

I Revues générales

Physiopathologie des maigreurs constitutionnelles

RÉSUMÉ : La maigreur constitutionnelle n'est pas une condition pathologique, elle correspond à une maigreur physiologique régie par des processus métaboliques spécifiques. Elle n'est pas en rapport avec un trouble du comportement alimentaire et n'entraîne pas de dénutrition.

Bien qu'il n'y ait pas de gène spécifique identifié, son origine génétique est reconnue. Les maigres constitutionnels ont ainsi une régulation de la prise alimentaire différente avec un profil plus anorexigène des hormones digestives impliquées dans la régulation de l'appétit. Leur dépense énergétique est souvent augmentée avec la réalisation inconsciente de petits mouvements répétitifs et en raison d'une activité plus importante du tissu adipeux brun impliqué dans la thermogénèse.

Enfin, leur microbiote intestinal est différent, au moins qualitativement, et certains métabolites bactériens pourraient avoir un rôle direct sur la régulation de leur appétit.



J. LEMALE

Service de Nutrition et Gastroentérologie
Pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

La préoccupation pondérale est omniprésente dans le monde occidental et cela dès le plus jeune âge. La minceur renvoie à une image esthétique positive et de bonne santé. La maigreur constitutionnelle correspond à un état de minceur extrême. Il s'agit d'une situation de maigreur physiologique sans trouble du comportement alimentaire ni dénutrition. Cependant, chez l'enfant ou l'adolescent, elle est parfois source d'inquiétude pour les parents et pour certains soignants compte tenu de la prise de poids très faible au cours des années. Les travaux sur le sujet sont limités, probablement en rapport avec l'absence de comorbidités associées à cette condition, contrairement à l'obésité.

On définit la maigreur constitutionnelle de l'enfant par une croissance pondérale inférieure d'au moins 2 déviations standards à la courbe staturale, ou bien par un rapport du poids sur le poids attendu pour la taille inférieur à 85 %, sans dénutrition clinique. Un contexte de maigreur

chez les parents ou les grands-parents doit être recherché.

Pour parler de maigreur constitutionnelle, l'étude de la cinétique de la courbe staturo-pondérale est essentielle. La courbe de poids est le plus souvent régulière sur un même couloir depuis les premiers mois de vie ; un petit "décrochage" du poids vers un couloir inférieur est parfois observé, mais il n'y a jamais de retentissement sur la croissance staturale. Ces enfants et ces adolescents sont en très bon état général. À l'adolescence, le désir de prendre du poids sans y parvenir est souvent évoqué. En cas de doute avec une pathologie organique, des examens complémentaires doivent être prescrits. Chez l'adolescente, le diagnostic différentiel avec une anorexie mentale est parfois évoqué.

Plusieurs mécanismes physiologiques peuvent expliquer la maigreur constitutionnelle.

Revue générale

■ Implication de la génétique

Son rôle dans la survenue d'une maigreur constitutionnelle est indéniable, l'existence d'antécédents familiaux de maigreur est d'ailleurs nécessaire pour porter le diagnostic. Plusieurs travaux épidémiologiques ont mis en évidence une aggrégation familiale à la maigreur [1]. Des études chez les aborigènes d'Australie ont montré que leur indice de masse corporelle (IMC) était souvent bas alors qu'ils étaient en excellente santé. Dans ces populations, de génération en génération, jusqu'à 14 % des femmes avaient un IMC < 16 kg/m² [2]. De même, dans une étude réalisée au Royaume-Uni, la revue des données anthropométriques de 7 078 enfants et leurs parents a mis en évidence que le meilleur facteur prédictif de maigreur chez l'enfant était la maigreur des parents, avec un "risque" évalué à 16 % en cas de maigreur chez les deux parents.

En 2011, une équipe suisse a souligné que la délétion d'une région du bras court du chromosome 16 (16p11.2) était responsable de certains cas d'obésité sévère ; mais à l'inverse, ils ont montré qu'une duplication de cette même région était associée à la survenue d'une maigreur. Ce travail a permis de décrire un effet miroir entre les maigreurs extrêmes et les obésités sévères. Des travaux sont actuellement en cours pour étudier les 29 gènes de cette région dupliquée, et essayer de trouver si un ou plusieurs gènes sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire [3].

