

Générique Obésités de causes rares

Centre de Référence des maladies rares

PRADORT

Syndrome de PRADER-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles du
comportement alimentaire

Annexe 8. Principales approches pharmaceutiques dans les obésités rares d'origine génétique (d'après Poitou C et al. [34])

Agent pharmaceutique	Mécanisme d'action	Pathologies ciblées
Leptine recombinante humaine (métréleptine) Voie sous-cutanée 1 fois/ jour	Compense le déficit en leptine	AMM chez les patients présentant un variant homozygote/hétérozygote composite du gène de la leptine (<i>LEP</i>)
Analogues du GLP-1 Voie sous-cutanée Liraglutide : 1 fois/jour Exenatide : 2 fois/jour Sémaglutide : 1 fois/semaine Dulaglutide : 1 fois/semaine	1) Augmentation de la sensibilité à l'insuline 2) Effet central hypothalamique 3) Ralentissement de la vidange gastrique	1) AMM : obésité associée à un DT2 2) Liraglutide 3 mg/jour : AMM en France depuis Mars 2021 dans l'obésité commune utilisable dans les obésités rares (non remboursé) 4) Sémaglutide 2.4 mg/semaine : dépôt ATU de cohorte en cours pour l'obésité commune (IMC>40 sans DT2) prise en charge en CSO
Agoniste MC4R : Setmélanotide Voie sous-cutanée 1 fois/ jour	Compense le déficit ou l'absence d'activité du ligand endogène de MC4R, l' α -MSH	1) AMM par la FDA sous le nom de IMCIVREE pour les déficits bi-alléliques de <i>LEPR</i> , <i>POMC</i> , <i>PCSK1</i> , emdande d'ATU de cohorte pour ces déficits en cours en France 2) Autres syndromes : Bardet-Biedl, Alström, anomalies SH2B1 (délétion 16p11.2), Smith-Magenis, variants hétérozygotes MC4R : essais cliniques en cours

Annexe 9. Approches pharmaceutiques dans les obésités hypothalamiques lésionnelles (d'après Müller et al 2020 [234])

Agent pharmaceutique	Mécanisme d'action	Résultats	Etude(s)
Dextroamphétamine	Stimulation centrale, activation de la sécrétion de dopamine et noradrénaline, inhibition de la recapture de la dopamine	Stabilisation de la courbe d'IMC, augmentation de l'activité physique	3 études (17 CP, 1 gliome, 3 astrocytomes, 1 méningite, tous âge < 18 ans)
Fenofibrate + Metformine	Agoniste PPAR alpha, insulinosensibilisateur	Amélioration de l'insulinorésistance, pas d'effet sur l'IMC	10 CP pédiatriques
Diazoxide	Sulfamide hyperglycémiant	Perte de poids si associé à la metformine ; effets secondaires nombreux (oedèmes, nausées, cytolysse hépatique)	2 études (1 de cas et 1 prospective versus placebo) 18 CP + 9 CP pédiatriques en association avec la metformine
Octréotide	Analogue de la somatostatine	Baisse de l'insulinosécrétion, effet sur l'IMC modéré voir nul, augmentation du risque de lithiases biliaires	1 étude (13 CP, 4 astrocytomes, 1 germinome, 2 autres)

Substitution thyroïdienne supraphysiologique	Augmentation de la dépense énergétique liée à la thermogénèse	Perte de poids modérée pour les 3 autres lésions Pas de perte de poids pour le cas CP	2 études (1 cas de CP pédiatrique, 3 cas pédiatriques d'autres lésions)
Béloranib	Inhibiteur MetAP2	Perte de poids significative (1 mois de traitement)	1 étude (8 CP adultes) versus placebo
Analogues du GLP1 - Exenatide - Liraglutide - Dulaglutide	Agoniste du récepteur au GLP1, insulinosensibilisateur, satiétogène, ralentisseur de la vidange gastrique	Perte de poids variable selon les études (jusqu'à - 13 kg ou - 4 points d'IMC)	5 études (3 études de cas, 1 étude rétrospective, 1 étude prospective) : de 1 à 10 patients CP ou autres lésions + essai en cours randomisé contrôlé exénatide contre placebo (PHRC CRANIOEXE, Pr Gatta-Cherifi, CHU de Bordeaux)
Topiramate	Effet central anti-impulsivité alimentaire	Perte de poids modérée, effets secondaires : cardiaques, psychiatriques, somnolence	1 études de cas