

Revue générale

Obésités génétiques

RÉSUMÉ : L'obésité, définie par un excès de masse grasse, est une maladie complexe résultant de l'interaction de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. L'expression phénotypique des facteurs génétiques impliqués dans l'obésité est variable permettant de distinguer différentes situations cliniques d'obésité en fonction des gènes impliqués : les obésités syndromiques qui associent une obésité sévère à début précoce à une atteinte pluriviscérale (déficience intellectuelle, dysmorphie, malformations, atteintes neurosensorielles et/ou endocriniennes), et les obésités monogéniques définies par une obésité rare, sévère, à début précoce associée à des anomalies endocriniennes, le plus souvent causées par des mutations autosomiques récessives des gènes de la voie leptine-mélanocortines ; l'obésité due aux mutations du gène MC4R (*melanocortin 4 receptor*) caractérisée par une obésité de sévérité variable et l'absence de phénotype associé. Ces formes rares d'obésité se distinguent de l'obésité à hérédité polygénique, dite obésité commune, situation clinique la plus fréquente dont nous ne parlerons pas dans cette revue.



C. POITOU¹, H. HUVENTE^{1,2},
P. FAUCHER¹, B. DUBERN³

¹ Centre de Référence Syndrome de Prader-Willi et apparentés, Pôle Cœur et Métabolisme, Institut de Cardiométabolisme et Nutrition, ICAN, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS,

² Service de Pédiatrie, Hôpital Saint Vincent de Paul, LILLE,

³ 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 environnementaux. Les aspects comportementaux sont essentiels (apports énergétiques et activité physique). L'expression phénotypique des facteurs génétiques impliqués dans l'obésité permet de distinguer différentes situations cliniques :

– **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) ;

– **obésité monogénique** définie par une obésité rare, 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 (gènes de la leptine (LEP) et de son récepteur (LEPR) par exemple) ;
– **obésité oligogénique**, comme celle due aux mutations du gène MC4R (*melanocortin 4 receptor*), caractérisée par une obésité de sévérité variable dépendante en partie des facteurs environnementaux et l'absence de phénotype spécifique associé. Elle est responsable de 2-3 % des obésités de l'enfant et de l'adulte.

Ces formes rares d'obésité se distinguent de l'obésité à hérédité polygénique, dite obésité commune, situation clinique la plus fréquente dont nous ne parlerons pas dans cette revue. Les obésités génétiques rares sont importantes à détecter cliniquement car d'une part cela permet de progresser dans la compréhension de la physiopathologie de l'obésité et la découverte de nouveaux traitements, et d'autre part, il existe une prise en charge spécifique de ces formes d'obésité, à mettre en place le plus précocement possible et relevant d'équipes spécialisées et multidisciplinaires (*fig. 1*).

