

I Revues générales

Obésités génétiques rares : perspectives diagnostiques et thérapeutiques

RÉSUMÉ : Les obésités génétiques représentent 5-10 % des obésités précoces, débutant très tôt dans la vie. Elles sont le plus souvent secondaires à une dysrégulation hypothalamique au niveau de la voie leptine/mélanocortines qui joue un rôle clé dans le contrôle de la prise alimentaire. Cette origine physiopathologique commune des obésités génétiques rares, qu'elles soient syndromiques ou monogéniques, est à l'origine un véritable *continuum* entre les situations cliniques avec un phénotype commun (obésité précoce et sévère avec hyperphagie sévère associée le plus souvent à des anomalies endocriniennes et/ou un trouble du neurodéveloppement et/ou des anomalies malformatives). De nouvelles molécules ciblant l'hypothalamus existent maintenant pour ces formes génétiques, ce qui justifie de les diagnostiquer le plus tôt possible au cours de l'enfance.



B. DUBERN

Service Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

Le développement précoce de l'obésité au cours de la vie implique toujours une prédisposition génétique, en interaction avec des facteurs environnementaux variables en fonction des situations (mode de vie, manque de sommeil, etc.) [1]. L'obésité précoce est reconnue comme une véritable maladie des centres de régulation de la faim, avec une héritabilité génétique pouvant atteindre jusqu'à 90 % dans les situations d'obésité sévère et précoce (débutant dès les premières années de vie). Deux tableaux cliniques sont classiquement décrits : les obésités génétiques de causes rares ou obésités précoces, avec ou sans trouble du neurodéveloppement (5-10 % des cas), et l'obésité dite polygénique plus commune et plus fréquente [1]. Le diagnostic d'obésité génétique rare doit être évoqué devant un tableau évocateur, afin de pouvoir proposer une prise en charge adaptée dès que possible et le cas échéant des innovations thérapeutiques ciblant l'hypothalamus [2].

La dysrégulation du contrôle de la faim et du poids au niveau hypothalamique est au centre du phénotype en cas d'obésités génétiques rares en raison de la réponse anormale aux signaux hormonaux venant de la périphérie (leptine, insuline, ghréline) et de l'altération des signaux venant du système nerveux autonome ou des voies hormonales hypophysaires [3]. Une des voies clés du contrôle hypothalamique est la voie leptine-mélanocortines dont l'interruption, quelle que soit son origine, entraîne une hyperphagie insatiable dès la petite enfance, particulièrement sévère dans les premières années de vie. Cette atteinte hypothalamique est aussi responsable d'une altération du métabolisme de base qui participe au développement anormal du tissu adipeux.

On distingue deux grandes catégories d'obésités génétiques rares [6] :
– **les obésités syndromiques** ou obésités associées à d'autres signes évocateurs de trouble du neurodéveloppement

Revue générale

(déficience intellectuelle ou retard psychomoteur et/ou des apprentissages, ou troubles du spectre de l'autisme) et/ou de syndrome malformatif congénital (éléments dysmorphiques, anomalies d'organe). Les syndromes de Prader-Willi (SPW), de l'X-fragile et de Bardet-Biedl (BBS) en sont les plus fréquents ;

– **les obésités monogéniques non syndromiques** liées à un variant pathogène dans l'un des gènes de la voie leptine-mélanocortines. Actuellement, plus de soixante gènes ont été impliqués dans ces phénotypes [6]. Les plus connus sont les gènes de la leptine (*LEP*), de son récepteur (*LEPR*), de la proopiomélanocortine (*POMC*), de la prohormone convertase subtilisin/kexin 1 (*PCSK1*), et du récepteur aux mélanocortines de type 4 (*MCR4*). Il s'agit d'obésités très précoces avec une hyperphagie majeure et le plus souvent des déficits endocriniens centraux (déficit corticotrope en cas de déficit en *POMC*, hypogonadisme hypogonadotrope en cas de déficit en leptine, ou diabète insipide en cas de déficit en *PCSK1*, par exemple) [7].

Quand évoquer une obésité génétique ?

