

OBÉSITÉ MONOGÉNIQUE ET SYNDROMIQUE

Inge Lore Ruiz Arana, Thérèse Bouthors, Maria-Christina Antoniou

Introduction

L'obésité dite « commune » est fortement influencée par des facteurs sociaux, environnementaux et génétiques. Les études familiales, chez les jumeaux et des enfants adoptés ont montré que 40 à 70% du poids corporel s'explique par la variation génétique dans la population⁽¹⁾.

En revanche, les obésités monogénique et syndromique sont des formes d'obésité sévère et précoce qui s'accompagnent souvent d'une hyperphagie et qui ne sont que très peu influencées par l'environnement de l'enfant. Les gènes responsables de ces rares formes d'obésité sévère appartiennent à la voie de la leptine-melanocortine hypothalamique, qui régule la satiété et le poids corporel⁽²⁾. Le diagnostic précoce des obésités monogéniques et syndromiques est important pour détecter et suivre les anomalies et comorbidités associés, prévenir la stigmatisation des patients et parents, donner un conseil génétique et, si indiqué, mettre en place un traitement pharmacologique spécifique⁽³⁾.

Patiente

Laura est une fille qui se présente à l'âge de cinq ans avec une obésité sévère, IMC à + 6.6 DS. Elle est née avec un poids de naissance dans les normes et l'obésité s'est progressivement développée dès l'âge de 18 mois et s'accompagne d'une hyperphagie. Laura recherche activement la nourriture, réclame fréquemment à manger et a une frustration importante quand la mère essaie de restreindre la nourriture. Elle a autrement un développement normal et aucun antécédant de santé notable. Laura a une insulino-résistance importante (index HOMA 7.7) déjà à cinq ans. Malgré un suivi multidisciplinaire intensif et sa participation aux groupes thérapeutiques, son obésité reste très sévère et à douze ans elle a un IMC à 49,71 kg/m² (+5.42 DS).

Les deux parents de Laura présentent une obésité. La mère a eu récemment un bypass gastrique. Le père a perdu du poids avec des analogues de GLP-1.

Des analyses génétiques faites dans le contexte d'une obésité précoce et très sévère, accompagnée d'une hyperphagie révèlent une mutation hétérozy-

gote du MC4R héritée de sa mère. Elle est mise sous traitement par analogues de GLP-1 avec une bonne réponse.

Physiologie de la régulation du poids corporel

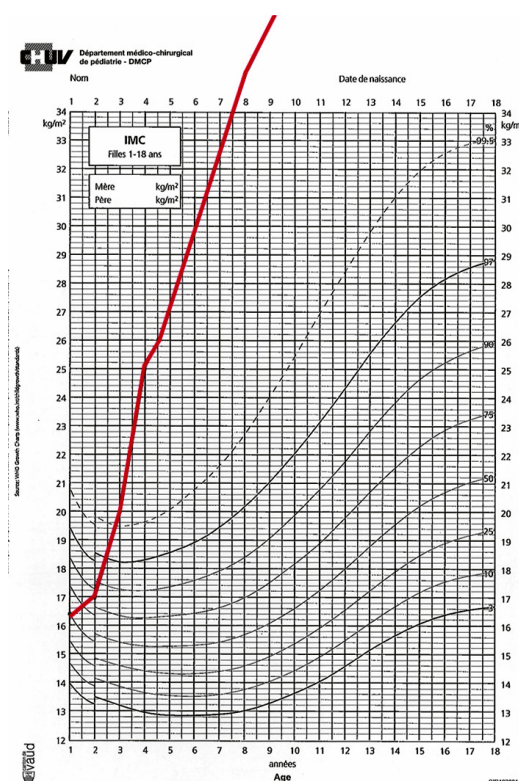
La régulation du poids corporel repose sur un équilibre subtil entre des processus homéostatiques et cognitivo-émotionnels, qui impliquent une interaction multifactorielle entre des hormones et des substances messagères au sein de circuits de régulation complexes. Une perturbation de ces systèmes peut entraîner un déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique, conduisant à l'obésité, ou au contraire à une prise de poids insuffisante^(4,5). Dans les conditions de vie modernes, favorisant les prédispositions sous-jacentes à l'obésité, la prise pondérale est bien plus facile à atteindre que la perte de poids, en raison des mécanismes régulateurs intrinsèques^(5,6).