Revue générale

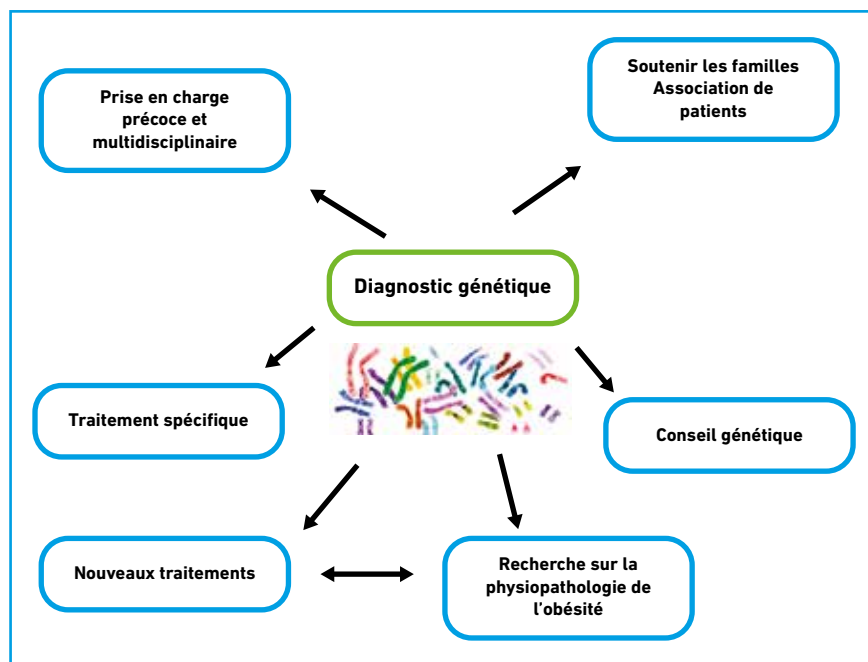


Fig. 1 : Pourquoi faire le diagnostic génétique d'une obésité ?

L'anamnèse et l'examen clinique

Devant toute obésité massive, chez l'enfant ou chez l'adulte, ayant débuté précocement (avant l'âge de 6 ans) et associée à une déficience intellectuelle, des troubles neuropsychologiques, un syndrome dysmorphique ou polymalformatif, des anomalies neurosensorielles (anomalies ophtalmologiques ou surdités) et/ou des anomalies hypothalamo-hypophysaires, la recherche d'une origine génétique doit être systématique.

Les deux éléments majeurs de l'anamnèse sont la courbe de croissance staturo-pondérale et la courbe d'indice de masse corporelle (IMC). Elles sont en effet caractéristiques avec un début de l'obésité (IMC supérieur au 97^e percentile) très précoce et une évolution rapide de la corpulence parfois associée à un retard statural.

L'interrogatoire doit être approfondi à la recherche d'une consanguinité, d'antécédents familiaux similaires, d'une

hypotonie ou de troubles de la succion avec difficultés de la prise alimentaire en période néonatale, de troubles du comportement (impulsivité, agressivité en milieu scolaire, intolérance à la frustration), de troubles du comportement alimentaire (hyperphagie, impulsivité alimentaire, vols ou chapardage alimentaires) ou de troubles cognitifs (retard du développement psychomoteur, difficultés d'apprentissage, déficit intellectuel, troubles du langage). L'histoire de la puberté doit également être renseignée à la recherche d'un retard ou d'une avance pubertaire.

L'examen clinique doit être complet à la recherche d'éléments dysmorphiques (forme du visage, orientation des fentes palpébrales, nez, philtrum, oreilles), d'anomalies des extrémités, de la peau ou des phanères et d'anomalies endocriniennes (hypogonadisme, signes d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire). Des anomalies neurologiques, ophtalmologiques (strabisme, myopie, rétinopathie pigmentaire) et des troubles de l'audition ou une surdité devront également être recherchés.

Les phénotypes cliniques

Les formes syndromiques les plus fréquentes sont le syndrome de Prader-Willi (SPW) et le syndrome de Bardet-Biedl (BBS).

>>> Le SPW, dont la fréquence se situe entre 1/15 000 à 1/20 000 naissances, est caractérisé par une hypotonie néonatale sévère, des troubles alimentaires évoluant en plusieurs phases (de l'anorexie avec troubles de succion dans les premiers mois de vie jusqu'à une hyperphagie avec impulsivité alimentaire majeure apparaissant vers 4-8 ans), des anomalies de la composition corporelle avec une distribution des graisses à prédominance sous-cutanée [1], des anomalies endocriniennes (déficit en hormone de croissance, hypogonadisme), une déficience intellectuelle variable, des difficultés d'apprentissage ou des troubles du comportement et des traits dysmorphiques [2]. L'évolution de cette pathologie de l'enfance à l'âge adulte est souvent marquée par le développement d'une obésité sévère associée à un défaut de contrôle de la prise alimentaire. Mais cette évolution est toutefois très influencée par l'environnement (famille, structures d'accueil) et par la prise en charge précoce et spécialisée.

