



Les obésités génétiques rares : Quand y penser? Quoi proposer?

Dr Sarah CHALOPIN

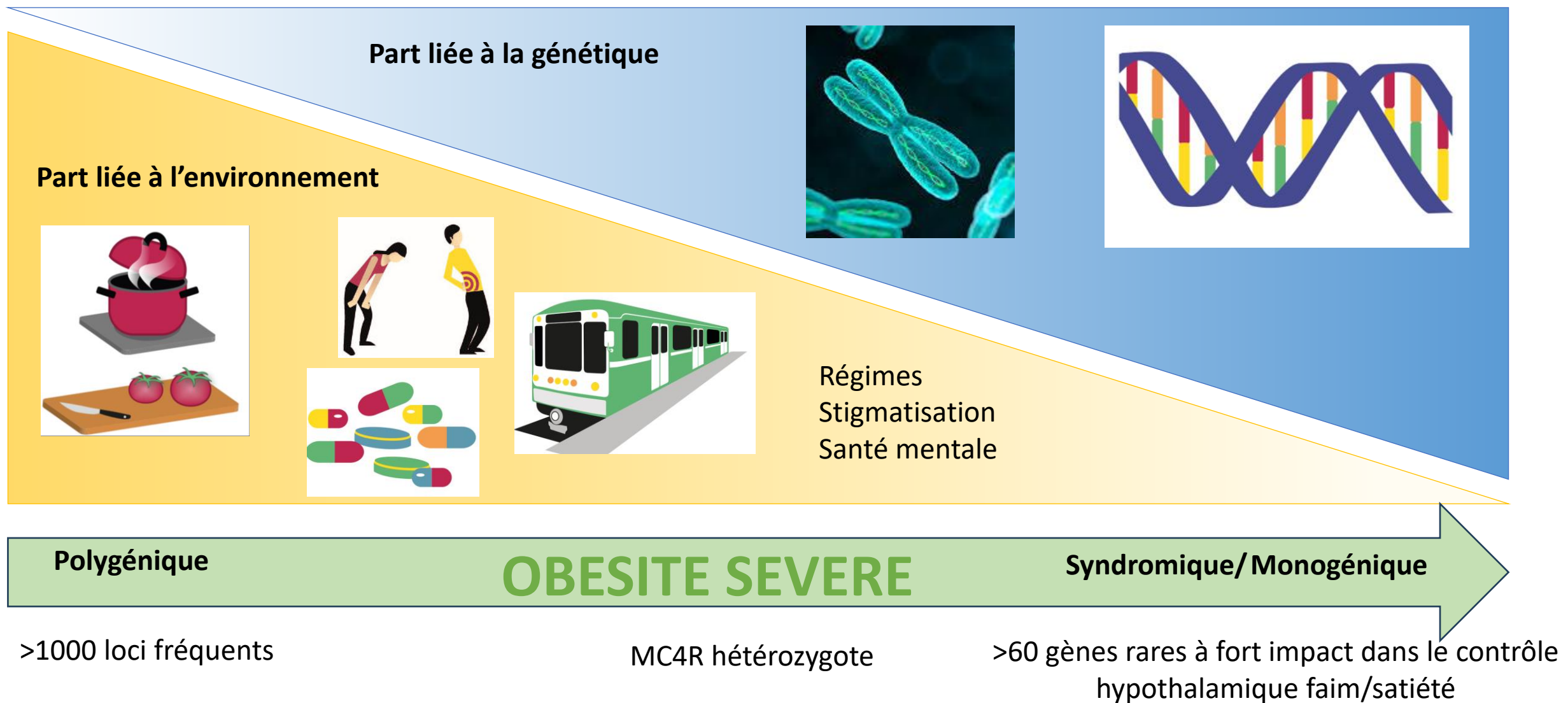
Centre Spécialisé de l'Obésité Ile de France Centre

Centre de Référence Maladies Rares PRADORT

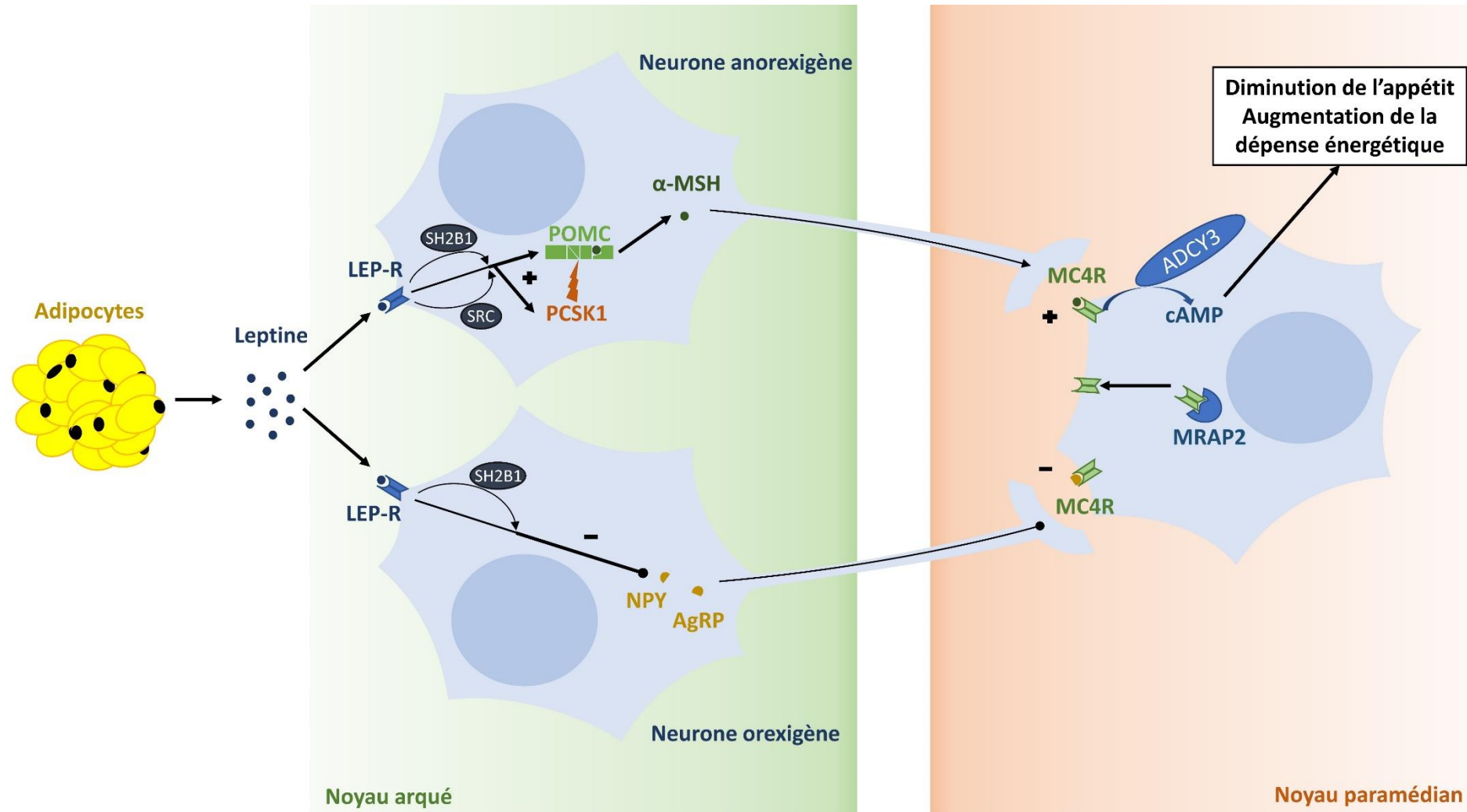
PRADer-Willi et Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris

Un continuum



Rôle de la voie leptine-mélanocortines hypothalamique

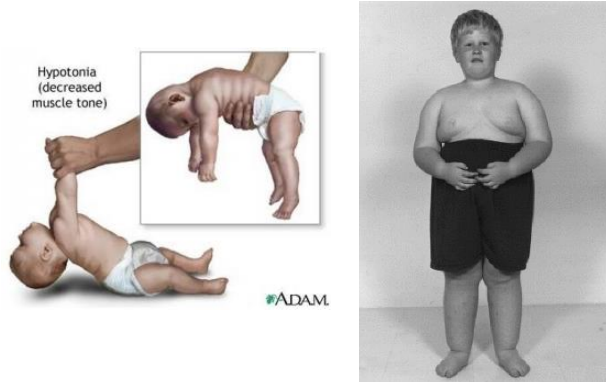


Obésités génétiques rares

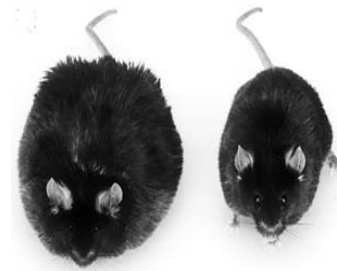
Obésités syndromiques

Obésités monogéniques

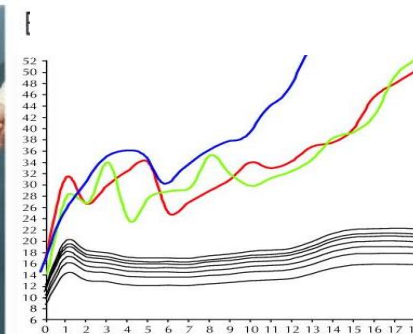
Variants voie de la leptine/mélanocortines
leptine, LEPR, POMC, PCSK1, MC4R



