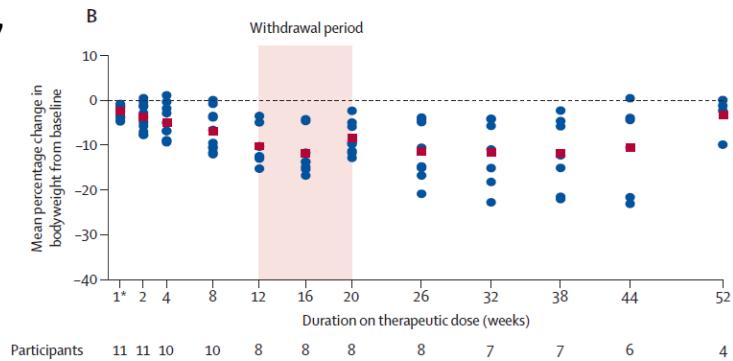
Perte de poids

-25,6% à 1 an

80% atteignent une perte de poids d'au moins 10%

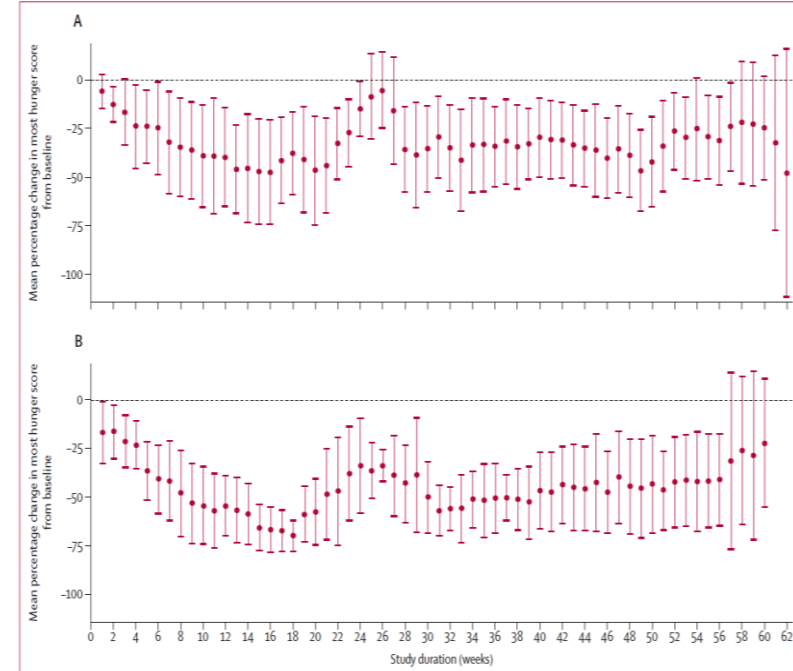
LEPR

Mean age 23.7
N=11



-12,5% à 1 an

45% atteignent une perte de poids d'au moins 10%



Score de faim

-27.1%

-43.7%

IMCIVREE™
(setmelanotide) injection

Amélioration des scores de qualité de vie ++