Inge Lore Ruiz Arana

Thérèse Bouthors
Maria-Christina Antoniou

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.f.2025.2.2>



Correspondance :
Inge-Lore.Ruiz-Arana@chuv.ch

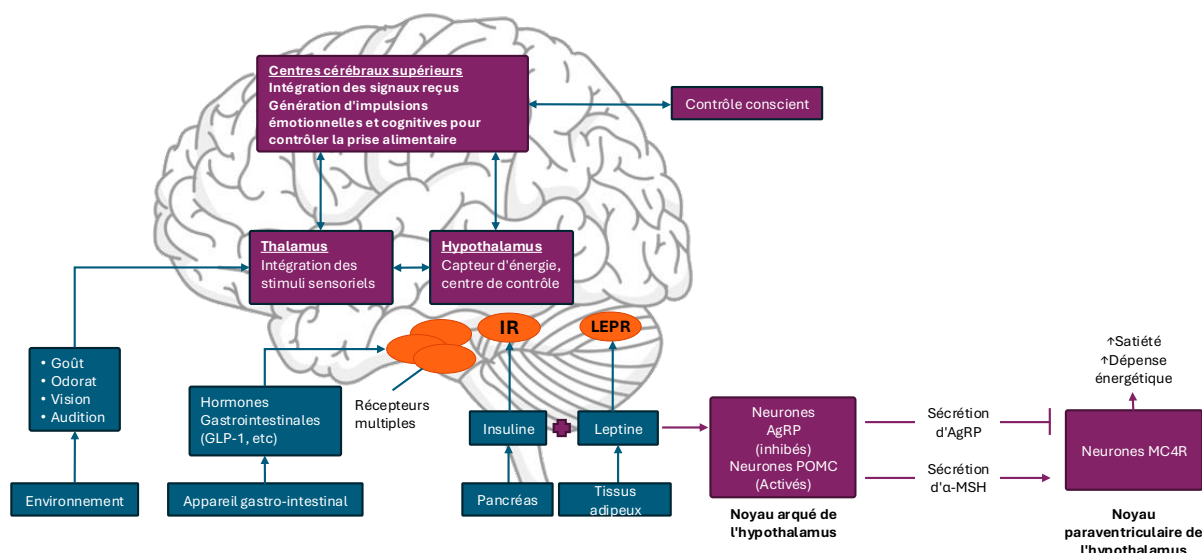


Figure 1. Circuits de contrôle de la régulation pondérale. IR récepteur de l'insuline; LEPR récepteur de la leptine; AgRP Agouti Related Peptide; POMC Proopiomélanocortine; α -MSH hormone α -mélanotrope; MC4R récepteurs de la mélanocortine-4 Adapté de⁽⁵⁾

Systèmes cérébraux impliqués dans la régulation du poids corporel

1. Homéostasie énergétique

Ce système est régulé principalement par des centres cérébraux situés dans l'hypothalamus et le tronc cérébral, et agit de manière inconsciente. Il intègre des signaux à long terme provenant des réserves énergétiques du tissu adipeux (p. ex. la leptine), ainsi que des signaux à court terme, liés à la faim et à la satiété, issus du tractus gastro-intestinal. Un bilan énergétique négatif, entraînant une réduction de la masse grasse, diminue les niveaux de leptine, ce qui augmente la sensation de faim. À l'inverse, la distension gastrique et la libération d'hormones gastro-intestinales, telles que l'insuline induisent temporairement une sensation de satiété^(4,5,7).

2. Contrôle cognitivo-émotionnel

Ce système, régulé par les centres cérébraux supérieurs, agit de manière consciente. Il combine les signaux homéostatiques avec des stimuli externes (p. ex., l'odeur ou le goût des aliments), des expériences personnelles et des émotions. Les perturbations de ce système peuvent se manifester par une alimentation émotionnelle ou des troubles du comportement alimentaire. Les aliments riches en calories activent davantage les zones de récompense cérébrales chez les personnes en excès pondéral que chez celles de poids normal^(4,5,7).