Syndrome de
Prader Willi



Syndrome de
Bardet Biedl



Obésité précoce
et sévère



Notion d'héritabilité

Parler de génétique:

- Discours **déculpabilisant** contraire aux préjugés
- Meilleure compréhension/ acceptation de la maladie
- des **variants polygéniques** fréquents ayant de petits effets = « **obésité commune** »
- des **variants pathogènes rares** ayant de grands effets = « **obésités monogéniques et syndromiques.** »

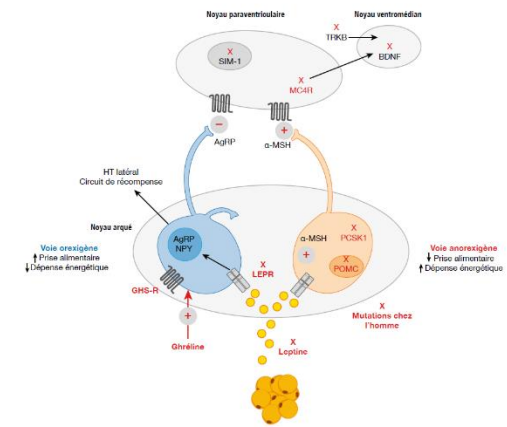
Prévalence : 5-10% chez des enfants en situation d'obésité sévère ! Sous-estimé !

font partie de la **voie leptine-mélanocortine**

⇒ rôle dans la régulation du poids

⇒ l'altération de la satiété /CA dès les premières années de vie

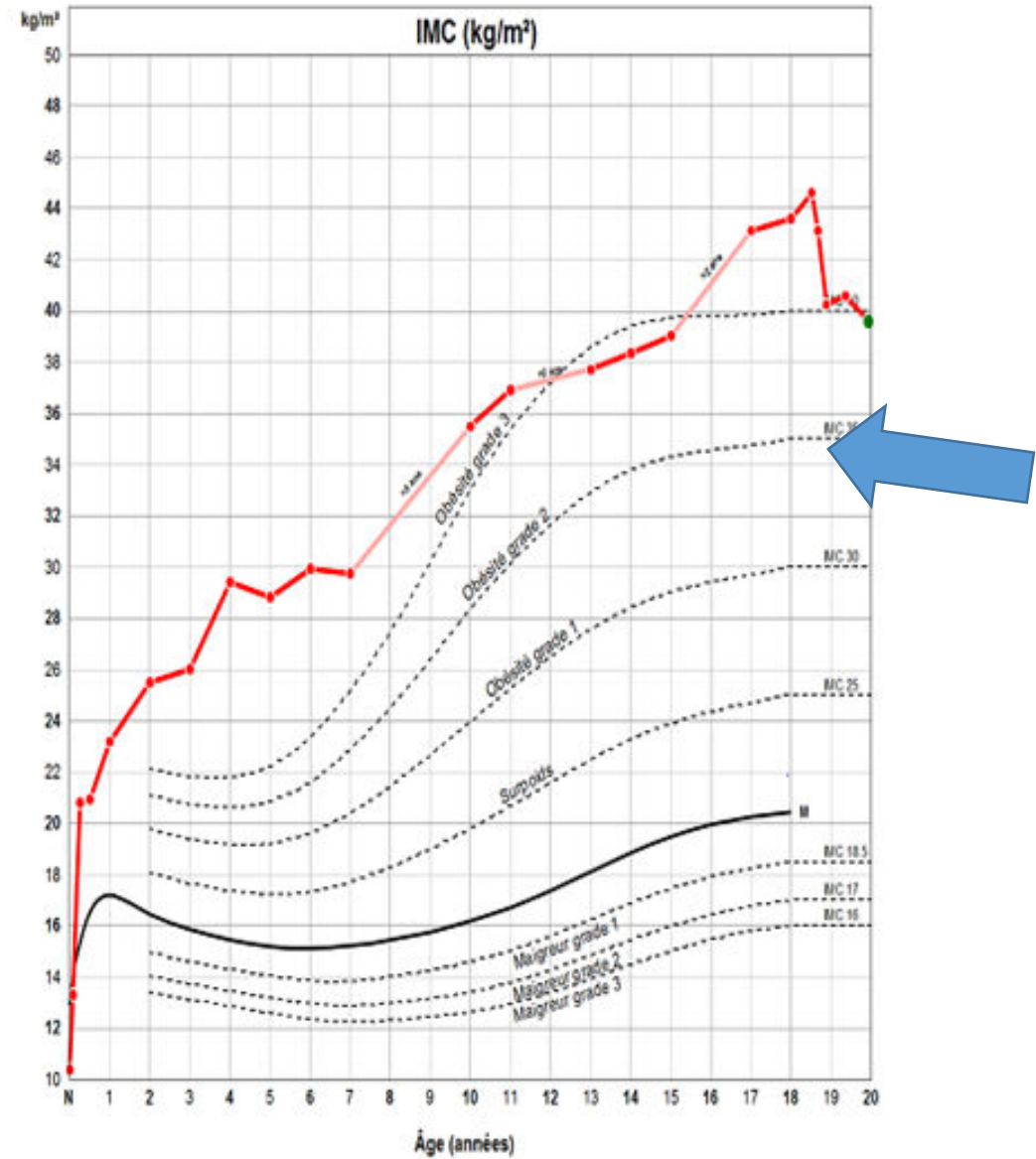
⇒ obésité sévère et précoce



Quand suspecter une obésité génétique rare ?

Mme L, 20 ans
1^{ère} consultation
Vous montre cette courbe
dans son carnet de santé

Qu'en pensez vous?



Quand suspecter une obésité génétique rare ?

Mme L, 20 ans

1^{ère} consultation

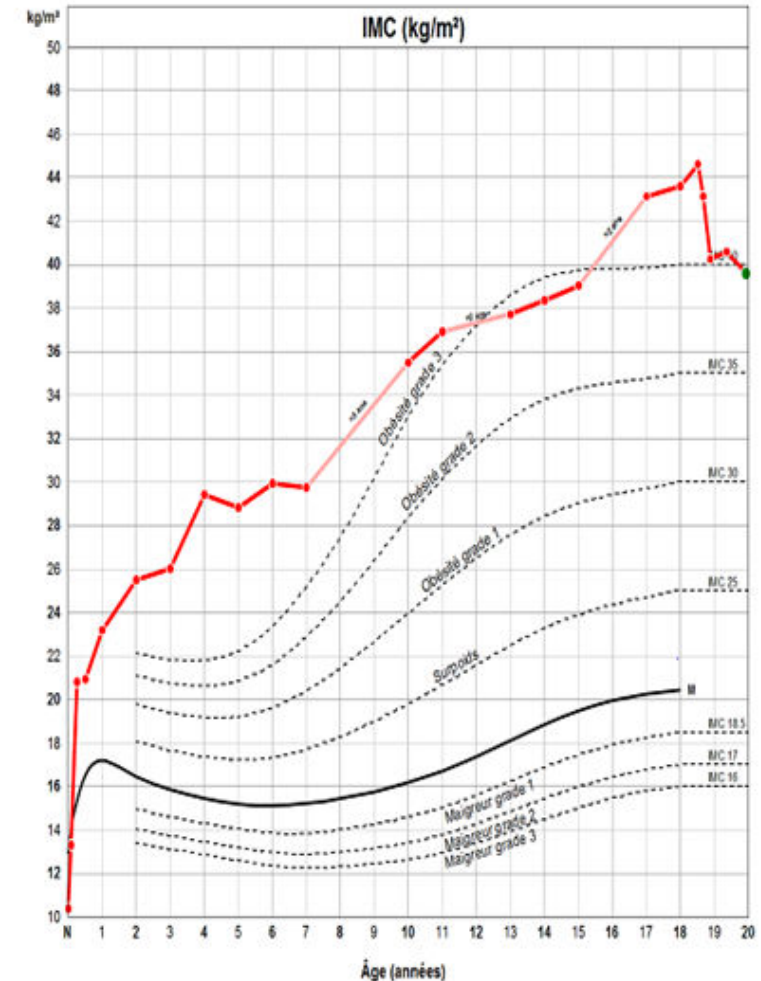
Vous montre cette courbe dans son carnet de santé

Qu'en pensez vous?

Age **début** obésité >IOTF 30

Age du **rebond** d'adiposité
(précoce si < 6 ans)

**Obésité
précoce**



Quand suspecter une obésité génétique rare ?