En raison de l'origine physiopathologique commune des obésités génétiques rares, qu'elles soient syndromiques ou

monogéniques par atteinte des centres régulateurs hypothalamiques, il existe un véritable *continuum* entre les situations cliniques avec un phénotype commun qui doit être repéré afin de proposer une prise en charge adaptée, dès que possible. Le Programme national de diagnostic et de soins (PNDS) Obésités de causes rares, publié en juillet 2021 sur le site de l'HAS aide à orienter les cliniciens dans ces situations :

(https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/texte_pnds_oberar19072021.pdf)

Le phénotype évocateur d'une obésité génétique (**tableau 1**) est donc une obésité très précoce (dès les premiers mois de vie) et sévère (IMC > à la courbe IOTF 30 ou score de l'IMC > + 3 DS (avant l'âge de 6 ans, voire 3 ans) avec un rebond d'adiposité avant 3 ans, voire une absence de rebond (**fig. 1**) [8, 9]. Cette obésité est associée à un comportement alimentaire inhabituel avec contrôle volontaire de la prise alimentaire quasi-impossible, hyperphagie incontrôlable, voire une impulsivité alimentaire. Il est souvent décrit par les parents une absence de rassasiement et de satiété, une intolérance à la restriction alimentaire avec des colères et de l'auto, voire de l'hétéro-agressivité. Dans certains syndromes, il existe parfois des obsessions centrées sur l'alimentation

interférant avec les activités quotidiennes, et des stratégies de recherche de nourriture pouvant aller jusqu'au vol. D'autres atteintes sont associées de façon inconstante selon les étiologies comme des troubles endocriniens d'origine centrale (insuffisance corticotrope, puberté précoce ou retardée, hypothyroïdie centrale, déficit somatotrope, entre autres, à rechercher systématiquement, en particulier en cas d'hypoglycémies néonatales, de retard statural ou de développement pubertaire anormal), des troubles du neurodéveloppement (hypotonie néonatale, retard du langage, déficience intellectuelle, troubles du spectre autistique et/ou troubles spécifiques des apprentissages). La présence de malformations congénitales (polydactylie, malformation rénale ou cardiaque), d'atteintes neurosensorielles (nystagmus, atteinte rétinienne, surdité entre autres) ou de particularités morphologiques associées doit aussi faire évoquer une origine génétique [2].

L'outil informatique *Obsgen* d'accès libre développé par notre équipe (<http://obsngen.nutriomics.org>) permet d'orienter les cliniciens. Si besoin, un contact peut être pris auprès des centres de références et de compétences maladies rares PRADORT (Syndrome de Prader-Willi et autres obésités rares avec troubles du comportement alimentaire).

Phénotypes communs	Phénotypes inconstants
<ul style="list-style-type: none"> ● Obésité de début très précoce (dès les premières années de vie) et sévère (IMC > à la courbe IOTF 30 avant l'âge de 6 ans voire 3 ans). ● Comportement alimentaire anormal avec contrôle volontaire de la prise alimentaire très limité (hyperphagie incontrôlable, impulsivité alimentaire, vols de nourriture). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Anomalies endocriniennes centrales (fréquentes) : hypogonadisme hypogonadotrope, retard de croissance statural par déficit en GH, insuffisance corticotrope par déficit en ACTH, etc. ● Anomalies neuropsychologiques (selon les étiologies) : trouble du neurodéveloppement avec déficience intellectuelle d'intensité variable ; troubles du spectre autistique ; troubles cognitifs avec difficultés de régulation émotionnelle ; troubles du comportement, voire tableaux psychiatriques. ● Anomalies sensorielles (selon les étiologies) : nystagmus, rétinopathie pigmentaire, surdité par exemple. ● Éléments dysmorphiques (selon les étiologies) : polydactylie, oreilles basses implantées par exemple. ● Troubles du sommeil et de la régulation des grandes fonctions hypothalamiques.

Tableau 1 : Tableau évocateur d'une obésité génétique rare.

