

## I Revues générales

# Quelles avancées diagnostiques et thérapeutiques peut-on attendre dans l'obésité ?

**RÉSUMÉ :** L'obésité est une maladie complexe résultant de l'interaction de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. L'expression phénotypique variable des facteurs génétiques est ainsi à l'origine de différentes situations cliniques de sévérité variable. Grâce aux progrès technologiques récents tels que les études d'association du génome à large échelle (GWAS) et le séquençage à haut débit (exome), des centaines de gènes impliqués dans l'obésité ont pu maintenant être identifiés. Parallèlement, le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques a permis la mise de point de molécules pour le traitement des formes monogéniques d'obésité (agonistes de MC4R par exemple) avec des résultats très encourageants. Ces molécules pourraient être utilisées très prochainement dans d'autres formes d'obésité syndromique, voire dans les obésités plus communes dites polygéniques.



**B. DUBERN**  
Service de Nutrition et Gastroentérologie  
pédiatriques,  
Hôpital Trousseau, PARIS.

L'obésité est une maladie complexe, multifactorielle résultant de l'interaction de nombreux facteurs génétiques et non génétiques liés à l'environnement (apports énergétiques et activité physique) dont l'identification reste importante afin de mieux comprendre la physiopathologie et aboutir au développement de nouvelles approches thérapeutiques.

### Avancées diagnostiques récentes

L'expression phénotypique des facteurs génétiques impliqués dans l'obésité permet actuellement de distinguer différentes situations cliniques :

**>>> Obésité monogénique** définie par une obésité rare (<5 % des obésités), sévère, à début précoce associée à des anomalies endocriniennes. L'impact de

la génétique y est majeur et très peu dépendant des facteurs environnementaux. Elle est le plus souvent causée par des mutations des gènes de la voie leptine/mélanocortines impliquée dans la régulation de la prise alimentaire (*fig. 1*).

**>>> Obésité syndromique** qui associe une obésité sévère à début précoce à une atteinte multi-organes (déficience intellectuelle, troubles neuropsychologiques, éléments dysmorphiques, anomalies développementales, atteintes neurosensorielles et/ou endocriniennes). Le syndrome de Prader-Willi (SPW) en est la cause la plus fréquente.

**>>> Obésité oligogénique**, comme celle due aux mutations du gène MC4R (*melanocortin 4 receptor*), caractérisée par une expression phénotypique variable dépendante en partie des facteurs environnementaux avec absence de phénotype associé.



	Signes associés à l'obésité	Génétique
<b>Prader-Willi</b>	Hypotonie néonatale, retard mental, hyperphagie, dysmorphie faciale, retard statural, hypogonadisme	Région 15q11-q13 d'origine paternelle (microdélétion, disomie maternelle, défaut d'empreinte ou translocation réciproque)
<b>Bardet-Biedl</b>	Retard mental, dystrophie rétinienne, polydactylie, hypogonadisme, atteinte rénale	BBS1 (11q13); BBS2 (16q12.2); BBS3 (ARL6, 3q11); BBS4 (15q24.1); BBS5 (2q31.1); BBS6 (MKKS, 20p12); BBS7 (4q27); BBS8 (TTC8, 14q31); BBS9 (PTH1, 7p14); BBS10 (C12ORF58, 12q21.2); BBS11 (TRIM32, 9q33.1); BBS12 (FLJ35630, 4q27); BBS13 (MKS1, 17q23); BBS14 (CEP290, 12q21.3); BBS15 (WDPCP, 2p15); BBS16 (SDCCAG8, 1q43); BBS17 (LZTFL1, 3p21); BBS18 (BBIP1, 10q25); BBS19 (IFT27, 22q12); BBS20
<b>Cohen</b>	Dystrophie rétinienne, dysmorphie, microcéphalie, retard mental, neutropénie	Autosomique récessif Gène COH1 (chr 8q22-q23)
<b>Alström</b>	Dystrophie rétinienne, surdité de perception, cardiomyopathie dilatée, atteintes rénale, pulmonaire et hépatique	Autosomique récessif Gène ALMS1 (chr 2p13-p14).
<b>X fragile</b>	Déficit intellectuel modéré à sévère, hyperactivité, dysmorphie faciale, macro-orchidie post-pubertaire	Dominant lié à l'X Gène FMR1 (Xq27.3)
<b>Borjeson-Forssman-Lehmann</b>	Retard mental sévère, hypotonie, microcéphalie, dysmorphie faciale, hypogonadisme, épilepsie	Récessif lié à l'X Gène PHF6 (Xq26-q27)
<b>Ostéodystrophie d'Albright (pseudo-hypoparathyroïdie de type 1a)</b>	Dysmorphie faciale, brachymétopathie et brachymétopathie, retard psychomoteur variable, tableau de résistance hormonale (hypocalcémie, hypothyroïdie, retard pubertaire)	Autosomique dominant mutations inactivatrices de la sous-unité $\alpha$ -activatrice associée à la protéine G
<b>Variants de KSR2</b>	Obésité sévère, hyperphagie dans l'enfance, diminution de la fréquence cardiaque, insulino-résistance sévère	Rares variants du gène KSR2 (12q24.22-q24.23)
<b>Mutation de TUB</b>	Obésité, cécité nocturne, dystrophie rétinienne	Mutation homozygote du gène TUB (11p15.4)
<b>Délétion des gènes ACP1, TMEM18, MYT1L</b>	Obésité sévère à début précoce, hyperphagie, déficit intellectuel, troubles du comportement sévères	Délétion paternelle des gènes ACP1, TMEM18, MYT1L (2p25)