Mon ENFANT...

>> ... semble avoir une obsession pour l'alimentation

- Sujet de préoccupation omniprésent
- Il tolère mal la frustration des refus
- Il cherche activement de la nourriture, négocie ou peut chaparder des aliments

>> ... mange beaucoup / n'est jamais vraiment rassasié

- Il mange spontanément de très grosses quantités
- Il mange très vite, mâche peu ou avale sans mâcher
- Il « a faim » même peu après un repas

>> ... est très sensible à tout ce qui a trait à l'alimentation

- les odeurs de nourriture et de cuisson
- les bruits de préparations des repas
- la vue des aliments quel que soit le lieu ou le moment de la journée

Pr B. Dubern, CRM PRADORT, Hôpital TROUSSEAU

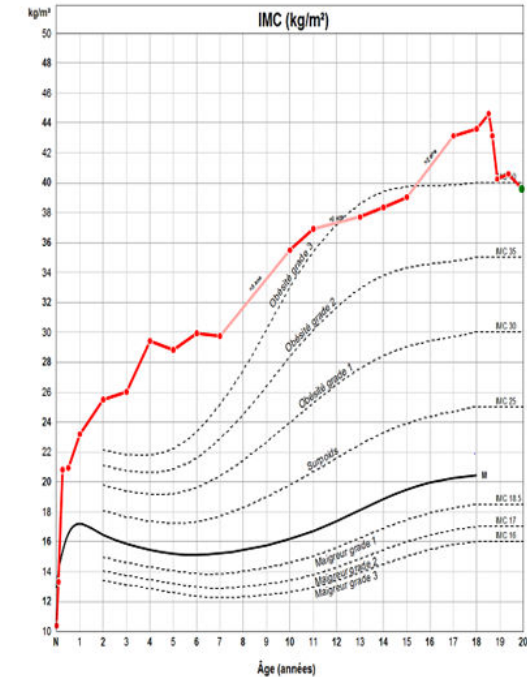


Troubles du
comportement
alimentaire

Altération signaux
faim/satiété
Hyperphagie
Impulsivité alimentaire
Obsession alimentaire

Obésité
précoce

+



Age **début** obésité >IOTF 30
Age du **rebond** d'adiposité
(précoce si < 6 ans)

Questionnaire d'hyperphagie de Dykens

- **11 items** + 2 questions additionnelles
- Échelle de cinq points cotée de 1 à 5
- **3 sous scores : Behaviour, Drive, Severity**

Score total (11-55)
seuil pathologique à 19

➤ **Behaviour** Persévérance dans la recherche de nourriture (négocier, demander/parler de nourriture)

Ex: A quelle fréquence votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez se relève-t-il la nuit pour chercher de la nourriture ?

Quand suspecter une obésité génétique rare ?

Mon ENFANT...

>> ... semble avoir une obsession pour l'alimentation

- Sujet de préoccupation omniprésent
- Il tolère mal la frustration des refus
- Il cherche activement de la nourriture, négocie ou peut chaparder des aliments

>> ... mange beaucoup / n'est jamais vraiment rassasié

- Il mange spontanément de très grosses quantités
- Il mange très vite, mâche peu ou avale sans mâcher
- Il « a faim » même peu après un repas

>> ... est très sensible à tout ce qui a trait à l'alimentation

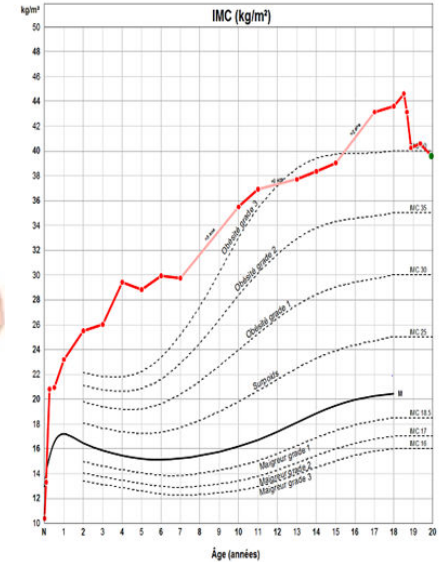
- les odeurs de nourriture et de cuisson
- les bruits de préparations des repas
- la vue des aliments quel que soit le lieu ou le moment de la journée

Pr B. Dubern, CRMR PRADORT, Hôpital TROUSSEAU



Troubles du comportement alimentaire

Anomalies endocriniennes: petite taille, hypogonadisme



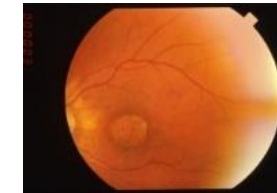
Hypotonie néonatale

Obésité précoce

+

Anomalies neurosensorielles

Anomalies développementales (malformations d'organes)



Age **début** obésité >IOTF 30
Age du **rebond** d'adiposité (précoce si < 6 ans)

Quand suspecter une obésité génétique rare ?

Mon ENFANT...

>> ... semble avoir une obsession pour l'alimentation

- Sujet de préoccupation omniprésent
- Il tolère mal la frustration des refus
- Il cherche activement de la nourriture, négocie ou peut chaparder des aliments

>> ... mange beaucoup / n'est jamais vraiment rassasié

- Il mange spontanément de très grosses quantités
- Il mange très vite, mâche peu ou avale sans mâcher
- Il « a faim » même peu après un repas

>> ... est très sensible à tout ce qui a trait à l'alimentation

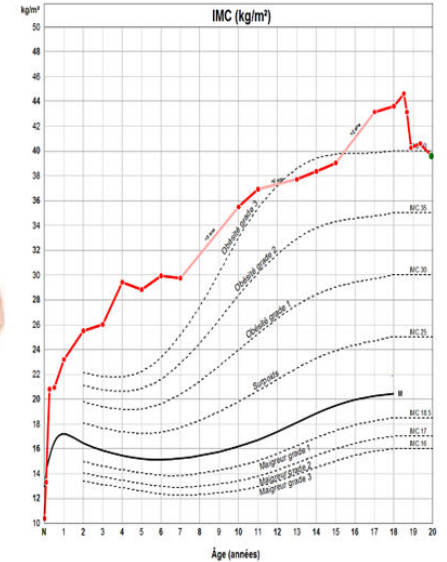
- les odeurs de nourriture et de cuisson
- les bruits de préparations des repas
- la vue des aliments quel que soit le lieu ou le moment de la journée

Pr B. Dubern, CRMR PRADORT, Hôpital TROUSSEAU



Troubles du comportement alimentaire

Anomalies endocriniennes: petite taille, hypogonadisme



Age **début** obésité >IOTF 30
Age du **rebond** d'adiposité (précoce si < 6 ans)



Hypotonie néonatale

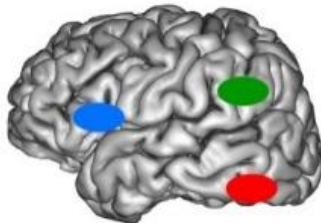
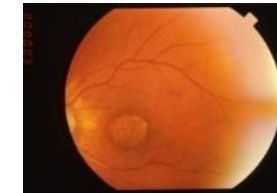
Obésité précoce

+

Anomalies neurosensorielles

Troubles du neurodéveloppement (TND)

Anomalies développementales (malformations d'organes)



Les troubles du neuro-développement

Troubles du langage
Troubles de la fluidité verbale
Trouble de la phonation
Trouble de la communication sociale

> 5 %

Troubles de la communication

Trouble du spectre de l'autisme

1 %

Trouble du développement intellectuel

2 %

Troubles moteurs

> 5 %

Déficit de l'attention / hyperactivité

4-5 %

Troubles spécifiques des apprentissages

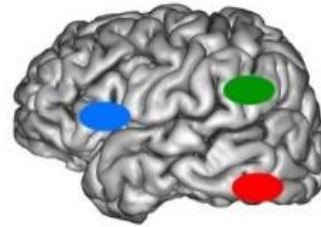
4-5 %

Autres troubles neurodéveloppementaux

2 %

Déficit de la lecture
Déficit de l'expression écrite
Déficit du calcul

Handicap intellectuel
Léger
Moyen
Grave
Profond



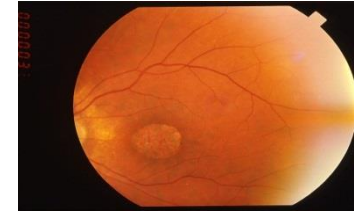
Quels examens en pratique?