Ce syndrome est lié à une anomalie de l'empreinte génomique parentale avec absence physique ou fonctionnelle du segment chromosomique 15q11-q13 d'origine paternelle. Au moins 5 gènes, localisés dans cette région chromosomique et exprimés dans l'hypothalamus, ont été identifiés et codent pour différentes protéines dont les fonctions ne sont pas complètement décrites : *MRKN3* (*makorin 3*), *MAGEL2* (*MAGE-like 2*), *NDN* (*necdin*), *NPAP1* (*nuclear pore associated protein 1*), *SNURF-SNRPN* (*SNRPN upstream reading frame – small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N*) [2]. Il est probable que plusieurs gènes soient affectés et expliquent le phénotype multiple des sujets atteints de SPW. Les gènes affectés codent par exemple pour des petites protéines des

ribosomes, des protéines en doigt de zinc, impliquées dans la transcription des gènes (ZNF127AS, PAR5, PARSN, IPW, et PAR1), et la necdine, protéine impliquée dans la croissance axonale. Mais les mécanismes génétiques précis amenant à l'apparition d'une obésité dans le SPW sont encore actuellement à définir.

>>> **Le phénotype du BBS** est très hétérogène. Outre l'obésité sévère à début précoce, peuvent s'y associer une dystrophie rétinienne, une polydactylie, des anomalies rénales, un hypogona-

disme, une dysmorphie et des difficultés d'apprentissage. Au moins 19 gènes différents sont impliqués dans le BBS, tous liés au fonctionnement des cils primaires [3]. Les cellules ciliées sont impliquées dans le développement des mammifères, contribuant notamment à la symétrie droite/gauche, et permettent de transmettre des messages de signalisation de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. Les mécanismes précis menant à l'obésité dans le BBS sont encore mal compris. Plusieurs hypothèses ont été émises. Premièrement, l'hypothèse

d'une origine centrale à l'obésité par dysfonctionnement hypothalamique, associée à une hyperphagie, a été développée. D'autres hypothèses d'une origine périphérique impliquant le tissu adipeux et la prolifération adipocytaire ou d'autres tissus endocriniens (pancréas, estomac, intestin) ont aussi été proposées [3].

D'autres obésités rares syndromiques sont données comme exemples dans le tableau I. La plupart s'accompagne de déficience intellectuelle ou de troubles cognitifs.

	Signes associés à l'obésité	Génétique
Prader-Willi	Hypotonie néonatale, déficience intellectuelle, hyperphagie, dysmorphie faciale, retard statural, hypogonadisme, troubles neuropsychologiques	Région 15q11-q13 d'origine paternelle (microdélétion, disomie maternelle, défaut d'empreinte ou translocation réciproque)
Bardet-Biedl	Troubles cognitifs et neuropsychologiques, 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 (PTHB1, 7p14); BBS10 (C12ORF58, 12q21.2); BBS 11 (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)
Cohen	Dystrophie rétinienne, dysmorphie, microcéphalie, déficience intellectuelle, hyperlaxité, neutropénie	Autosomique récessif gène COH1 (chr 8q22-q23)
Alström	Dystrophie rétinienne, surdité de perception, cardiomyopathie dilatée, atteintes rénale, pulmonaire et hépatique	Autosomique récessif gène ALMS1 (chr 2p13-p14)
X fragile	Déficit intellectuel modéré à sévère, hyperactivité, dysmorphie faciale, macro-orchidie post-pubertaire	Dominant lié à l'X gène FMR1 (Xq27.3)
Borjeson-Forssman-Lehmann	Déficience intellectuelle sévère, hypotonie, microcéphalie, petite taille, dysmorphie faciale, hypogonadisme, épilepsie	Récessif lié à l'X gène PHF6 (Xq26-q27)
Ostéodystrophie d'Albright (pseudo-hypoparathyroïdie de type 1a)	Dysmorphie faciale, brachymétacarpie et brachymétatarsie, retard psychomoteur variable, tableau de résistance hormonale (hypocalcémie, hypothyroïdie, retard pubertaire)	Autosomique dominant mutations inactivatrices de la sous-unité α -activatrice associée à la protéine G (GNAS1)
Smith-Magenis	Déficience intellectuelle, retard de langage, dysmorphie faciale, troubles neuropsychologiques, inversion cycle veille/sommeil	Gène RAI1
Variants de KSR2	Obésité sévère, hyperphagie dans l'enfance, diminution de la fréquence cardiaque, insulino-résistance sévère	Rares variants du gène KSR2 (12q24.22-q24.23)
Mutation de TUB	Obésité, cécité nocturne, dystrophie rétinienne	Mutation homozygote du gène TUB (11p15.4)
Délétion des gènes ACP1, TMEM18, MYT1L	Obésité sévère à début précoce, hyperphagie, déficit intellectuel, troubles du comportement sévères	Délétion paternelle des gènes ACP1, TMEM18, MYT1L (2p25)