Ces deux systèmes interagissent étroitement, le contrôle cognitivo-émotionnel étant fortement influencé par les circuits homéostatiques. Des perturbations dues à des facteurs génétiques, à des pathologies, à des lésions traumatiques touchant les centres régulateurs, ou à une programmation prénatale peuvent modifier le seuil de régulation du poids corporel, rendant inefficace toute tentative consciente de contrôle des apports alimentaires⁽⁵⁾.

La voie leptine-mélanocortine

Cette voie constitue un mécanisme effecteur clé de la signalisation induite par la leptine au niveau cérébral. Le noyau arqué (ARC), situé à la base de l'hypothalamus, est le site principal d'action centrale de la leptine^(8,9), hormone peptidique principalement sécrétée par le tissu adipeux en lien avec la quantité du tissu adipeux et au bilan énergétique. L'ARC de l'hypothalamus héberge les neurones NPY/AgRP (Neuropeptide Y/Agouti Related Peptide) et Proopiomélanocortine (POMC), deux populations neuronales distinctes et antagonistes. Ainsi, des niveaux élevés de leptine activent les neurones POMC et inhibent les neurones AgRP/NPY. Le POMC, un précurseur hormonal, est clivé en différents peptides tels que l'hormone α -mélanotrope (α -MSH), grâce aux enzymes Proprotein convertase subtilisin/kexin-type 1 (PCSK1) et Carboxypeptidase (CPE), entre autres⁽¹⁰⁾. L' α -MSH active les récepteurs de la mélanocortine-4 (MC4R) situés dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, induisant une sensation de satiété et une diminution de la prise alimentaire^(5,11) et une augmentation de la dépense énergétique.

À l'inverse, des niveaux faibles de leptine activent les neurones AgRP/NPY et inhibent les neurones POMC, induisant la sensation de faim et la prise alimentaire⁽⁵⁾.

La liaison du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) à son récepteur, le récepteur tyrosine kinase neurotrophique 2 (NTRK2), est considéré comme un effecteur de la plasticité synaptique médiée par la leptine. Le facteur de transcription SIM1 (single-minded family basic helix-loop-helix [bHLH] transcription factor 1) est essentiel au développement du PVN⁽¹¹⁾.

Ce système joue un rôle central dans la pathogénèse de l'obésité et est une cible pour des thérapies

spécifiques. Les mutations des gènes impliqués dans la voie leptine-mélanocortine-MC4R, telles que le LEP, LEPR, POMC, PCSK1, CPE, MC4R, BDNF, NTRK2 et SIM1 sont associées à une hyperphagie et une obésité sévère et d'apparition précoce⁽¹¹⁾.

Caractéristiques cliniques de l'obésité monogénique et syndromique

Les enfants atteints d'une obésité monogénique et syndromique ont une prise de poids rapide depuis la naissance et développent une obésité sévère avant l'âge de cinq ans. La prise de poids excessive est en lien avec la présence d'une hyperphagie, qui implique une consommation disproportionnée d'aliments, un manque de satiété, une préoccupation excessive pour la nourriture, une recherche et accumulation d'aliments et une détresse importante en cas de refus de nourriture⁽¹⁾. Cependant, reconnaître et mesurer l'hyperphagie est difficile et son intensité dépend de la cause génétique sous-jacente, étant plus sévère et précoce dans le déficit en leptine ou mutation du récepteur de la leptine ainsi que dans le syndrome de Bardet-Biedel. Le questionnaire de Dykens est un outil qui a montré son utilité pour aider à évaluer le comportement hyperphagique dans d'autres obésités syndromiques et monogéniques⁽¹²⁾.

Des caractéristiques spécifiques peuvent nous aider à orienter plus précisément notre suspicion clinique. Le retard du développement, les difficultés d'apprentissage et les troubles du comportement orientent vers une étiologie syndromique de l'obésité⁽¹³⁾. Au contraire, la présence d'une obésité sévère isolée ou des altérations endocriniennes associées suggèrent une obésité monogénique⁽¹⁴⁾.