Setmélanotide et BBS: étude phase III

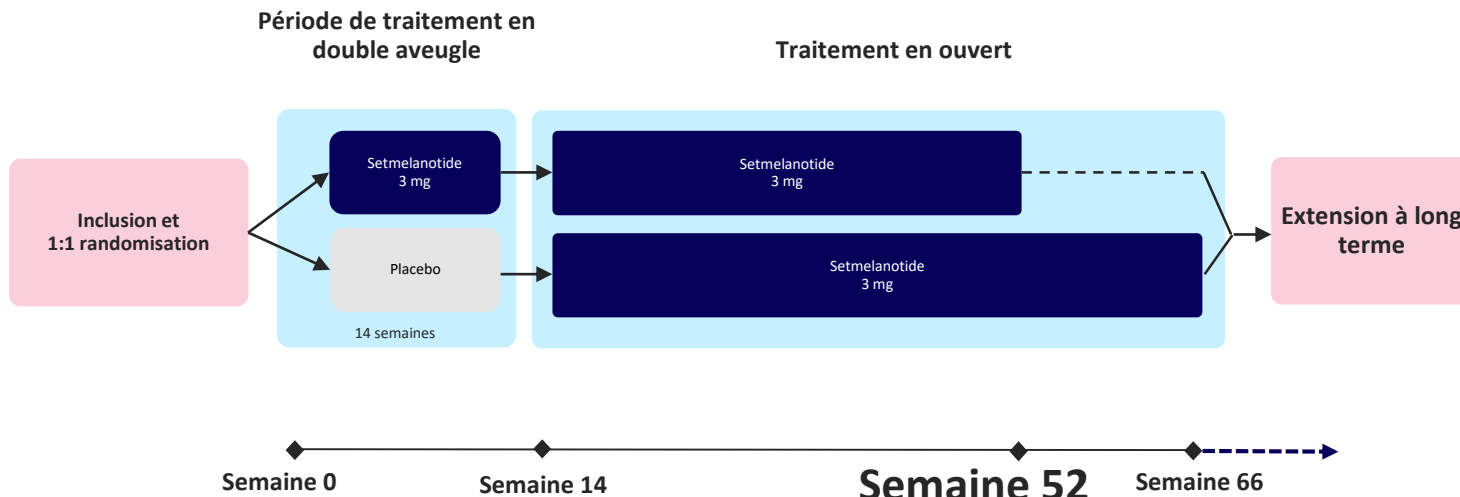


Cohorte étude pivot

- 32 patients BBS
- 6 patients Sd Alström

Age moyen 20 ans, IMC 42 kg/m²

IMCIVREE™
(setmelanotide) injection



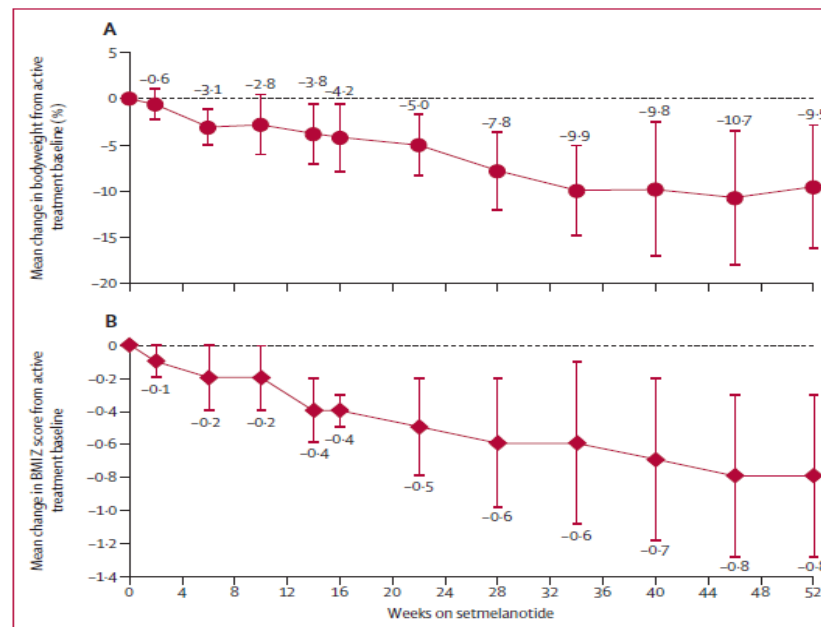
Critère principal:
% de patients répondeurs
avec réduction d'au moins 10% du poids