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

Revue générale

Des mutations dans la voie de la leptine/mélanocortines telles que gènes de la leptine (LEP), de son récepteur (LEPR), de la proopiomélanocortine (POMC) et de la proconvertase 1 (PC1/PCSK1 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 1)), enzyme de clivage de POMC, entraînent des situations d'obésités sévères parfois associées à des anomalies endocrines [4-7] (fig. 2). Les courbes de poids et d'IMC des patients affectés sont caractéristiques et doivent attirer l'attention. Elles montrent une évolution pondérale rapide avec une obésité sévère qui se développe dès les premiers mois de vie. Associée à l'obésité sévère, les patients porteurs d'une mutation des gènes LEP ou LEPR présentent un retard pubertaire par hypogonadisme hypogonadotrope et inconstamment une insuffisance thyroïdienne d'origine centrale. Une insuffisance de sécrétion somatotrope, entraînant un retard de croissance, peut être également observée chez certains patients porteurs d'une mutation de LEPR [5, 8]. Un développement pubertaire spontané a cependant été observé chez certains sujets ayant une mutation de LEPR, suggérant une restauration des fonctions hormonales avec le temps. En effet, le suivi de sœurs présentant un déficit en LEPR a mis en évidence la normalisation d'un déficit thyroïdien modéré à l'âge adulte et une grossesse spontanée normale [9]. Les mutations de LEPR chez les sujets présentant une obésité sévère à début précoce ne sont pas si rares avec une prévalence estimée de 2-3 % [8] et sont donc à rechercher en cas d'obésité extrême à début précoce associée à des anomalies endocriniennes.

Récemment, un phénotype clinique classique de déficience en leptine, associant une obésité extrême à début précoce et une hyperphagie, a été décrit chez un jeune garçon avec une leptinémie élevée. Ce phénotype est causé par une nouvelle mutation homozygote du gène LEP entraînant une leptine mutée biologiquement inactive (pas de fixation ni d'activation de LEPR) mais présente