Ainsi, le déficit en leptine ou les mutations du récepteur de la leptine, maladies extrêmement rares, s'associent à un hypogonadisme hypogonadotrope et une hypothyroïdie légère ainsi qu'à des infections fréquentes dans les formes homozygotes. Le poids de naissance est normal et l'hyperphagie sévère, avec en général un IMC > 27 kg/m² à 2 ans et >33 kg/m² à 5 ans⁽¹⁵⁾.

Les mutations du gène MC4R sont trouvées dans 2 à 6% des cas d'obésité extrême chez l'enfant et sont la cause la plus fréquente d'obésité monogénique. Les formes homozygotes sont associées à une hyperphagie plus sévère et un IMC plus élevé que les formes hétérozygotes. Les patient-e-s ont en outre une accélération de la croissance et une tension artérielle basse pour le degré d'obésité⁽²⁾.

Le déficit en POMC se manifeste par une obésité avec hyperphagie, résultat du manque de α -MSH, ainsi qu'un déficit précoce en ACTH qui produit une insuffisance surrénalienne. Les cheveux roux et la peau claire résultent d'un manque de stimulation du récepteur MC1R des mélanocytes⁽¹⁶⁾.

Le déficit en PCSK1 provoque une diminution du clivage des certaines prohormones (POMC, GHRH, THRH, GHRH, provasopressine, proglucagon et proin-

suline) ce qui peut provoquer une obésité ainsi que des déficits hormonaux. L'altération du clivage des peptides gastriques, entraîne une malabsorption néonatale sévère⁽¹⁷⁾.

La cause la plus fréquente d'obésité syndromique est le syndrome de Prader-Willi (SPW), qui se caractérise par une hypotonie néonatale sévère et des difficultés alimentaires suivies d'une hyperphagie sévère et du développement d'une obésité. En général, le SPW inclue une dysmorphie faciale, une déficience intellectuelle et des troubles du comportement, ainsi que souvent des perturbations endocriniennes et un retard de croissance, secondaires à un dysfonctionnement de l'hypothalamus, et une augmentation de l'incidence du diabète de type 2⁽¹⁷⁾. L'apnée obstructive du sommeil (AOS) est fréquente chez les patient-e-s atteint-e-s du SPW, en particulier après l'âge de deux ans, et est très répandue chez les adolescent-e-s et les adultes concernant jusqu'à 80%.

Le syndrome de Bardet-Biedel (BBS) est une ciliopathie caractérisée par une polydactylie post-axiale à la naissance, une obésité sévère, une dystrophie rétinienne, un retard du développement, des anomalies rénales et un hypogonadisme. Les symptômes oculaires de manifestent vers l'âge de huit ans⁽¹⁸⁾. Dans le syndrome d'Alström (SA), aussi une ciliopathie avec atteinte multi-systémique, les troubles de la vision apparaissent plus précocement et il n'y a pas de déficit cognitif associé. L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright (AHO) se caractérise par une obésité précoce, un retard du développement, un visage arrondi, une petite taille, une brachydactylie, et des ossifications sous-cutanées, toutes symptômes étant de pénétrance variable. Dans les variants d'origine maternelle s'ajoute une résistance hormonale principalement à la parathormone (PTH) et à la thyroïdostimuline (TSH)⁽¹⁶⁾.

Diagnostic des obésités monogéniques et syndromiques

L'« Endocrine Society » recommande une évaluation génétique à la recherche d'une obésité monogénique ou syndromique dans : l'obésité à début précoce (avant 5 ans) et de caractère sévère (IMC>p99.5) accompagnée d'une hyperphagie⁽¹⁴⁾. Les obésités avec des variants pathogènes bialléliques (LEP, LEPR, POMC, PCSK1 etc.) vont présenter une obésité beaucoup plus sévère que les formes monoalléliques (SH2B1, SIM1 etc.).

Les obésités monogéniques et syndromiques sont des maladies rares, avec une prévalence inférieure à 1 sur 2000 enfants. La demande d'analyses génétiques auprès de l'assurance maladie se fait par le biais d'un formulaire de maladie orpheline que nous pouvons retrouver sur le site de la Société Suisse de Génétique Médicale. L'analyse de gènes se fera par un exome ciblé (panel de gènes) ou une analyse de méthylation (SPW ou AHO) quand le phénotype est suggestif d'une maladie spécifique. Dans le cas complexes ou hétérogènes un avis génétique doit être demandé.