■ Le rôle des hormones de la régulation de l'appétit

Le comportement alimentaire, alternant des périodes prandiales et interprandiales, est sous la dépendance des hormones de la régulation de l'appétit. La sensation de faim est régie par la ghréline, hormone orexigène sécrétée par l'estomac. Le repas prend fin sous l'effet de plusieurs hormones anorexigènes,

notamment le peptide YY (PYY) et le glucagon like-peptide 1 (GLP1) sécrétés par les cellules entérochromaffines de l'intestin. Ces hormones agissent sur différentes aires hypothalamiques pour réguler l'appétit, un système de boucle de rétroaction se met en place impliquant également le nerf vague.

Le profil de sécrétion de ces hormones semble spécifique chez les enfants et les adolescents avec une maigreur constitutionnelle. En situation d'alimentation normale, leurs taux de ghréline et de GLP1 sont identiques à ceux de témoins normo-pondéraux, mais leurs taux de PYY sont plus élevés en cycle sur 24 h et au cours d'un repas, ce qui peut expliquer la satiété rapide de ces enfants pendant l'un de ces repas [4]. Cependant, dans la majorité des cas, l'apport énergétique par 24 h de ces enfants maigres est identique à celui des sujets normo-pondéraux.

Il existe donc souvent une compensation des faibles quantités prises au cours des repas par un phénomène de grignotage et de *snacking* qui semble "physiologique" chez les maigres constitutionnels. La même équipe a mis en évidence que la sécrétion des neuropeptides impliqués dans la régulation de l'appétit était également différente chez les maigres constitutionnels par rapport à des témoins normo-pondéraux. En effet, on sait qu'au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, plusieurs populations neuronales sont impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique – parmi celles-ci, le NPY/AGRP et le POMC/CART. Le neuropeptide Y (NPY) sécrété par les neurones du même nom est un puissant neurotransmetteur orexigène alors que les neurones POMC synthétisent de la α -MSH, ligand agoniste des récepteurs MC4R permettant une inhibition de la prise alimentaire. Ainsi, dans leur étude, les auteurs ont noté que le profil plasmatique circadien de NPY n'était pas modifié chez les maigres constitutionnels par rapport aux témoins, suggérant un signal de déclen-

chement de la faim normal. En revanche, les taux plasmatiques de α -MSH étaient plus élevés de midi à 16 h par rapport aux témoins, ce qui entraîne une satiété plus rapide et prolongée, [5].

En cas de suralimentation de jeunes adultes maigres constitutionnels pendant 15 jours, une résistance à la prise de poids était observée par rapport à des témoins normo-pondéraux. La suralimentation ne réduisait pas les taux de ghréline. Par contre, en période de jeun, ces taux étaient plus bas chez les maigres constitutionnels. Ils présentaient en plus une majoration de leur profil anorexigène avec une augmentation des taux de PYY déjà plus élevés de base et des pics post-prandiaux de PYY et GLP1 accentués [6].

■ Modification de la dépense énergétique

L'expérience de suralimentation de patients avec une maigreur constitutionnelle a montré que l'activité physique n'était pas plus importante pendant la période de suralimentation. Il n'y avait donc pas de comportement compensatoire, mais le métabolisme de base évalué par calorimétrie était significativement augmenté chez les maigres par rapport aux témoins. Cependant, ce phénomène ne semblait pas suffisant pour compenser à lui seul l'augmentation de la prise alimentaire [7].

Une dépense énergétique supplémentaire existe donc chez les maigres constitutionnels.

1. Le rôle du *fidgeting*

Il s'agit de la réalisation de petits mouvements répétitifs effectués le plus souvent de façon inconsciente (mouvements des doigts, tressautement de la jambe, entortillement des cheveux...). Ceux-ci, réalisés tout au long de la journée, pourraient contribuer à l'augmentation de la dépense énergétique.