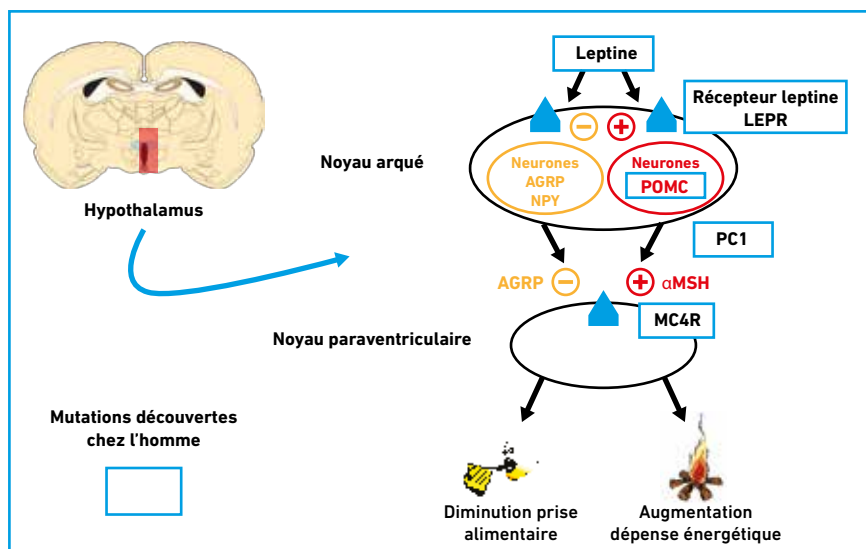


Fig. 2 : La voie leptine/mélanocortines au niveau hypothalamique. La leptine, produite proportionnellement à la quantité de masse grasse se lie sur son récepteur spécifique au niveau des neurones POMC/CART et des neurones NPY/AGRP du noyau arqué. La variation du rapport α MSH/AGRP au niveau de l'hypothalamus module l'activité du récepteur MC4R. Ce dernier régule l'activité de plusieurs populations neuronales en aval qui agissent sur les systèmes effecteurs modulant la balance énergétique. Plusieurs mutations des gènes impliqués dans cette voie leptine/mélanocortines sont responsables d'obésité sévère et précoce. AGRP : agouti related peptide ; LEPR : récepteur de la leptine ; MC4R : récepteur de type 4 aux mélanocortines ; α -MSH : α -melanocyte stimulating hormone ; NPY : neuropeptide Y ; PC1 : proconvertase 1 ; POMC : proopiomélanocortine.

à de fortes concentrations dans la circulation [10]. Au vu de cette observation, en cas de présentation phénotypique évocatrice d'un déficit en leptine, une leptinémie corrélée à la masse grasse n'élimine pas le diagnostic de mutations du gène LEP.

>>> Les obésités liées aux mutations du gène MC4R se situent entre les formes exceptionnelles d'obésité monogénique et les formes polygéniques d'obésité commune et représentent 2 à 3 % des obésités de l'enfant et de l'adulte avec plus de 166 mutations différentes décrites dans diverses populations (Européens, Américains, Asiatiques) [11]. Elle se caractérise par une transmission le plus souvent autosomique dominante, une pénétrance incomplète et l'absence d'anomalies phénotypiques associées. La sévérité du phénotype (obésité modérée à sévère) est variable, soulignant le rôle de l'environnement et d'autres facteurs génétiques ayant un effet modulateur [12]. Les sujets porteurs de mutations de MC4R sont

généralement hétérozygotes mais parfois les mutations sont identifiées chez de rares sujets homozygotes ou hétérozygotes composites et le phénotype est alors plus sévère [13, 14]. En plus de l'obésité, les enfants porteurs de mutations de MC4R ont une hyperphagie marquée qui diminue avec l'âge. Cependant, l'association entre des troubles du comportement alimentaire de type "binge eating" et les mutations de MC4R n'a pas été confirmée [12, 15].

>>> Enfin d'autres obésités rares, par mutations de différents gènes impliqués dans le développement de l'hypothalamus et du système nerveux central, ont été décrites chez l'homme permettant d'identifier de nouvelles pistes physiopathologiques. Des délétions du gène SIM1 (*single-minded homolog 1*) ont été identifiées chez des sujets présentant une obésité précoce et sévère associée à une hyperphagie, une impulsivité alimentaire et inconstamment à des traits phénotypiques semblables à ceux observés dans le syndrome de Prader-Willi. De

même, une mutation hétérozygote *de novo* du gène *NTRK2* (*neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2*) a été mise en évidence chez un jeune garçon atteint d'obésité sévère à début précoce et d'hyperphagie associées à un retard mental et à des anomalies des fonctions neurologiques (troubles de la mémoire précoce, des apprentissages et de la nociception). Ce gène code pour le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) dont le récepteur TRKB (*tyrosine kinase receptor*) est exprimé dans le système nerveux central et est impliqué dans la régulation de la prise alimentaire en agissant en aval de MC4R.