NOM/GENE	TRANSMISSION, PREVALENCE	PHENOTYPE hors obésité précoce et sévère	TRAITEMENT
Obésités syndromiques avec retard du développement			
Prader-Willi, 15q11-q13	Défaut empreinte, 1/10-30 000	Hypotonie néonatale, dysmorphies faciales, troubles du comportement, hypogonadisme	Setmélanotide (EC)
Bardet-Biedl	AR, 1/140 000	Polydactylie, dystrophie rétinienne, anomalie rénale, hypogonadisme	Setmélanotide (EC)
Alström, ALMS1	AR, 1/1 000 000	Dystrophie rétinienne, surdité, anomalie rénale, cardiaque, hypogonadisme, intelligence normale	Setmélanotide (EC)
Cohen, 8q22.2	AR, inconnue	Dystrophie rétinienne, dysmorphie faciale, retard croissance, hypogonadisme	
Osteodystrophie Albright, GNAS	AD, défaut empreinte, 1/100 000	Petite taille, brachydactylie, résistance hormonale (PTH, TSH, α MSH)	
SIM1	AD	Hypotonie néonatale, hyperphagie avec recherche nourriture, troubles concentration, autisme, labilité émotionnelle	Setmélanotide (EC)
BNDF	AD, inconnue	Hyperphagie, diminution nociception	
NTRK2 (TrkB)	AD, inconnue	Hyperphagie, hyperactivité, diminution nociception	
SH2B1 ou Délétion 16p11.2	AD, <1/1 000 000 AD, 1-5/10 000	Hyperinsulinisme disproportionné, retard langage, troubles comportement	Setmélanotide (EC)
PHIP	AD, pi, <1/1 000 000	Signes dysmorphiques	
CPE	AR, inconnue	Hypogonadisme hypogonadotrope, difficultés apprentissage	Setmélanotide (EC)
TRPC5	Lié à l'X	Chez garçons, recherche et accumulation de nourriture, anxiété, TSA. Dépression postpartum chez mères porteuses	
Obésités monogéniques avec anomalies endocriniennes			
LEP	AR, <1/1 000 000	Obésité avant 12 mois, hyperphagie sévère, infections fréquentes, hypogonadisme, hypothyroïdie légère	Métréleptine, risque lymphome, Anticorps anti-leptine Setmélanotide (EC)
LEPR	AR, 1/750 000	Obésité avant 12 mois, hyperphagie sévère, infections fréquentes, hypogonadisme, hypothyroïdie légère	Setmélanotide dès 6 ans
PCSK1	AR, 1/36 000	Entéropathie (diarrhée néonatale), hypoglycémie postprandiale, proinsuline à jeun augmentée, déficit ACTH, TSH, diabète insipide.	Setmélanotide dès 6 ans
POMC	AR, 1/500 000	Hyperphagie, insuffisance surrénalienne secondaire (déficit ACTH), cheveux roux	Setmélanotide dès 6 ans
SRC1 (NCOA1)	AD, pi	Altération de l'expression de POMC induit par la leptine	Setmélanotide (EC)
Obésités monogéniques isolées			
MC4R	AC, 1-5/10 000	Hyperphagie, TA normale-basse, accélération de la croissance, hyperinsulinisme, ↑masse maigre	Setmélanotide (EC) Analogues GLP-1
KSR2	AC	Hyperphagie avec recherche nourriture, insulino-résistance sévère	
MRAP2	AD, pi	Hyperphagie, hyperglycémie, hypertension	
ADCY3	AR	Hyperphagie, anosmie	
ASIP	AD	Hyperphagie, hyperinsulinisme, stéatose hépatique précoce, grande taille, hypopigmentation cutanée, cheveux roux	

Tableau 1. Causes d'obésité monogénique et syndromique. AD, autosomique dominante; AR, autosomique récessive; AC, autosomique codominante; pi, pénétrance incomplète; EC, essai clinique; TA, tension artérielle; TSA, trouble du spectre autistique.