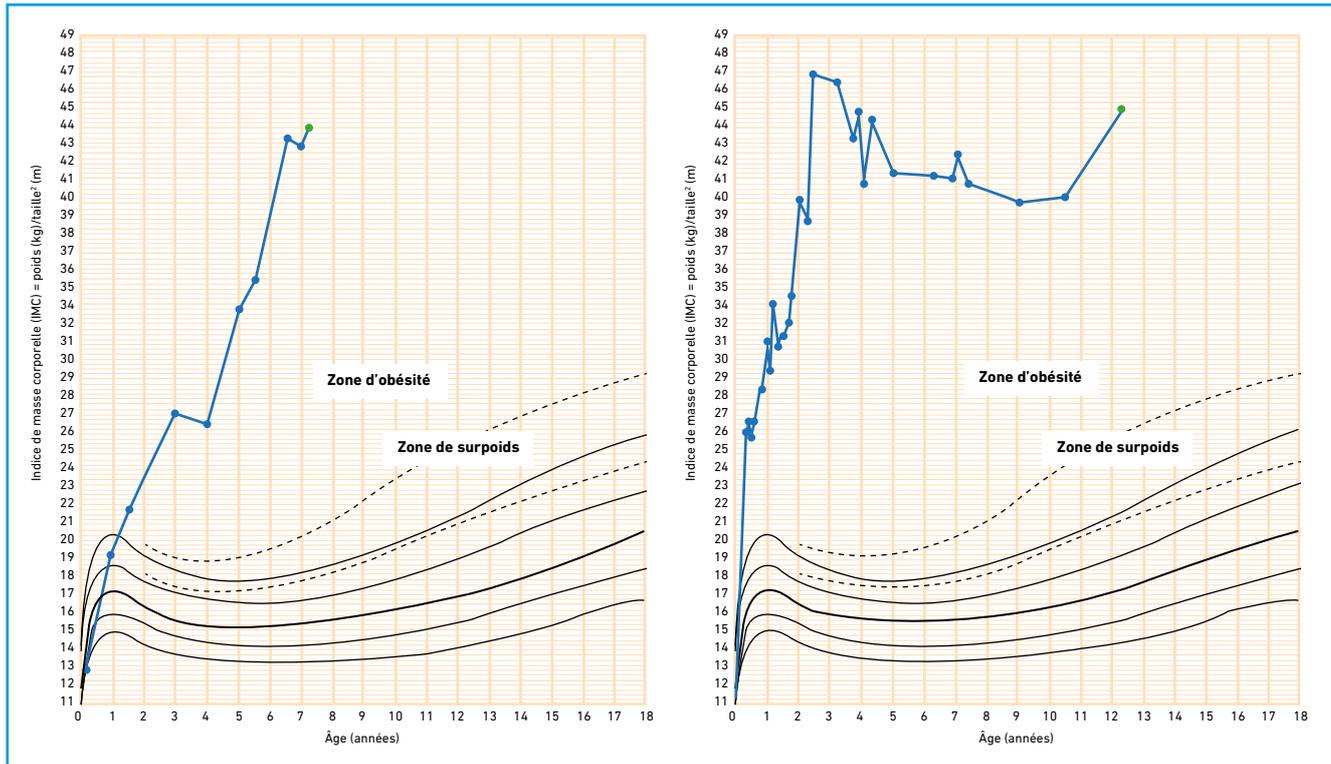


Fig. 1 : Exemples de courbes d'IMC évocatrices d'obésité génétique. Il est important de noter l'évolution rapide de l'IMC dès les premières années de vie sans rebond d'adiposité (défini par le nadir de l'IMC survenant normalement vers l'âge de 6 ans).

Quels examens faire en cas de suspicion d'obésité génétique ?

Les analyses génétiques peuvent être discutées avec un Centre de référence des maladies rares (CRMR) de la filière DéfiScience et dépendent du tableau clinique associé à l'obésité (**fig. 2**). En cas d'obésité sévère et précoce avec anomalies endocriniennes, qu'il y ait ou non un trouble du neurodéveloppement, la recherche de variants pathogènes dans les principaux gènes de la voie leptine-mélanocortines reste indispensable [2]. En cas de trouble du neurodéveloppement, la recherche des principaux syndromes, associés à une obésité, peut être indiquée (SPW, X fragile, BBS).

Des recherches plus spécifiques sont discutées au cas par cas avec un neurogénéticien en fonction du phénotype clinique (exome, voire génome).