Biologie sanguine/urinaire

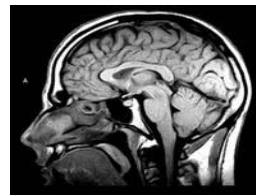
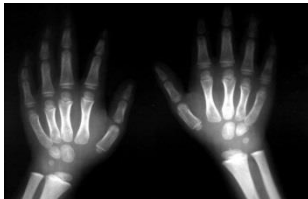


- Axes antéhypophysaires
 - Leptine (variant *LEP*)
 - Ca, Ph, PTH, Vit D (Albright)
- Bandelette urinaire (PTU, sédiment urinaire)
- Glycémie, Insulinémie à jeun $\pm$ pro-insulinémie

FO, Electrorétinogramme si problèmes de vue



Examens morphologiques



- Radio mains et pieds
- Echographie cardiaque, abdominale et rénale
 - IRM cérébrale $\pm$ IRM hypophysaire

Evaluation neuropsychologique



Quels examens génétiques?

**Si déficience intellectuelle
et/ou troubles comportementaux**

-Méthylation chr 15

-X fragile

-CGH array

Voire whole exome/genome sequencing



Si dystrophie rétinienne:

séquençage gènes BBS et puce
ciliopathie (Strasbourg)



**Si obésité < 5 ans ou si IMC > 50 kg/m² avec
obésité précoce (avant puberté)
+ “hyperphagie”
+ troubles endocriniens**

séquençage gènes *POMC*, *LEP*, *LEPR*, *PCSK1*,
MC4R

**Si obésité grade 3 (IMC > 40) et précoce
(< 12 ans)
+ ATCD familiaux**

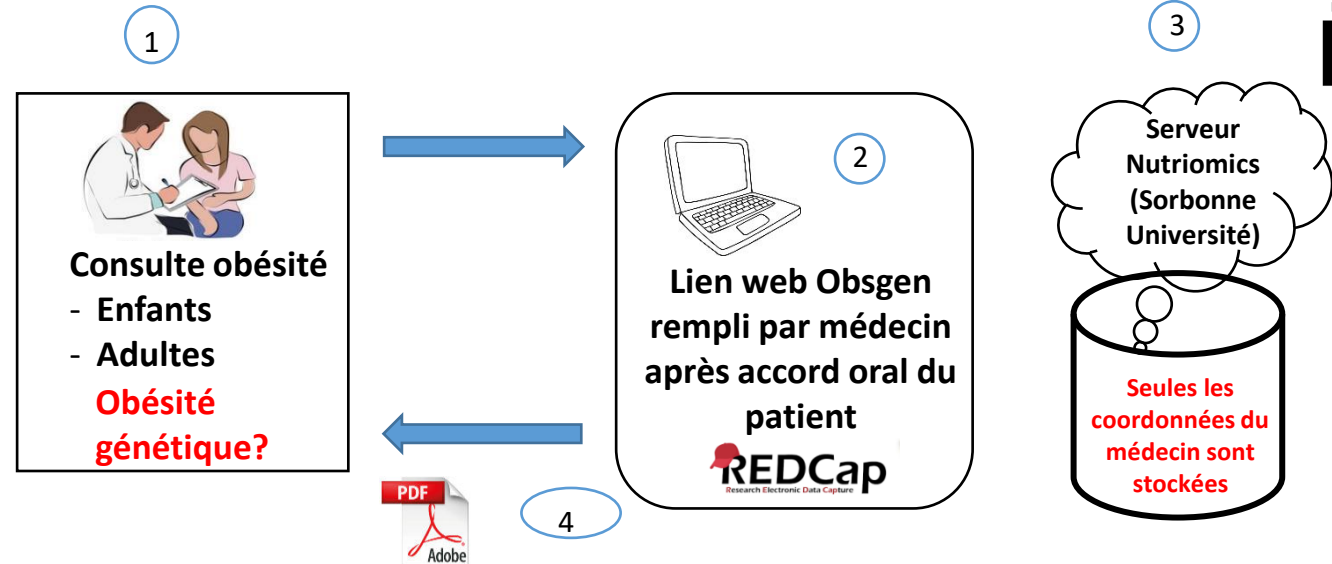
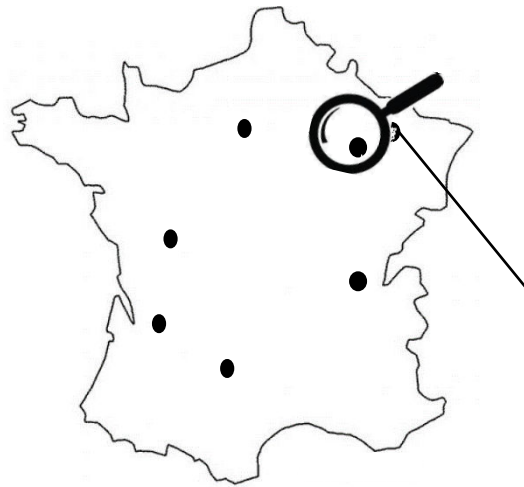
séquençage gène *MC4R*

ObsGen: outil web d'aide au repérage des obésités génétiques rares

Dans le cadre du soin



<http://obsген.nutriomics.org>

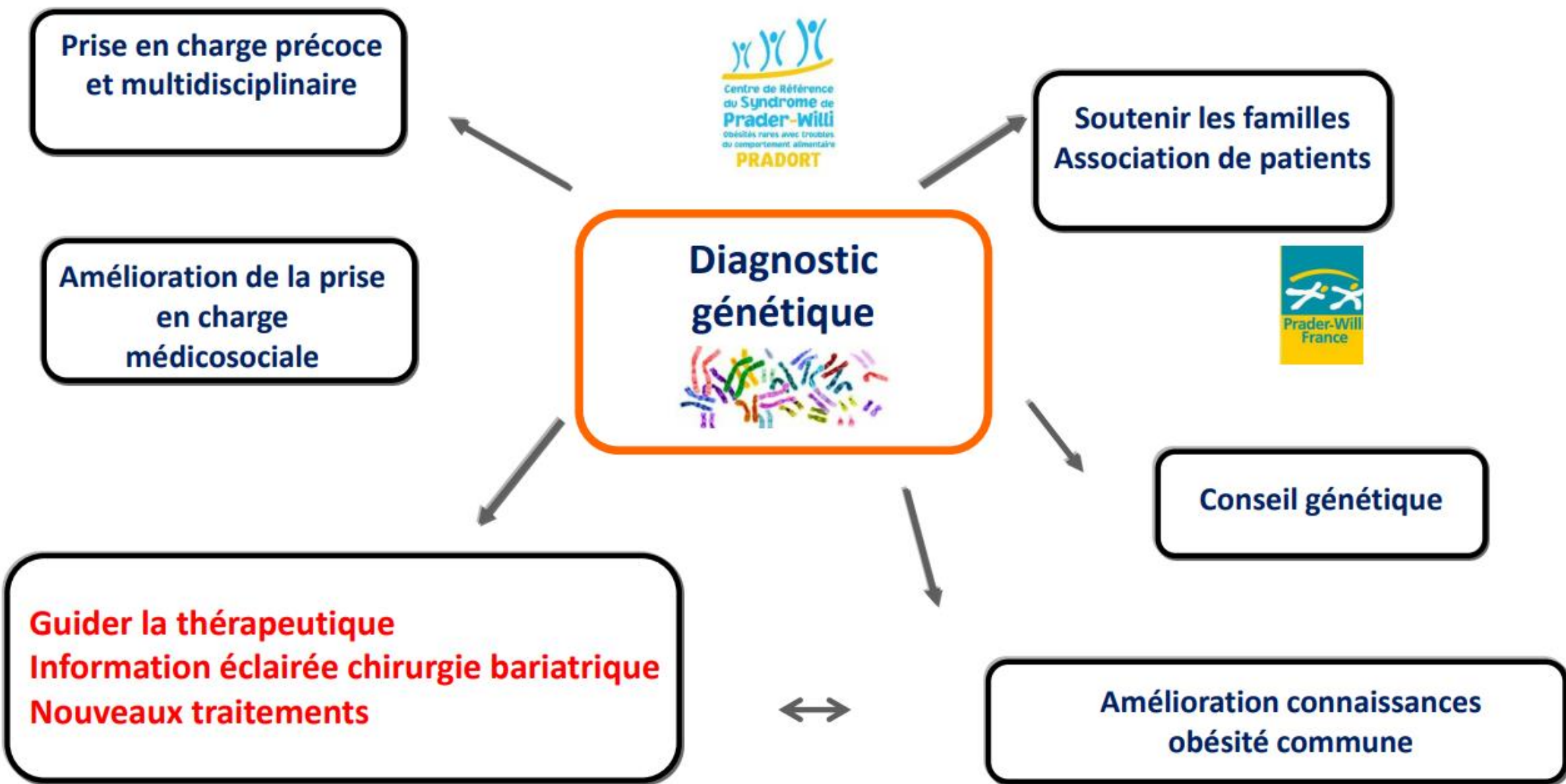


MÉDECINE
SORBONNE
UNIVERSITÉ

Centre de Référence
du Syndrome de
Prader-Willi
Obésités rares avec troubles
du comportement alimentaire
PRADORT

- Proposition instantanée de**
- Orientation diagnostic génétique
 - Coordonnées des centres experts et génétiques