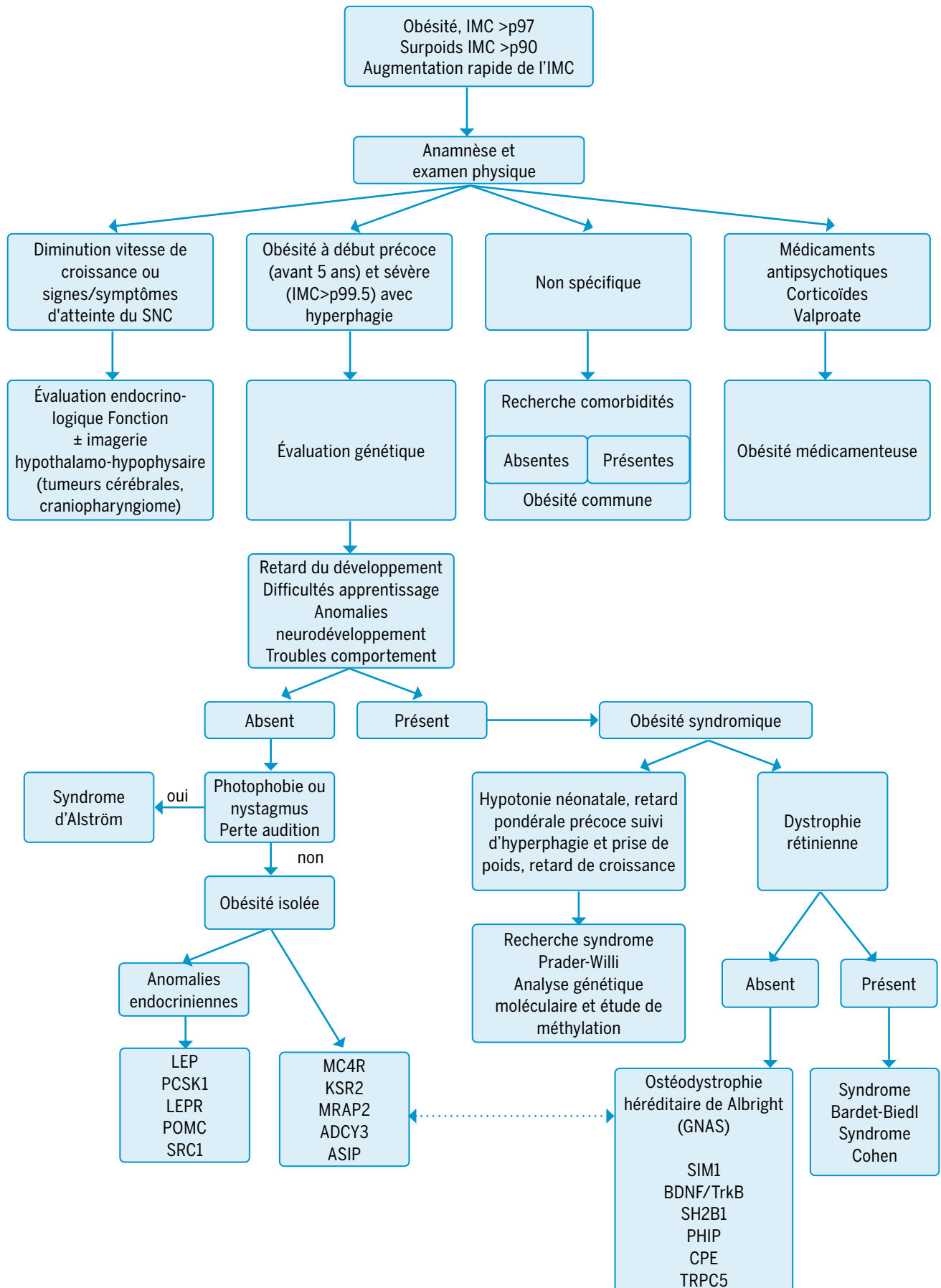


Figure 2. Arbre décisionnel pour le diagnostic de l'obésité infantile^(2,5,19)

Prise en charge des obésités monogéniques et syndromiques⁽¹⁰⁾

Prise en charge multiprofessionnelle

Une prise en charge multiprofessionnelle des obésités monogéniques et syndromiques est toujours nécessaire, impliquant des diététicien-ne-s, des spécialistes en activité physique adaptée et des endocrinologues pour suivre et traiter les anomalies endocriniennes associées ainsi que les complications métaboliques. Dans le cas des obésités syndromiques, les symptômes associés tels que les anomalies du comportement et du développement, mais également les troubles de la vision, les altérations de la fonction rénale etc. doivent faire l'objet d'un suivi multidisciplinaire coordonné y incluant une prise en charge psychologique / psychiatrique.