**Tableau 1 :** Signes cliniques et anomalies génétiques impliqués dans les principaux syndromes génétiques rares avec obésité.

## Nouvelles stratégies thérapeutiques

En raison des obésités massives à début de plus en plus précoce et de l'efficacité médiocre de la chirurgie bariatrique dans les formes monogéniques ou syndromiques [8,9], le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques est actuellement indispensable. Certains mécanismes moléculaires mis en évidence dans un syndrome pouvant être partagés par d'autres formes génétiques, une molécule développée dans une pathologie pourrait avoir des implications pour un plus large spectre d'anomalies génétiques, voire

dans les obésités plus communes. Une étude récente menée chez l'homme, a ainsi montré que le SPW est associé à un déficit de fonction de la protéine pro-convertisse de type 1, enzyme clé de la voie leptine/mélanocortines [10]. Un autre exemple est celui de la mutation de MAGEL 2, gène situé dans la région SPW 15q11-13 qui est responsable chez le rongeur d'un déficit en neurones anorexigènes à  $\alpha$ MSH impliqués dans cette même voie [11]. Chez l'homme, une mutation ponctuelle du gène humain MAGEL 2, est aussi à l'origine d'une forme syndromique apparentée au SPW. Ces exemples illustrent la frontière étroite entre les formes dites "syndro-

miques" et les mutations ponctuelles de gènes impliqués dans les voies centrales de régulation du poids que ce soit sur le plan clinique ou physiopathologique,

En raison du rôle majeur des mutations de la voie leptine/mélanocortines dans le développement des obésités monogéniques [1,2], de nouveaux traitements appelés "agonistes pharmacologiques du récepteur MC4R" ont récemment été développés. Ainsi, un traitement par l'agoniste hautement sélectif (RM-493 ou setmélanotide) a entraîné une diminution de l'apport alimentaire, une augmentation de la dépense énergétique totale, une perte de poids et une amélio-