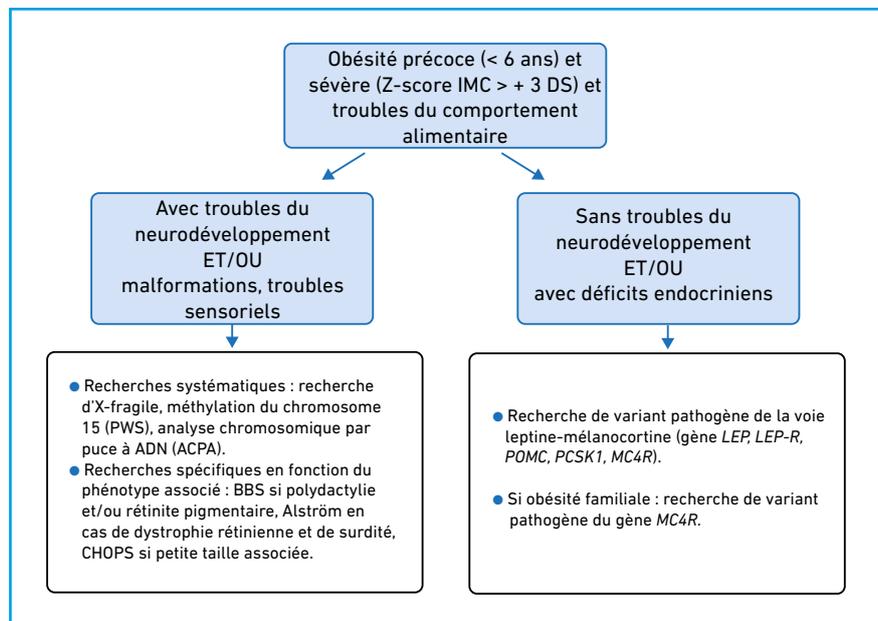


Fig. 2 : Analyses génétiques à réaliser en cas de suspicion d'obésité génétique. D'après le Programme National de Diagnostic et de Soins Obésités de Causes Rares, juillet 2021, HAS. LEP : leptine ; LEP-R : récepteur à la leptine ; MC4R : récepteur aux mélanocortines de type 4 ; PCSK1 : prohormone convertase subtilisin/kexin 1 ; POMC : proopiomélanocortine ; PWS : Prader-Willi Syndrome.

I Revues générales

POINTS FORTS

- Les obésités génétiques, qu'elles soient monogéniques ou syndromiques, sont secondaires à une dysrégulation hypothalamique au niveau de la voie leptine/mélanocortines qui joue un rôle clé dans le contrôle de la prise alimentaire.
- Leur phénotype commun est une obésité précoce (avant l'âge 6 ans) avec comportement alimentaire anormal (impulsivité alimentaire, contrôle impossible, colères en cas de restriction) associée à d'autres phénotypes comme des anomalies endocriniennes et/ou un trouble du neurodéveloppement.
- Le bilan génétique minimal est l'analyse des gènes de la voie leptine/mélanocortines, et en cas de trouble du neurodéveloppement, l'étude de la méthylation du chromosome 15, la recherche d'X fragile et une étude par ACPA.
- Des molécules innovantes ciblant l'hypothalamus restituent le signal de satiété en cas d'interruption de la voie leptine/mélanocortines en amont de MC4R (déficit en POMC ou LEPR ou syndrome de Bardet-Biedl).
- La chirurgie bariatrique est à discuter avec grande prudence dans ces situations en raison de son efficacité moindre à moyen terme avec une reprise de poids plus précoce.

Quelles sont les perspectives thérapeutiques dans les obésités génétiques en 2023 ?

Actuellement, des innovations thérapeutiques ciblant obésités génétiques arrivent sur le marché. La leptine recombinante permet ainsi de traiter les patients déficitaires en leptine avec un effet bénéfique sur le poids et l'hyperphagie du fait de la restitution du signal leptine [3]. Depuis plus récemment, l'agoniste de MC4R (setmelanotide ou IMCIVREE, *Rythm Pharmaceuticals*) est disponible pour traiter les patients porteurs de variants génétiques interrompant la voie leptine-mélanocortines (déficit en POMC et LEPR) et les patients ayant un BBS. Cette molécule a montré son effet rapide sur l'hyperphagie des patients âgés de plus de 12 ans obèses par déficit en POMC ou LEPR, avec une diminution de la prise alimentaire et une perte de poids de plus de 10 % après un an de traitement [10, 11]. Les