2. Le rôle du tissu adipeux brun

Ce tissu, à la différence du tissu adipeux blanc, principalement impliqué dans le stockage des lipides, est le siège de la thermogenèse adaptative. Il favorise la dépense énergétique sous forme de chaleur. Celui-ci est peu présent chez l'Homme après la naissance, mais des études récentes chez l'adulte ont montré qu'il existe chez certains individus et que sa proportion était inversement corrélée à l'IMC [8].

3. Le rôle de la NEAT (Non exercise activity thermogenesis)

Elle correspond à l'énergie dépensée pour tout ce qui n'est pas dormir, manger et faire des exercices sportifs. Il s'agit donc de l'énergie dépensée pour des actes de la vie quotidienne comme marcher jusqu'à l'école, écrire, taper à l'ordinateur... Levine *et al.* ont démontré dans leurs travaux que 2/3 des adultes normo-pondéraux suralimentés pendant 8 jours avaient une résistance à la prise de poids en rapport avec une augmentation de leur NEAT. Ce phénomène pourrait être augmenté en cas de maigreur constitutionnelle [9].

Implication du microbiote intestinal

Les différences qualitatives et quantitatives entre le microbiote intestinal d'enfants obèses et normo-pondéraux sont désormais bien établies. Des corrélations ont pu être établies entre l'IMC et des groupes bactériens. En comparant le microbiote fécal d'enfants de 3 à 11 ans de différentes corpulences, Ignacio *et al.* ont mis en évidence une corrélation positive entre l'IMC et les copies bactériennes détectées par PCR de *Lactobacillus spp* et *Bacteroides fragilis*. À l'inverse, il existait une corrélation négative entre l'IMC et *Bifidobacterium spp* [10]. De même, plus l'IMC diminuait, plus les bactéries *Methobrevibacter smithii* et *E Coli*

étaient abondantes. Si la plupart des études s'intéressent à la diversité bactérienne, les nutriments responsables de la croissance bactérienne pourraient avoir un rôle plus important sur le métabolisme de l'hôte. Ainsi, durant leur phase de croissance, les bactéries digestives pourraient synthétiser des protéines qui influencent la régulation de l'appétit. Breton *et al.* ont récemment identifié la protéase caséinolytique B produite par *E Coli*. Cette protéine, dosable dans le plasma, serait un antigène mimétique de la α -MSH, neuropeptide jouant un rôle clé dans la satiété en se fixant à MC4R [11]. Ainsi, il est probable que le microbiote intestinal des enfants maigres constitutionnels soit particulier, non seulement par le type de bactéries présentes mais aussi par les métabolites bactériens synthétisés.

Il est également important de noter que les maigres constitutionnels ont une baisse de leur densité minérale osseuse, la corticale osseuse est amincie et les travées osseuses sont moins nombreuses par rapport à des sujets

normo-pondéraux [12]. Ces anomalies ne sont pas bien expliquées, mais des modifications pourraient avoir lieu au niveau de la différenciation des cellules souches, précurseurs communs entre les adipocytes et les cellules osseuses.

Conclusion

La maigreur constitutionnelle est un état physiologique de maigreur sans dénutrition ni phénomène pathologique. Elle dépend indéniablement de facteurs génétiques, mais la régulation de la balance énergétique est spécifique (sécrétion plus importante d'hormones digestives anorexigènes au cours de la journée, augmentation de la NEAT, du fidgeting...). Le tissu adipeux brun et le microbiote intestinal ont aussi sans doute une implication dans ce modèle humain de résistance à la prise de poids (*fig. 1*). La maigreur constitutionnelle de l'enfant doit être connue des médecins pour éviter toute prescription d'examen complémentaires et de régimes enrichis inutiles.