## Revue générale

### POINTS FORTS

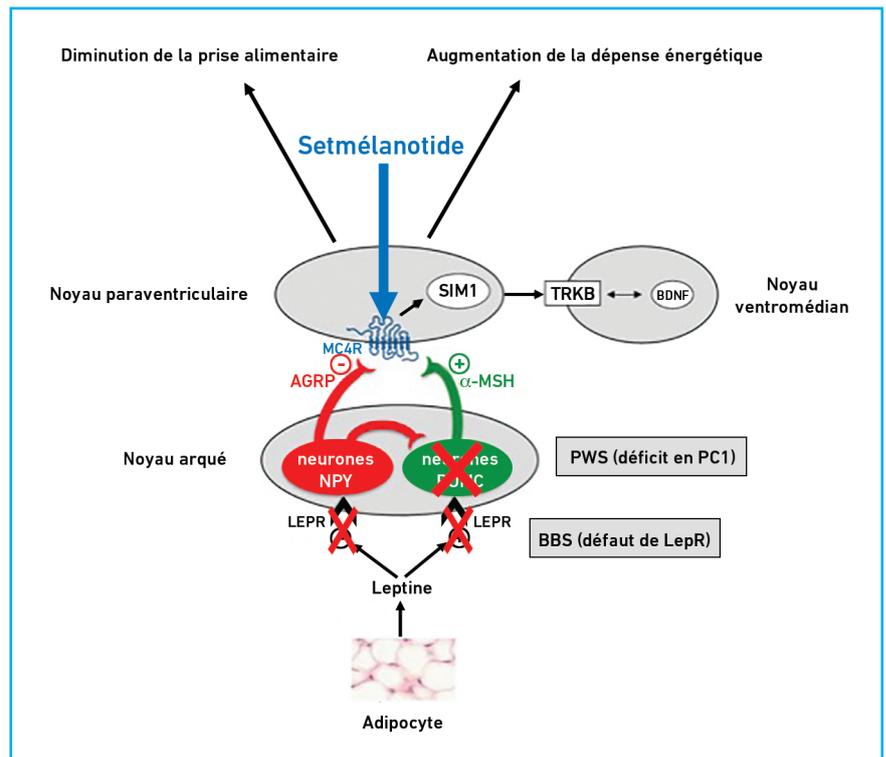
- L'obésité est une maladie complexe résultant de l'interaction de nombreux facteurs génétiques et environnementaux.
- L'expression phénotypique des facteurs génétiques est variable selon les situations cliniques allant des obésités monogéniques les plus sévères et précoces aux obésités polygéniques moins sévères.
- L'utilisation en routine de la technique de l'exome devrait permettre dans les prochaines années l'identification de nouveaux gènes impliqués dans l'obésité précoce et révéler potentiellement le rôle de nouvelles voies physiopathologiques.
- L'agoniste de MC4R (RM-493 ou setmélanotide) est actuellement le traitement en cours de développement des formes monogéniques d'obésité par mutations de la voie leptine/mélanocortines (en dehors du déficit en leptine) et sera probablement indiqué à moyen terme dans certaines formes d'obésité syndromique (syndromes de Prader-Willi ou de Bardet-Biedl).

altérée des neurones à POMC (comme le SPW, les anomalies de MAGEL2, ou encore le syndrome de Bardet-Biedl). Ainsi, RM-493 a un impact sur l'appétit et le métabolisme des souris MAGEL2, suggérant que d'autres déficits monogéniques pourraient être traités par cette molécule (fig. 2).

Ces dernières années, la recherche en innovation thérapeutique s'est aussi développée dans les obésités syndromiques comme le SPW. Par exemple, les adultes atteints de SPW ont une réduction significative du nombre de neurones produisant de l'ocytocine au niveau hypothalamique et une diminution de l'ocytocine circulante. Or, plusieurs caractéristiques du SPW, telles que l'hyperphagie, l'obésité et les troubles des interactions sociales, pourraient être en lien avec des anomalies de

ration de la sensibilité à l'insuline après 8 semaines de traitement chez l'animal. Aucun effet secondaire, en particulier sur la tension artérielle ou le rythme cardiaque, n'a été observé [12]. Récemment, deux patients porteurs d'une mutation homozygote POMC située en amont du MC4R ont été traités par setmélanotide avec une perte de poids majeure (- 51,0 kg et -20,5 kg à respectivement 42 et 12 semaines pour les 2 patients), une amélioration des scores d'hyperphagie mais avec l'apparition d'une hypermélanodermie (ou hyperpigmentation?) [13]. Ces effets secondaires devront être surveillés à moyen et long terme, en particulier les conséquences de la stimulation chronique des mélanocytes par le RM-493 via le récepteur MC1R (situé sur la peau).

Des études sont actuellement en cours pour déterminer si cette molécule peut être efficace dans d'autres formes monogéniques rares d'obésité avec mutations de gènes situés en amont du récepteur MC4R (mutation du récepteur de la leptine par exemple) ou dans d'autres formes d'obésité avec une fonction



**Fig. 2 :** Formes d'obésités monogéniques et syndromiques pour lesquelles le traitement par setmélanotide sera probablement indiqué. Les sujets porteurs d'une mutation homozygote voire hétérozygote sur les gènes en amont de MC4R sont des candidats pour un traitement par setmélanotide dont l'action agoniste de MC4R permet de rétablir le signal mélanocortine. Dans le cas des syndromes de Prader-Willi et Bardet-Biedl, cette molécule pourrait aussi être utilisée à moyen terme.