principaux effets secondaires décrits sont une hypermélanodermie du fait de l'action de l'agoniste de MC4R sur les récepteurs du type 1 au niveau cutané et des réactions locales transitoires au niveau du site d'injection [12]. La description récente de deux patients, traités depuis 7 ans en continu par cette molécule, a montré son effet bénéfique persistant sur le poids et l'hyperphagie, sans effets secondaires supplémentaires à long terme [13]. Ces résultats très encourageants invitent à envisager maintenant une prise en charge médicamenteuse ciblée et efficace pour les enfants ayant des obésités par variants homozygotes et probablement hétérozygotes dans les gènes de la voie leptine/mélanocortines. Dans le BBS, le défaut d'adressage de récepteur de la leptine au pôle des cellules hypothalamiques, impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire, explique en grande partie l'hyperphagie et l'obésité décrite. Là aussi, la setmelanotide a montré son effet

bénéfique sur l'hyperphagie. Elle est autorisée depuis peu chez ces patients pour limiter l'évolution pondérale [14]. Certains mécanismes moléculaires étant partagés par d'autres formes génétiques d'obésité, cette molécule pourrait avoir des indications plus larges comme dans le SPW en cas de variant du gène *MAGEL 2* impliqué dans les neurones à POMC.

La recherche en innovation thérapeutique s'est aussi rapidement développée dans les obésités syndromiques, comme le SPW. Par exemple, les patients atteints de ce syndrome ont une réduction significative du nombre de neurones hypothalamiques produisant de l'ocytocine avec diminution de l'ocytocine circulante, pouvant expliquer en partie le phénotype alimentaire. L'administration d'ocytocine nasale a ainsi permis d'améliorer l'hyperphagie et les paramètres relationnels à l'adolescence [15]. De même, son administration intranasale en période néonatale améliore les troubles de la succion et les interactions sociales des nourrissons avec un SPW. D'autres molécules sont en cours d'évaluation pour limiter l'hyperphagie et l'évolution pondérale [16, 17] et feront probablement partie de la prise en charge personnalisée de ces patients, dès le plus jeune âge, en complément des autres traitements, comme l'hormone de croissance par exemple [18].

Les agonistes du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) sont actuellement une thérapeutique médicamenteuse d'avenir chez l'adulte et probablement l'enfant. Le GLP-1, entérohormone produite par le tube digestif, est connu pour son effet incrétiline dans le traitement du diabète de type 2 mais aussi pour son effet anorexigène par action sur l'hypothalamus via le nerf vague. Les analogues de GLP-1, actuellement développés dans l'obésité pour renforcer le signal de satiété chez les patients, montrent une efficacité notable sur l'hyperphagie et l'évolution pondérale [19]. Les effets secondaires sont principalement digestifs à l'initiation du traitement. Ces molécules sont

actuellement discutées dans les obésités génétiques mais leur efficacité reste à démontrer même si elles semblent avoir un effet bénéfique dans les obésités hypothalamiques (après chirurgie de craniopharyngiome par exemple) dont le mécanisme est proche de celui des obésités génétiques [17, 20]. Le développement rapide de ces molécules et l'absence d'effets secondaires graves nous amènent donc à penser qu'ils feront bientôt partie de l'arsenal thérapeutique chez les enfants obèses à partir de 12 ans, voire 6 ans pour la setmelanotide dans les situations d'obésité génétique, et permettront de limiter l'évolution pondérale avant l'âge adulte.

Ces innovations thérapeutiques sont d'autant plus porteuses d'espoir dans la mesure où la chirurgie bariatrique a une efficacité moindre avec des reprises de poids plus précoces en cas de variants homozygotes ou hétérozygotes sur la voie leptine/mélanocortines ou cas d'obésité syndromique. Ces observations incitent donc à la prudence dans ces situations d'obésité précoce et à rechercher systématiquement une cause génétique au développement précoce d'une obésité massive [21, 22].