Les explorations complémentaires

Devant une suspicion d'obésité génétique rare, il est recommandé de réaliser un bilan métabolique (recherche d'une insulino-résistance), endocrinien (axes hypophysaires, leptinémie) et morphologique (radiographies des mains, des pieds et des avant-bras à la recherche d'anomalies osseuses, IRM cérébrale en cas de déficience intellectuelle et/ou IRM hypophysaire en cas d'anomalies hypothalamo-hypophysaires, électrorétinogramme en cas de suspicion de dystrophie rétinienne). Le bilan morphologique sera complété par une échographie cardiaque et une échographie abdominale, ainsi qu'une absorptiométrie biphotonique pour déterminer la composition corporelle et une calorimétrie indirecte à la recherche d'une diminution de la dépense énergétique de repos.

Le diagnostic génétique doit ensuite être discuté et éventuellement confié à des spécialistes (génétiiciens cliniciens ou membres des Centres de Référence Maladies Rares) et dépend du type d'anomalies associées à l'obésité (fig. 3). Les obésités génétiques sont importantes à diagnostiquer car il existe une prise en charge spécifique, relevant d'équipes spécialisées et multidisciplinaires,

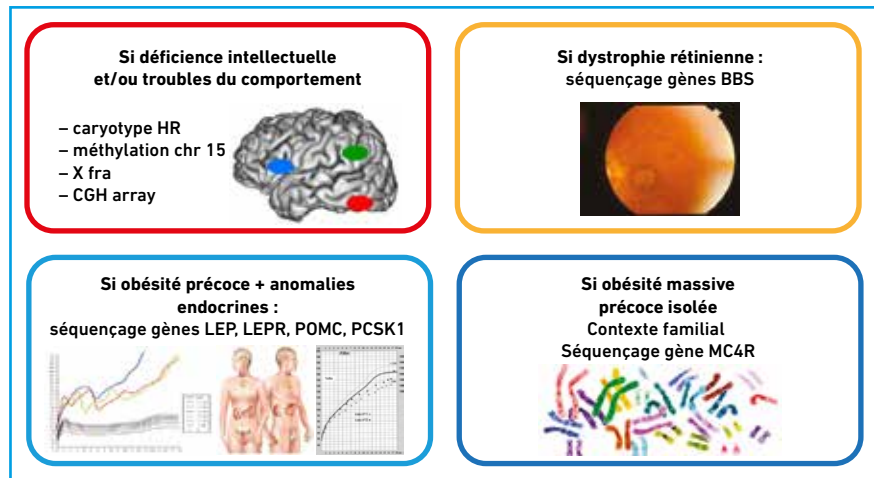


Fig. 3 : Les différents examens génétiques à réaliser en fonction du tableau clinique. BBS : Bardet-Biedl syndrome; CGH : comparative genomic hybridization; chr : chromosome; HR : haute résolution; LEP : leptine; LEPR : récepteur de la leptine; MC4R : récepteur de type 4 aux mélanocortines; PCSK1 : proprotéine convertase subtilisin/kexin type 1; POMC : proopiomélanocortine; X fra : X fragile.

à mettre en place le plus rapidement possible (dès la petite enfance). La mise en place des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) a permis de mieux prendre en charge ces pathologies qui sont complexes, avec souvent des atteintes multiples : rédaction de Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins pour le SPW et le BBS, élaboration de guide d'informations à l'usage des accompagnants (<http://guide-prader-willi.fr/>), élaboration de cartes d'urgence (<http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-referance-du-syndrome-de-892->). Dans ces centres, d'éventuels essais thérapeutiques peuvent être proposés au patient.

De plus, le diagnostic permet dans un certain nombre de cas de déculpabiliser le patient et sa famille et d'orienter au mieux la prise en charge médicosociale en fonction des incapacités décrites dans la maladie. Le contact avec les associations de patients est primordial pour l'acceptation de la maladie et l'accompagnement au quotidien. Enfin, la mise en évidence de l'anomalie génétique pourra permettre de progresser dans la compréhension de la physiopathologie de l'obésité en identifiant de nouvelles pistes moléculaires.