Patients BBS
patients ≥ 12 ans
N = 28

35,7%
(18,6 ; 55,9)
p-value = 0,0002

>18 ans

<18 ans



IMC
-9,5%

Zscore IMC
-0.8

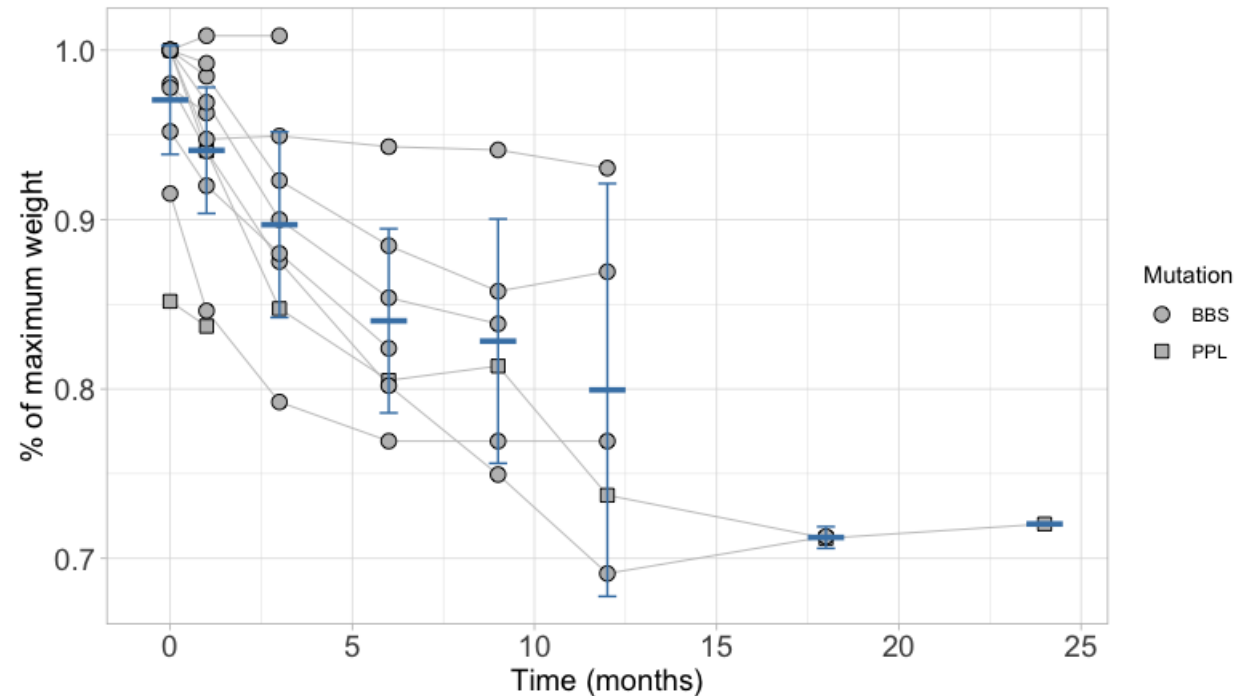
Setmélanotide: Résultats en vie réelle

-Expérience du centre PRADORT Pitié-Salpêtrière

Depuis 2022 (accès précoce)

IMCIVREE™
(setmelanotide) injection

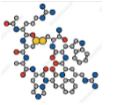
N=9 BBS
N=1 POMC
N=1 BBS



- Diminution significative du poids: -20% par rapport au poids maximal dans la 1^{ère} année
- Diminution significative du score de faim (-4.4 points) et du *Food Craving Score* (-41%)
- Tolérance comparable aux données publiées dans les essais de phase 3

Setmélanotide: effets indésirables

IMCIVREE™
(setmelanotide) injection



Hyperpigmentation cutanée (≈50%)

⇒ **Dermatologue AVANT et PENDANT traitement**



Baseline

After treatment

Following study

Erythème au point d'injection (≈50%)

Nausées (34%)

Vomissements (28%)

Diarrhées (22%)

Céphalées (28%)

Contre-indications:

Allaitement, grossesse, enfant < 6 ans

Hypersensibilité à l'un des composants

Dépression non traitée instable

Insuffisance hépatique

Insuffisance rénale sévère

En pratique

- **Éléments cliniques: précocité de l'obésité et des TCA, présence d'anomalies développementales**
- **Aide à l'orientation diagnostique *Obsgen***
- **Orientation vers CSO et/ou CRM PRADORT pour évaluation, diagnostic génétique, avis pour médicaments et parcours de soin spécifiques (PNDS)**

Remerciements

Equipe multidisciplinaire du CRMR PRADORT Pitié

Pauline Faucher
Sarah Chalopin
Muriel Coupaye



CRMR PRADORT national

Béatrice Dubern (Trousseau)
Maité Tauber (Toulouse)
Fabien Mourre (Hendaye)
Blandine Gatta-Cherifi (Bordeaux)

Génétiiciens PNDS :

Delphine Colin-Chavaignac
Louis Lebreton
Amélie Bonnefond

GHU EST-APHP/SORBONNE UNIVERSITE

Johanne le Bihan
Solveig Heide



Nutriomics (INSERM/SORBONNE UNIVERSITE)

Karine Clément
Flavien Jacques



FORCE/GCC