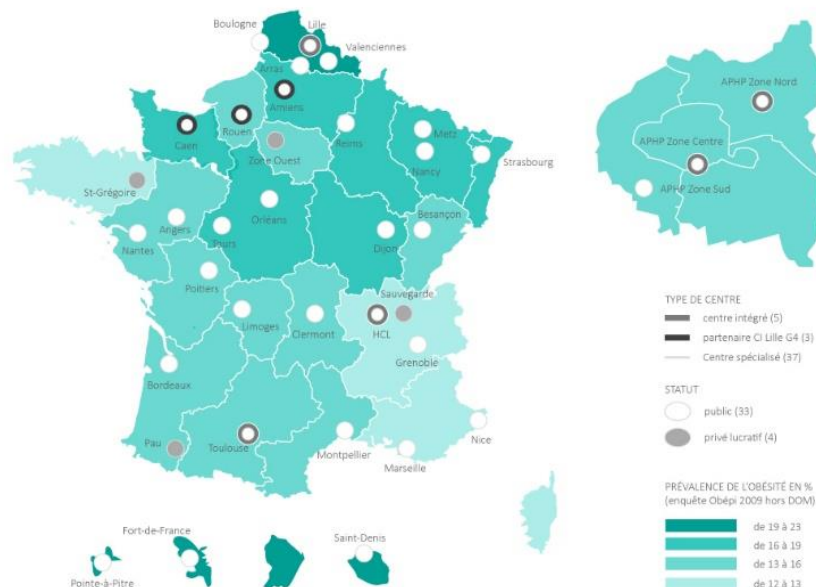
Pourquoi diagnostiquer une obésité génétique?



Centres Spécialisés de l'Obésité en lien avec Centres de référence maladies rares PRADORT

PRADer-Willi et Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire

Plan obésité - Localisation des 37 centres spécialisés dont 5 centres intégrés
Prise en charge de l'obésité sévère et organisation des filières de soins



Source : Ministère des Affaires Sociales et de la Santé / DGOS R4 & USID - mai 2012

<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/article/les-centres-specialises-d-obesite>

LÉGENDE

- Centre de Référence Coordonnateur et Constitutif
- Centre de Compétences



<http://www.defiscience.fr/filiere/organisation/>

<http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-reference-du-syndrome-de-prader-willi>

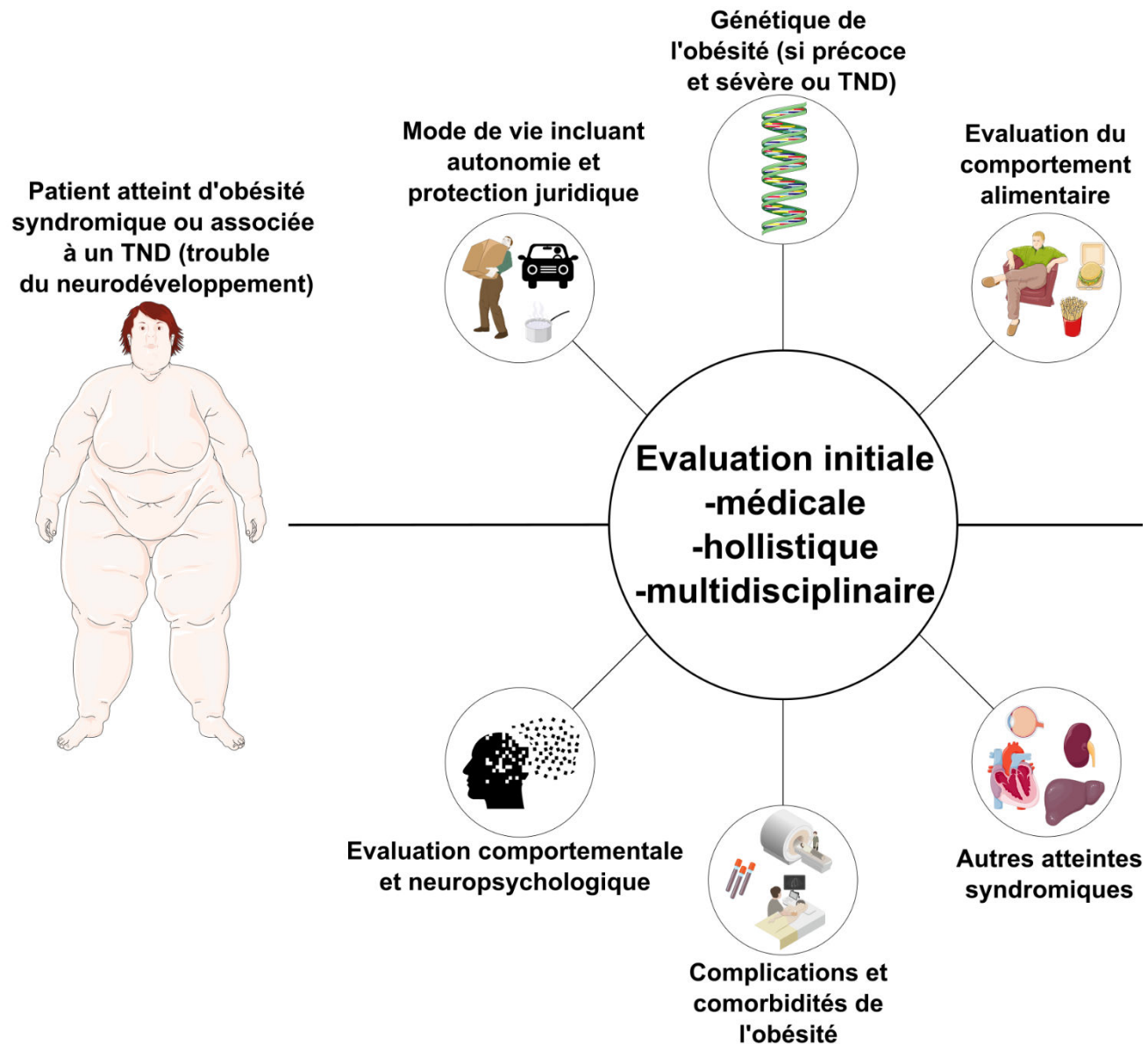


EVALUATION et RECOURS

Aide au diagnostic génétique

Evalue une stratégie thérapeutique, recours aux traitements innovants

Prise en charge multimodale



Programme National de Diagnostic et de Soins



- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280217/fr/generique-obesites-de-causes-rares



Toutes nos publications



Sécurité du patient



Organisation des soins



Évaluation des actes professionnels



Actualités

Professionnels > Toutes nos publications > Toutes nos publications par thèmes > **Générique obésités de causes rares**

Date de validation : juillet 2021

Documents : 3

TÉLÉCHARGER LE GUIDE

ÉCOUTER

AJOUTER À MA SÉLECTION

Générique obésités de causes rares

GUIDE MALADIE CHRONIQUE - Mis en ligne le 29 juil. 2021



Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient porteur d'une obésité de cause rare. Il a été élaboré par le centre de référence des Maladies rares PRADORT syndrome de PRADer-Willi et autres obésités rares avec troubles du comportement alimentaire à l'aide d'une méthodologie proposée par la HAS. Il n'a pas fait l'objet d'une validation par la HAS qui n'a pas participé à son élaboration.

Documents

[Générique obésités de causes rares - Synthèse du PNDS à destination du médecin traitant](#)



[Générique obésités de causes rares - PNDS](#)

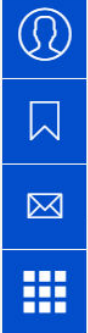


[Générique obésités de causes rares - Argumentaire](#)