■ Conclusion

Le développement rapide de nouvelles molécules ciblant l'hypothalamus et l'hyperphagie des enfants ayant des obésités précoces, quelle que soit l'origine de l'obésité (monogénique, syndromique et probablement lésionnelle), vont permettre d'aider à prévenir l'évolution pondérale pendant l'enfance et le développement d'obésités sévères à l'âge adulte, le plus souvent compliquées. La prise en charge multidisciplinaire de ces enfants permettra ainsi de proposer un plan personnalisé selon les situations et de l'évolution de chaque enfant, avec discussion d'une prise en charge classique et/ou médicamenteuse ciblée, avec le développement d'une médecine de précision dans ces formes d'obésité.

BIBLIOGRAPHIE

- BOUCHARD C. Genetics of obesity: what we have learned over decades of research. *Obes Silver Spring Md*, 2021; 29:802-820.
- DUBERN B, MOSBAH H, PIGEYRE M *et al*. Rare genetic causes of obesity: diagnosis and management in clinical care. *Ann Endocrinol*, 2022;83:63-72.
- FAROOQI IS. Monogenic Obesity Syndromes Provide Insights Into the Hypothalamic Regulation of Appetite and Associated Behaviors. *Biol Psychiatry*, 2022;91:856-859.
- DUBERN B, MOSBAH H, PIGEYRE M *et al*. Rare genetic causes of obesity: diagnosis and management in clinical care. *Ann Endocrinol*, 2021;S0003-4266: 01109-011094.
- PIGEYRE M, YAZDI FT, KAUR Y *et al*. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci Lond*, 2016;130:943-986.
- FAROOQI IS. Monogenic human obesity syndromes. *Handb Clin Neurol*, 2021; 181:301-310.
- HUVENNE H, LE BEYEC J, PEPIN 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:E757-766.
- WABITSCH M, FAROOQI S, FLÜCK CE *et al*. Natural history of obesity due to POMC, PCSK1, and LEPR Deficiency and the impact of setmelanotide. *J Endocr Soc*, 2022;6:bvac057.
- 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.
- CLÉMENT K, VAN DEN AKKER E, ARGENTE J *et al*. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;8:960-970.
- KANTI V, PUDER L, JAHNKE I *et al*. A Melanocortin-4 receptor agonist induces skin and hair pigmentation in patients with monogenic mutations in the leptin-melanocortin pathway. *Skin Pharmacol Physiol*, 2021;34:307-316.
- KÜHNEN P, CLÉMENT K. Long-Term MC4R Agonist Treatment in POMC-Deficient Patients. *N Engl J Med*, 2022;387: 852-854.
- HAWS RM, GORDON G, HAN JC *et al*. The efficacy and safety of setmelanotide in individuals with Bardet-Biedl syndrome or Alström syndrome: phase 3 trial design. *Contemp Clin Trials Commun*, 2021;22:100780.
- TAUBER M, BOULANOUAR K, DIENE G *et al*. The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics*, 2017;139:e20162976.
- CONSOLI A, ÇABAL BERTHOUMIEU S, RAFFIN M *et al*. Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome: TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. *Transl Psychiatry*, 2019;9:274.
- DIENE G, ANGULO M, HALE PM *et al*. Liraglutide for weight management in children and adolescents with prader-willi syndrome and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022;dgac549.
- TAUBER M, DIENE G. Prader-Willi syndrome : hormone therapies. *Handb Clin Neurol*, 2021;181:351-367.
- JENSTERLE M, JANEŽ A. Glucagon like peptide 1 receptor agonists in the treatment of obesity. *Horm Res Paediatr*, 2021.
- WILDING JPH, BATTERHAM RL, CALANNA S *et al*. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*, 2021;384:989-1002.
- POITOU C, PUDER L, DUBERN B *et al*. Long-term outcomes of bariatric surgery in patients with bi-allelic mutations in the POMC, LEPR, and MC4R genes. *Surg Obes Relat Dis*, 2021;S1550-7289:00233-1.
- CAMPOS A, CIFUENTES L, HASHEM A *et al*. Effects of heterozygous variants in the leptin-melanocortin pathway on roux-en-y gastric bypass outcomes: a 15-year case-Control study. *Obes Surg*, 2022;32:2632-2640.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Rythm Pharmaceuticals, Novo-Nordisks, Nestlé Health Science