Thérapie pharmacologique

Dans le cas des obésités monogéniques, le diagnostic génétique permet d'envisager l'introduction d'un traitement ciblé.

En cas d'obésité liée à un défaut sur la voie du MC4R (mutation du récepteur de MC4 ou de la leptine, de POMC, de PCSK1), le setmélanotide, un agoniste du MC4R, permet de rétablir la voie de signalisation. Ce médicament est autorisé dans ces indications dès l'âge de six ans dans l'Union européenne. Des essais cliniques sont en cours pour le déficit en leptine, mutation de MC4R, de SIM1, de SH2B1, et dans certaines obésités syndromiques : SA, BBS et SPW.

En cas de déficit congénital en leptine, le remplacement de l'hormone déficiente (métréleptine), permet d'une part de corriger l'hyperphagie et ainsi de normaliser le poids, et de rétablir la fonction gonadotrope. Il faut toutefois rappeler le rôle procancéreux de la leptine, ce qui cause une augmentation du risque de lymphome.

Analogues du GLP-1 (ou agonistes des récepteurs du GLP-1)

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une hormone sécrétée par l'intestin au moment de la digestion, qui agit au niveau de récepteurs hypothalamiques (participe à la sensation de satiété) et au niveau digestif diminue la vidange gastrique et la motilité intestinale. Cela pro-

longe la satiété et diminue l'appétit. Par ailleurs le GLP-1 a un effet stimulateur de la sécrétion glucose-dépendante de l'insuline au niveau du pancréas et est utilisé pour le traitement du diabète de type 2.

Les analogues du GLP1 sont indiqués dans le traitement de l'obésité commune sévère, mais permettent également une perte de poids significative chez les patient-e-s souffrant de mutations de MC4R (voir article 6).

Chirurgie bariatrique⁽²⁰⁾

La chirurgie bariatrique permet en général une perte de poids chez les patient-e-s souffrant d'obésité monogénique ou syndromique, mais le suivi à long terme montre que la reprise de poids est plus importante et plus fréquente que chez les patient-e-s souffrant d'obésité commune, limitant l'intérêt à long terme de ce type de traitement. À ceci s'ajoute des complications chirurgicales et des réinterventions plus fréquentes chez les patient-e-s souffrant d'obésité syndromique, notamment chez les patient-e-s atteints de SPW. Les variantes hétérozygotes de la voie de la mélanocortine constituent une contre-indication relative à la chirurgie bariatrique⁽²⁰⁾.

Conclusions

La découverte des gènes impliqués dans l'obésité monogénique a permis de comprendre la voie de signalisation de la satiété et ainsi de proposer des thérapies ciblées efficaces, notamment la métréleptine et le setmélanotide pour contrôler l'hyperphagie sévère et normaliser le poids. Le setmélanotide intervenant à la fin de la voie de signalisation, il est un bon candidat pour le traitement de certaines obésités syndromiques dont l'origine est hypothalamique (SPW, BBS, SA), et des essais cliniques sont en cours.

Pour la bibliographie, veuillez consulter notre version en ligne de l'article.

Auteurs

Dr med. Inge Lore Ruiz Arana, Unité d'Endocrinologie, Diabétologie et Obésité, Département Femme-Mère-Enfant, CHUV, Lausanne

Dr med. Thérèse Bouthors, Unité d'Endocrinologie, Diabétologie et Obésité, Département Femme-Mère-Enfant, CHUV, Lausanne

Dr med. Maria-Christina Antoniou, Unité d'Endocrinologie, Diabétologie et Obésité, Département Femme-Mère-Enfant, CHUV, Lausanne

Les auteures n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.