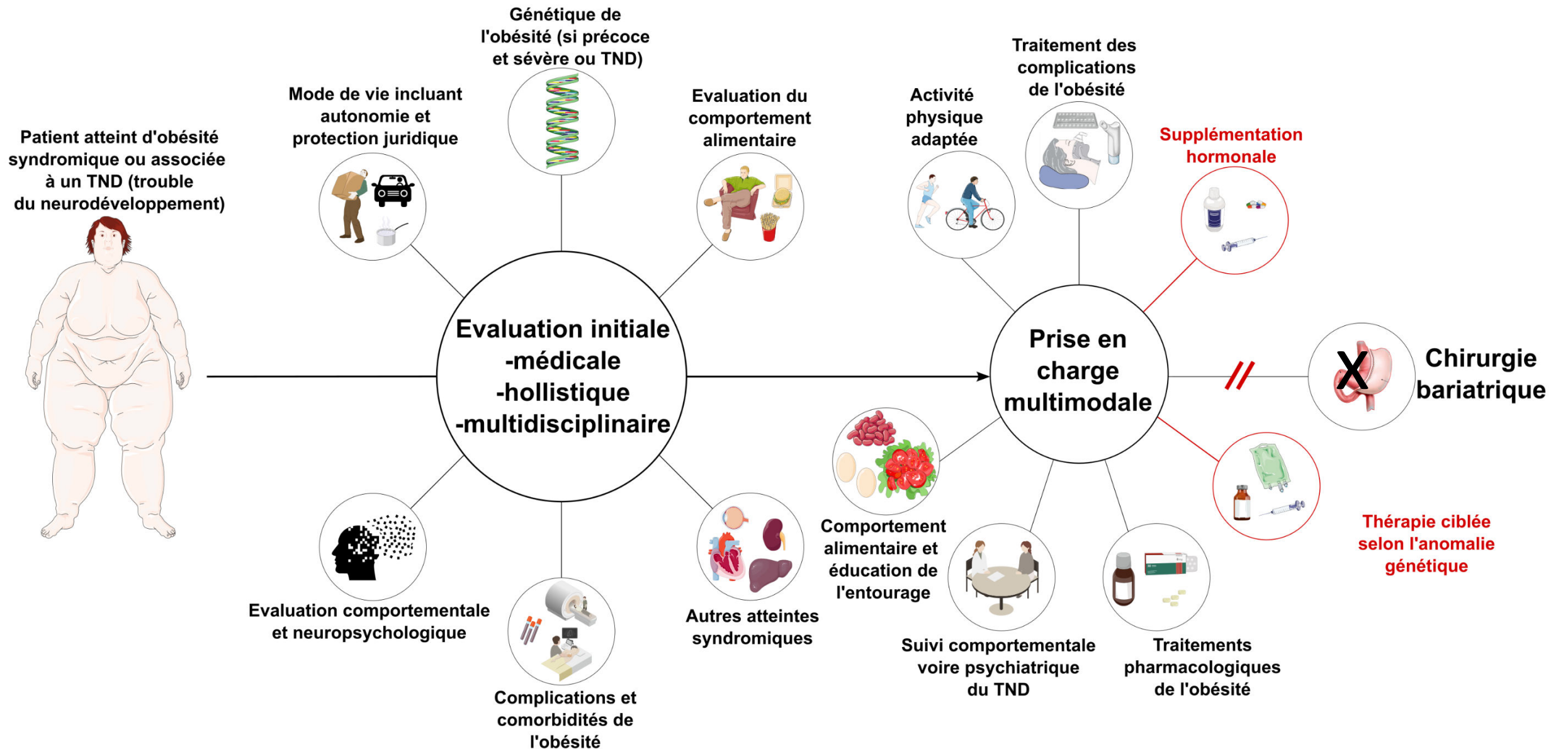


Maladies Rares du Développement Cérébral
et Déficience Intellectuelle

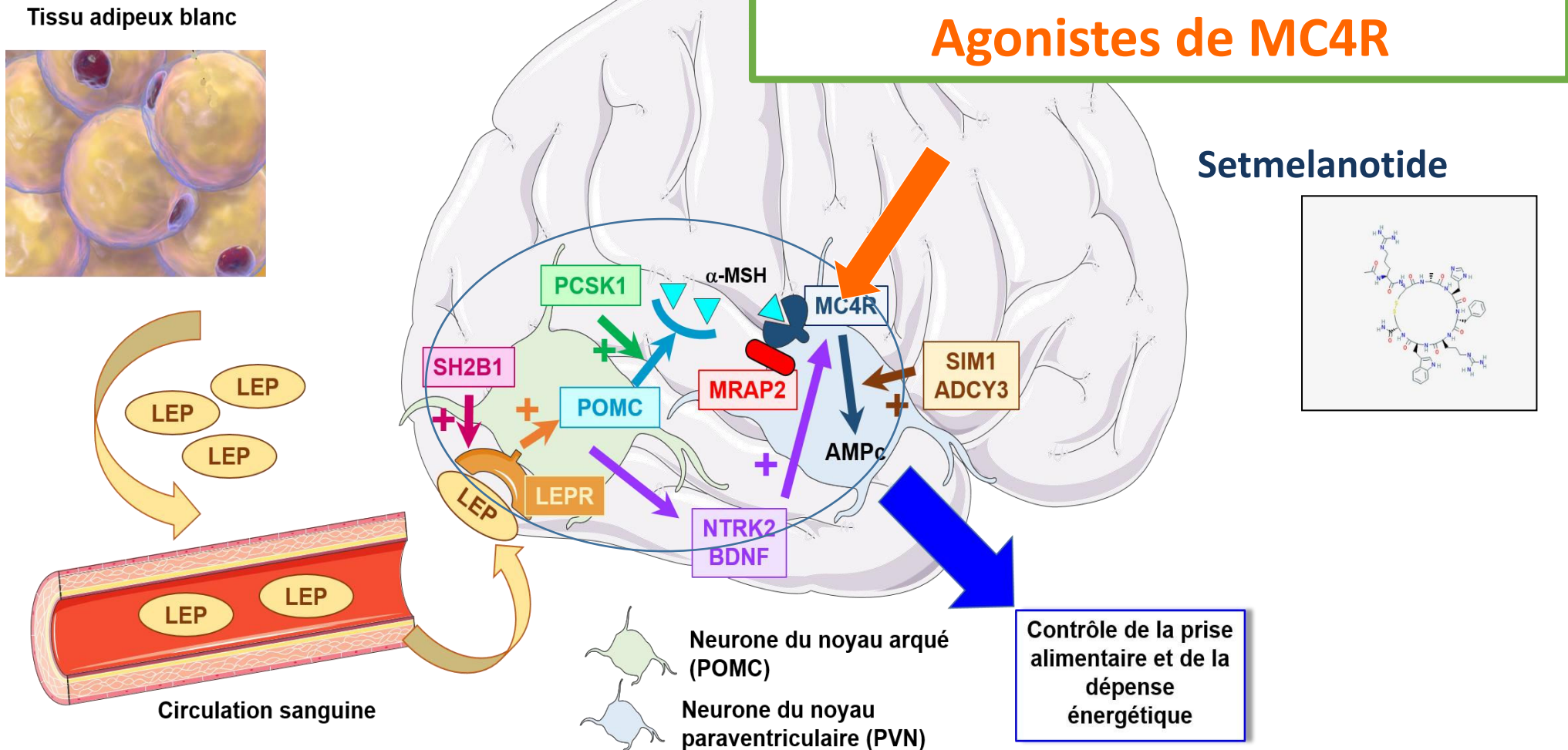
FILIÈRE NATIONALE DE SANTÉ



Prise en charge multimodale



Les modulations de la voie des mélanocortines



Setmélanotide et variants bialléliques POMC et LEPR

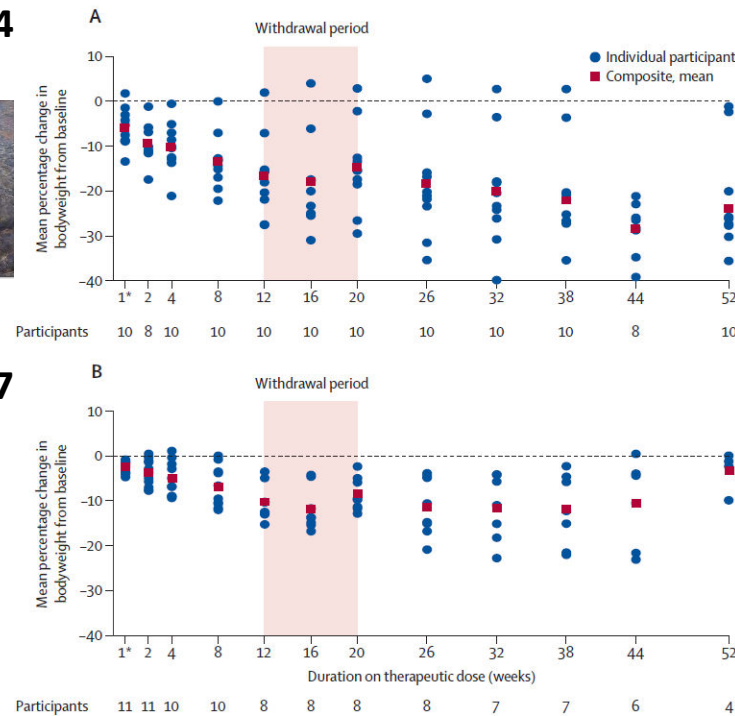
Perte de poids

Score de faim

POMC

Mean age 18.4

N=10



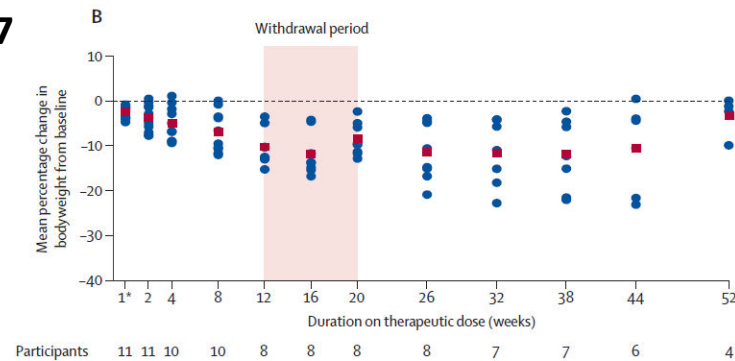
-25,6% à 1 an

80% atteignent une perte de poids d'au moins 10%

LEPR

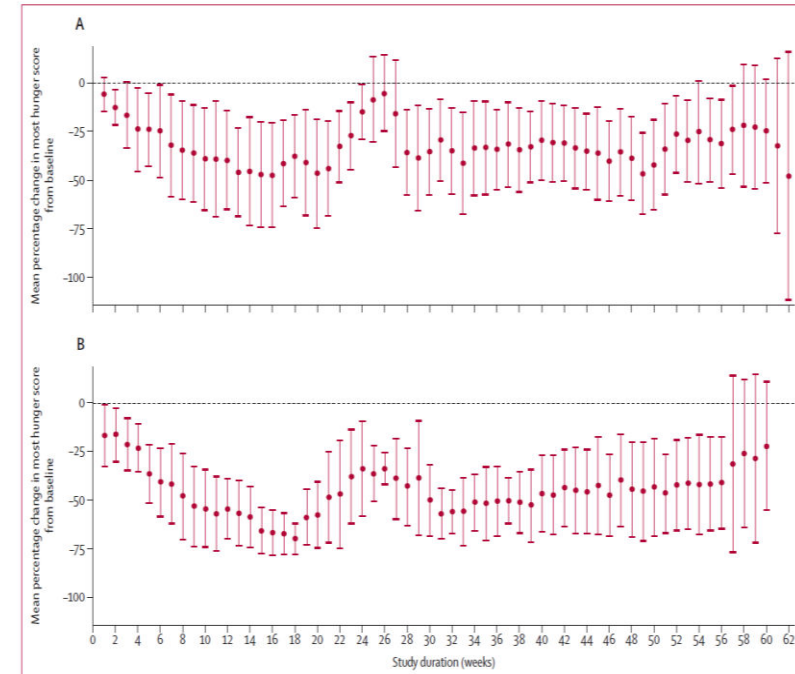
Mean age 23.7

N=11



-12,5% à 1 an

45% atteignent une perte de poids d'au moins 10%



-27.1%

-43.7%

Amélioration des scores de qualité de vie ++

Remerciements

Equipe multidisciplinaire du CRM PRADORT Pitié

Christine Poitou

Pauline Faucher

Muriel Coupaye

Audrey Soquet

David Pierrot

Lola Nikolic

Sabine Berrebi

Mariam Hamouali

Infirmières: Emmanuelle, Emilie, Léo



CRM PRADORT national

Maithé Tauber (Toulouse)

Fabien Mourre (Hendaye)

Béatrice Dubern (Trousseau)

Rédacteurs PNDS :

Amélie Bonnefond

Solveig Heide



GHU EST-APHP/SORBONNE UNIVERSITE

Béatrice Dubern

Johanne le Bihan



L'obésité est fréquemment associée à un trouble du neuro-développement mais n'est pas forcément en lien avec l'anomalie génétique

	Obésité chez une personne avec TND (déficience intellectuelle par ex)	Obésité dite « syndromique »