La prise en charge : la difficile étape de la transition

En l'absence de diagnostic et de prise en charge précoces, ce qui est encore le cas de nos jours pour certains adultes, le tableau est marqué par une obésité majeure associée à des troubles du comportement alimentaire (hyperphagie et comportement compulsif). La transition entre la prise en charge pédiatrique et la médecine d'adulte est une période particulièrement délicate car il existe un conflit entre l'autonomisation légitime attendue par le jeune patient et son entourage et la protection du jeune adulte.

Dans les formes syndromiques, en particulier dans le SPW, cette période est souvent marquée par l'émergence ou l'exacerbation de troubles psychiatriques. Ainsi à l'âge adulte, une transition difficile après une prise en charge pédiatrique ou l'absence de prise en charge antérieure aboutit, dans la majorité des cas, à un tableau clinique dominé par l'obésité qui est souvent sévère ou morbide, menaçante sur les plans vital et fonctionnel.

La prise en charge des obésités génétiques est rendue difficile dès lors qu'il

Revue générale

POINTS FORTS

- La prise en charge globale, spécialisée et multidisciplinaire (conseils diététiques, d'encadrement du comportement alimentaire et activités physiques, psychomotricité, traitement substitutif hormonal...) est à mettre en place le plus précocement possible, dès la petite enfance, chez les sujets présentant une obésité génétique.
- Aucun traitement spécifique n'existe à l'heure actuelle mais des essais thérapeutiques sont en développement.
- Au vu du nombre limité de cas décrits dans la littérature, l'efficacité à long terme de la chirurgie bariatrique dans les obésités génétiques nécessite de plus amples évaluations.
- La décision de chirurgie bariatrique dans ce contexte doit donc toujours être discutée par une équipe pluridisciplinaire, d'autant que les troubles sévères du comportement alimentaire sont habituellement une contre-indication à la chirurgie bariatrique.
- La position actuelle du centre de référence est prudente et ne recommande pas la pratique de la chirurgie bariatrique en cas d'obésité génétique avec impulsivité alimentaire.

existe des troubles du comportement, notamment alimentaire. Aucun traitement spécifique n'est actuellement disponible, à l'exception d'une prise en charge globale, spécialisée et multidisciplinaire (diététique alimentaire et activité physique, psychomotricité, traitement substitutif hormonal...), à mettre en place le plus précocement possible, dès la petite enfance. Sur le plan de la prise en charge thérapeutique, le point majeur est d'instaurer une prise en charge diététique et des troubles du comportement alimentaire avec un suivi personnalisé en s'appuyant sur l'entourage qui doit être encadrant. Les apports caloriques doivent être réduits (en dessous de 1 500 kcal/24 h) avec un contrôle strict de l'accès à la nourriture. L'alimentation doit être ritualisée dans un cadre rassurant. La pratique physique régulière doit être encouragée en tenant compte des difficultés (handicap fonctionnel, hypotonie, capacités cardiorespiratoires). Le traitement comprend également celui des comor-

bidités de l'obésité, des autres atteintes (orthopédiques...) et les substitutions hormonales en fonction des déficits mis en évidence. Une évaluation et un suivi psychologique et/ou psychiatrique des troubles du comportement sont indispensables pour pouvoir parvenir à tous ces objectifs de traitement. Enfin, la prise en charge socio-éducative centrée sur un projet de vie, des structures de vie adaptées et occupationnelles doit également être systématique, sans quoi la prise en charge médicale et pluridisciplinaire ne peut aboutir.

Dans le SPW, le traitement par GH doit être discuté. En effet, les essais thérapeutiques ont montré que ce traitement, débuté avant l'âge d'un an, à des posologies utilisées habituellement dans le retard de croissance de l'enfant, améliore la croissance, la composition corporelle, la force musculaire, les capacités et l'agilité physiques, les performances motrices et le métabolisme lipidique chez l'enfant et l'adulte présentant un

SPW [2]. Différentes molécules (béloranibe, ocytocine, topiramate, ghréline non acylée) sont actuellement en cours de développement et semblent très prometteuses pour la prise en charge future du SPW.