l'ocytocine. Les études d'intervention récentes ont ainsi montré que l'administration d'ocytocine nasale pouvait améliorer les paramètres relationnels et l'hyperphagie chez des adultes et adolescents atteints de SPW [14]. De même, l'administration intranasale d'ocytocine améliore les troubles de la succion et les interactions sociales des nourrissons [15]. D'autres molécules sont en cours d'évaluation dans le SPW : la diazoxide (puissant agoniste du canal K<sup>+</sup>/ATP, agissant au niveau des neurones hypothalamiques) ciblant l'hyperphagie et la dépense énergétique (NCT02034071 et NCT02893618 chez des adolescents et jeunes adultes); le liraglutide, agoniste du GLP1, ciblant le poids et l'hyperphagie chez les adolescents (NCT02527200); l'AZP-531, analogue de la ghréline non acylée ciblant l'hyperphagie. Enfin, une étude récente a enfin ouvert la voie à des perspectives de traitement de l'origine moléculaire du défaut d'empreinte dans le SPW avec la découverte de deux inhibiteurs sélectifs de la méthyltransférase EHMT2 (Euchromatic Histone Lysine Methyltransferase 2), capables de modifier la régulation de la méthylation de l'histone H3, protéine majeure de la régulation épigénétique et de l'expression des gènes soumis à empreinte comme dans la région du SPW [16].

## ■ Conclusion

Le diagnostic et la prise en charge précoces des obésités rares d'origine génétique devraient permettre dans les années futures un meilleur pronostic à l'âge adulte. Nos espoirs se tournent

donc vers les nouveaux traitements notamment dans le SPW et les anomalies de la voie leptine/mélanocortines qui pourraient changer le pronostic de ces formes sévères d'obésité.

## BIBLIOGRAPHIE

- HUVENNE H, DUBERN B, CLÉMENT K *et al.* Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts*, 2016;9:158-173.
- PIGEYRE M, YAZDI FT, KAUR Y *et al.* Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci*, 2016;130:943-986.
- FRAYLING TM, TIMPSON NJ, WEEDON MN *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007;316:889-894.
- XING DJ, ZHANG HX, HUANG N *et al.* Comprehensive molecular diagnosis of Bardet-Biedl syndrome by high-throughput targeted exome sequencing. *Plos One*, 2014; 9:e90599.
- PEARCE LR, ATANASSOVA N, BANTON MC *et al.* KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation. *Cell*, 2013;155:765-777.
- BORMAN AD, PEARCE LR, MACKAY DS *et al.* A homozygous mutation in the TUB gene associated with retinal dystrophy and obesity. *Hum Mutat*, 2014;35:289-293.
- DOCO-FENZY M, LEROY C, SCHNEIDER A *et al.* Early-onset obesity and paternal 2pter deletion encompassing the ACP1, TMEM18, and MYT1L genes. *Eur J Hum Genet*, 2014;22:471-479.
- LE BEYEC J, CUGNET-ANCEAU C, PÉPIN D *et al.* Homozygous leptin receptor mutation due to uniparental disomy of chromosome 1: response to bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98: E1-E6.
- GIBBONS E, CASEY AF, BREWSTER KZ. Bariatric surgery and intellectual disability: Furthering evidence-based practice. *Disabil Health J*, 2017;10:3-10.
- BURNETT LC, LEDUC CA, SULSONA CR *et al.* Deficiency in prohormone convertase PC1 impairs prohormone processing in Prader-Willi syndrome. *J Clin Invest*, 2017;127:293-305.
- MAILLARD J, PARK S, CROIZIER S, VANACKER C *et al.* Loss of Magel2 impairs the development of hypothalamic anorexigenic circuits. *Hum Mol Genet*, 2016;25: 3208-3215.
- KIEVIT P, HALEM H, MARKS DL *et al.* Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulin resistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques. *Diabetes*, 2013;62: 490-497.
- KÜHNEN P, CLÉMENT K, WIEGAND S *et al.* Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med*, 2016;375:240-246.
- EINFELD SL, SMITH E, MCGREGOR IS *et al.* A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*, 2014;164A:2232-2239.
- TAUBER M, BOULANOUAR K, DIENE *et al.* The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics*, 2017;139.
- KIM Y, LEE HM, XIONG Y *et al.* Targeting the histone methyltransferase G9a activates imprinted genes and improves survival of a mouse model of Prader-Willi syndrome. *Nat Med*, 2017;23: 213-222.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.