Cause	Gènes de susceptibilité	Gènes agissant au niveau hypothalamique
Rôle de l'environnement	+++	+
Début de l'obésité	A tout âge	Précoce (<6 ans)
Evolution de l'IMC	Augmentation à tout âge	Rebond et/ou dépassement couloir pour l'âge très précoce
Troubles du comportement alimentaire	+/-	+++ (obsession alimentaire, impulsivité, intolérance à la restriction)
Troubles du comportement	Variable en fonction de l'étiologie du TND	+++
Croissance	Normale	Retard statural fréquent
Anomalies endocriniennes	Rares	Fréquentes Déficit somatotrope, hypogonadisme, hypothyroïdie
Comorbidités associées	Secondaire à l'obésité (HTA, diabète, apnées du sommeil)	Secondaire à l'obésité (HTA, diabète, apnées du sommeil) + autres atteintes syndromiques (scoliose, malformations, déficits sensoriels)



L'obésité est liée à l'environnement (elle est d'origine polygénique) donc ne nécessite pas de recherche génétique mais il convient de **rechercher une cause génétique à la déficience intellectuelle**



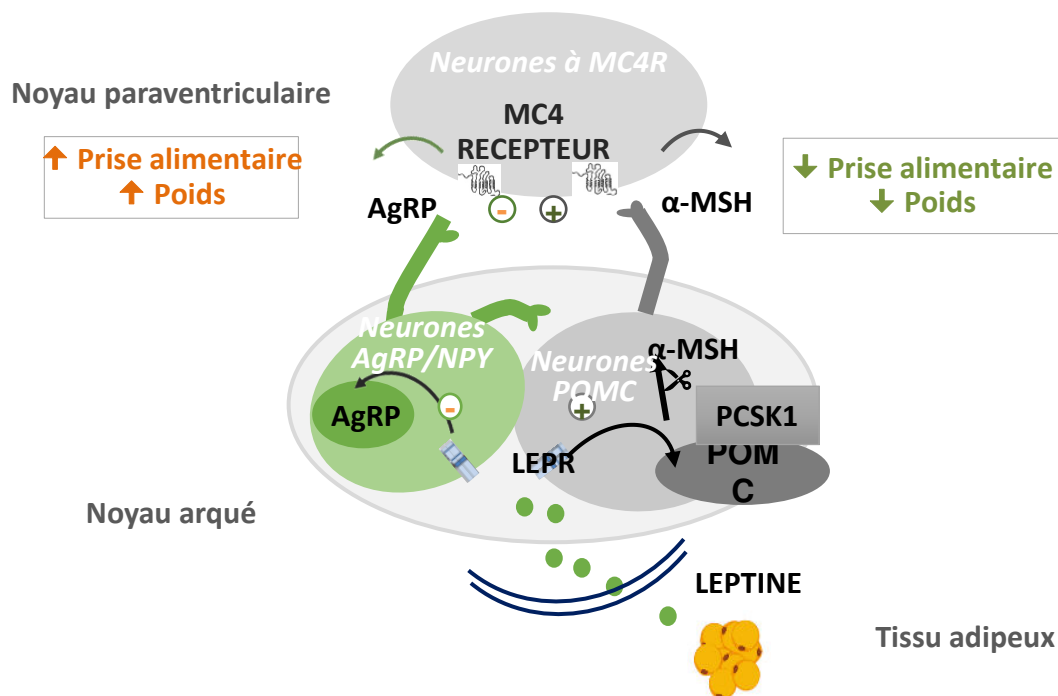
Il convient de **rechercher une forme rare d'obésité génétique** (syndromique ou monogénique)

Fréquence des variants de la voie des mélanocortines

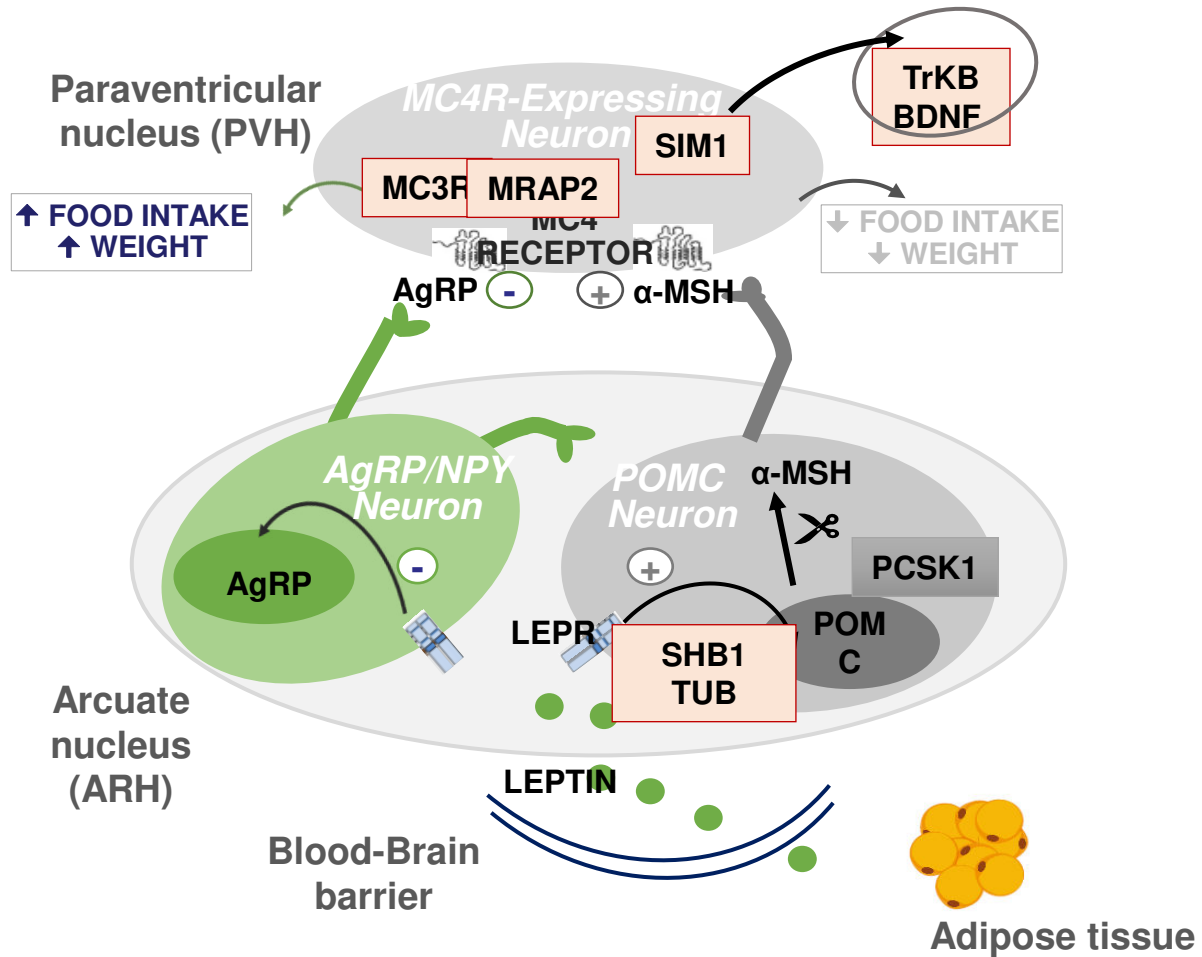
Sur 6000 patients adultes et enfants avec obésité sévère (BMI > 35 kg/m^{ou} score BMI > + 3 SD)