La chirurgie bariatrique, qui pourtant paraît indiquée dans de telles situations d'obésité menaçante et multicompliquée, n'est pas envisageable chez les patients atteints d'obésités syndromiques compte tenu des résultats médiocres à moyen terme et des complications plus fréquentes [16].

Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques est indispensable en raison des obésités massives et précoces développées par ces patients. L'utilisation d'agonistes de MC4R hautement sélectifs chez les patients ayant une interruption du signal mélanocortine en amont de MC4R, telles que ceux porteurs de mutations de LEPR, POMC ou PCSK1 par exemple, pourrait devenir une option thérapeutique en restituant le signal mélanocortine en aval de la mutation [17]. Des essais thérapeutiques ont d'ailleurs débuté avec le composé RM-493, agoniste de l' α -MSH, chez le sujet volontaire sain, chez les patients présentant des mutations de gènes impliqués dans la voie leptine-mélanocortines mais également dans le cadre du syndrome de Prader-Willi. RM-493 augmenterait la dépense énergétique de repos chez les sujets obèses, sans effets secondaires sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle [18].

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. Néanmoins, la transition entre la prise en charge pédiatrique et la médecine d'adulte reste un moment critique, souvent associée à des ruptures de parcours tant sur le plan médi-

cal que sur le plan social (projet de vie, insertion dans les structures médico-sociales, prise en charge globale et coordonnée). Aussi un effort indispensable pour le devenir des adolescents souffrant d'obésités génétiques doit être porté sur cette période critique où l'on voit s'aggraver les troubles du comportement et l'obésité. Nos espoirs se tournent vers des 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

1. LLORET-LINARES C, FAUCHER P, COUPAYE M *et al.* Comparison of body composition, basal metabolic rate and metabolic outcomes of adults with Prader Willi syndrome or lesional hypothalamic disease, with primary obesity. *Int J Obes*, 2013;37:1198-1203.
2. TAUBER M, THUILLEAUX D, BIETH E. Prader-Willi syndrome in 2015. *Med Sci*, 2015; 31:853-860.
3. CHENNEN K, SCERBO MJ, DOLLFUS H *et al.* Bardet-Biedl syndrome: cilia and obesity - From genes to integrative approaches. *Med Sci*, 2014;30:1034-1039.
4. MONTAGUE CT, FAROOQI IS, WHITEHEAD JP *et al.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 1997;387:903-908.
5. CLÉMENT K, VAISSE C, LAHLOU N *et al.* A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 1998;392:398-401.
6. KRUDE H, BIEBERMANN H, SCHNABEL D *et al.* Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:4633-4640.
7. JACKSON RS, CREEMERS JW, OHAGI S *et al.* Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet*, 1997;16:303-306.
8. HUVENNE H, LE BEYEC J, PÉPIN D *et al.* Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a Δ exon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France suggests a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:757-766.
9. NIZARD J, DOMMERGUES M, CLÉMENT K. Pregnancy in a woman with a leptin-receptor mutation. *N Engl J Med*, 2012;366:1064-1065.
10. WABITSCH M, FUNCKE JB, LENNERZ B *et al.* Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *N Engl J Med*, 2015;372:48-54.
11. HINNEY A, VOLCKMAR AL, KNOLL N. Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013;114: 147-191.
12. LUBRANO-BERTHELIER C, DUBERN B, LACORTE JM *et al.* Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:1811-1818.
13. FAROOQI IS, KEOGH JM, YEO GS *et al.* Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*, 2003;348:1085-1095.
14. DUBERN B, BISBIS S, TALBAOUI H *et al.* Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *J Pediatr*, 2007;150:613-617.
15. VALETTE M, POITOU C, KESSE-GUYOT E *et al.* Association between melanocortin-4 receptor mutations and eating behaviors in obese patients: a case-control study. *Int J Obes*, 2014;38:883-885.
16. SCHEIMANN AO, BUTLER MG, GOURASH L *et al.* Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008;46:80-83.
17. 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.
18. CHEN KY, MUNIYAPPA R, ABEL BS *et al.* RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:1639-1645.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.