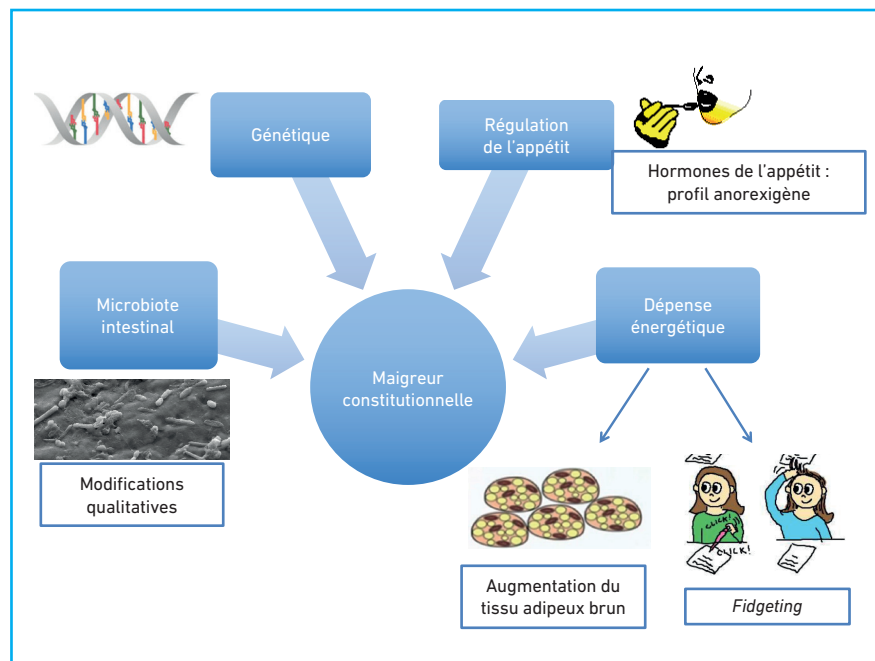


Fig. 1.

Revue générale

POINTS FORTS

- La maigreur constitutionnelle est un état physiologique de maigreur sans dénutrition ni trouble du comportement alimentaire.
- Une prédisposition génétique est indéniable, des antécédents familiaux de maigreur doivent être recherchés.
- Les maigres constitutionnels ont une régulation spécifique de leur balance énergétique (sécrétion différente des hormones de la régulation de l'appétit, augmentation de la dépense énergétique non volontaire par un *fidgiting* et l'activité de leur tissu adipeux brun).
- Leur microbiote intestinal est également spécifique, les métabolites bactériens pourraient avoir un rôle sur la régulation de l'appétit.
- L'enrichissement de l'alimentation est inutile et n'a aucun effet sur la prise de poids.

BIBLIOGRAPHIE

1. WHITAKER KL *et al.* The intergenerational transmission of thinness. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2011;165:900-905.
2. NORGAN NG. Interpretation of low body mass indices: Australian aborigines. *Am J Phys Anthropol*, 1994;94:229-237.
3. JACQUEMONT *et al.* Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature*, 2011;478:97-102.
4. GERMAIN N *et al.* Constitutional thinness and lean anorexia nervosa display opposite concentrations of peptide YY, glucagon-like peptide 1, ghrelin and leptin. *Am J Clin Nutr*, 2007;85:967-971.
5. GALUSCA B, PREVOST G, GERMAIN N *et al.* Neuropeptide Y and α -MSH circadian levels in two populations with low body weight: anorexia nervosa and constitutional thinness. *PLoS One*, 2015;10:e0122040.
6. GERMAIN N *et al.* Specific appetite, energetic and metabolomics responses to fat overfeeding in resistant to bodyweight gain constitutional thinness. *Nutr Diabetes*, 2014;4:e126.
7. BOSSU *et al.* Energy expenditure adjusted for body composition differentiates constitutional thinness from both normal subjects and anorexia nervosa. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007;292:E132-137.
8. PASANISI *et al.* Evidence of brown fat activity in constitutional leanness. *JCEM*, 2013;98:1214-1218.
9. LEVINE J. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science*, 1999;283:212-214.
10. IGNACIO A, FERNANDES MR, RODRIGUES VA *et al.* Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clin Microbiol Infect*, 2016;22:258.e1-8.
11. BRETON J, TENNOUNE N, LUCAS N *et al.* Gut Commensal *E. coli* Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. *Cell Metab*, 2016;23:324-334.
12. GALUSCA B, GERMAIN N, ESTOUR B. Bone abnormalities in constitutional thinness. *Br J Nutr*, 2009;102:1698-1699.

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