➤ Fréquence pour les gènes LEPTINE, LEPR, POMC et PCSK1

- Homozygote ou hétérozygote composite **0.8%**
- Hétérozygote **3.3%** (1.7 % avec variant fonctionnel)



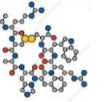
Autres gènes



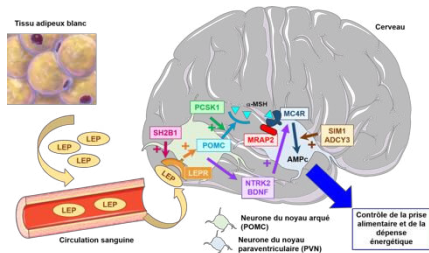
- Pays Bas
- 1230 sujets ayant une obésité sévère
- **NGS (52 genes)**
- **Mutations: 3.9% (n=48) 7.3% enfants, 2.7% adultes**
 - 6 compound heterozygous (BBS7, LEPR, MC4R, SPG11)
 - 42 heterozygous (GNAS, MC3R, **MC4R (n=16)**, MKRN3, PCSK1, POMC (n=13), PTEN, SIM1)

Prise en soins des obésités génétiques

De nouvelles approches en développement: **AGONISTES MC4R**

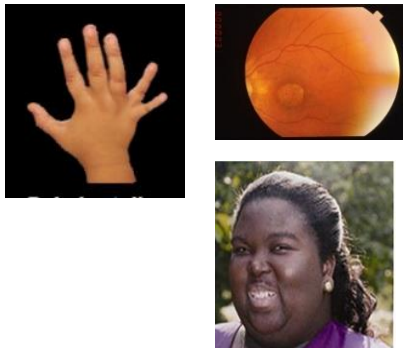


Setmelanotide



- Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la **fonction biallélique POMC, PCSK1 ou LEPR** chez les **adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus**.

19 janvier 2022: Autorisation par la HAS de l'Accès Précoce post-AMM (AP2)



- Traitement de l'obésité et du contrôle de la faim associée au syndrome génétiquement confirmé de **Bardet-Biedl (BBS)**, chez les **adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus**.

12 juillet 2022 : Autorisation par la HAS de l'Accès précoce pré-AMM (AP1)

*27 juillet 2023: Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une **lésion confirmée de l'hypothalamus**, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus*

GeneReviews©1993-2020 University of Washington

Agoniste MC4R

Syndrome de Bardet-Biedl



N=32 BBS (6 Alström)
Dont 28 âge >= 12 ans
Âge moy 20 ans
IMC moy 42 kg/m²
30% avec IMC>40
Non diabétiques

GeneReviews©1993-2020 University of Washington

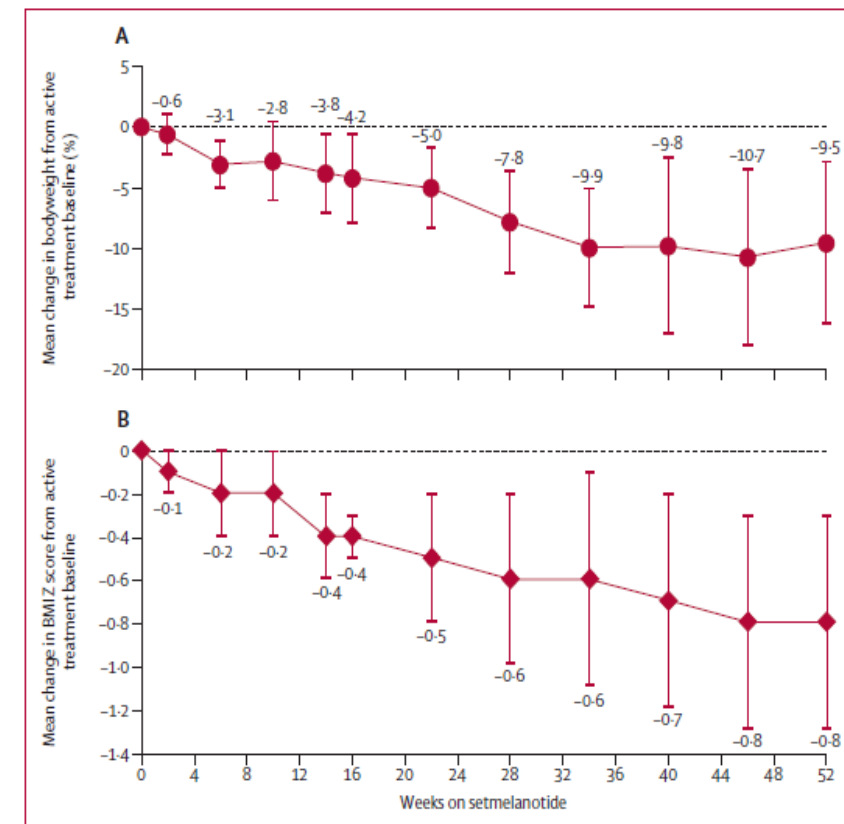
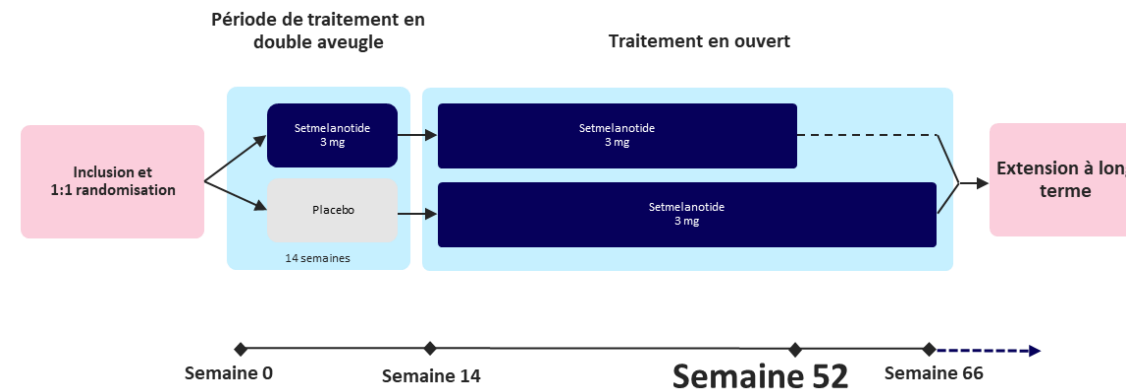
35,7% perdent au moins 10% de leur poids

↘ Score de faim
 ↗ Qualité de vie

Forsythe E et al. (Orphanet J Rare Dis 2023)

Adultes

Enfants



Mean percentage change in bodyweight and BMI Z score in patients with Bardet-Biedl syndrome

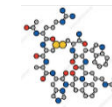
-9,5%

**Z score IMC
-0.8**

Haqq A et al. (Lancet Diabetes Endocrinol 2022)

Agoniste MC4R

Effets indésirables



Setmelanotide

Hyperpigmentation cutanée (≈50%)

⇒ **Dermatologue AVANT et PENDANT traitement**



Baseline

After treatment

Following study

Erythème au point d'injection (≈50%)

Nausées (34%)

Vomissements (28%)

Diarrhées (22%)

Céphalées (28%)

Contre-indications:

Allaitement, grossesse, enfant < 6 ans

Hypersensibilité à l'un des composants

Dépression non traitée instable

Insuffisance hépatique

Insuffisance rénale sévère