



HAL
open science

Génétique de l'obésité de l'enfant

Louise Montagne

► **To cite this version:**

Louise Montagne. Génétique de l'obésité de l'enfant. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2017. Français. NNT : 2017LIL2S013 . tel-01707114

HAL Id: tel-01707114

<https://theses.hal.science/tel-01707114>

Submitted on 12 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE - SANTE

Année universitaire 2016-2017

THESE

En vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE 2

Discipline: Génétique, génomique, bioinformatique
Spécialité: Pédiatrie

GENETIQUE DE L'OBESITE DE L'ENFANT

Par **Louise MONTAGNE**

Sous la direction du Professeur Philippe FROGUEL

Soutenue le 27 juin 2017 devant le jury composé de :

| | |
|--|--------------------|
| Mme le Professeur Anne VAMBERGUE | Présidente |
| Mr le Professeur Patrick TOUNIAN | Rapporteur |
| Mme le Docteur Sylvie ROSSIGNOL | Rapporteur |
| Mr le Professeur Philippe FROGUEL | Directeur de thèse |

REMERCIEMENTS

Je remercie le Pr Anne Vambergue, le Pr Patrick Tounian et le Dr Sylvie Rossignol d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie le Pr Philippe Froguel de m'avoir accueillie dans son unité et de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail. Je remercie également toute l'équipe du laboratoire UMR 8199 qui m'a encadrée, formée et aidée tout au long de ces années. C'était un plaisir et un honneur de collaborer avec vous tous. Merci tout particulièrement à Amélie Bonnefond qui a eu un rôle essentiel d'aide et de soutien tout au long de mon travail de thèse, et à Mehdi Derhourhi.

Je remercie le Centre de Génétique Chromosomique de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul et tout particulièrement le Pr Bruno Delobel. Sans son implication, son enthousiasme et sa disponibilité, ce travail n'aurait pas été possible.

Je remercie le Pr Nicolas Kalach, chef du service de Pédiatrie de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul (Lille), qui me fait confiance depuis 2011 et qui m'a encouragée à faire une thèse. Et également un grand merci à l'ensemble de l'équipe, médicale et paramédicale, du service de Pédiatrie de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul.

Je remercie l'ensemble des membres de la direction de la recherche médicale du GHICL, et en particulier le Dr Amélie Lansiaux et Mélanie Hamez pour leur aide, ainsi que la direction du GHICL et de l'Université Catholique de Lille pour leur soutien institutionnel.

J'ai une pensée particulière pour le Dr Jacques Weill, qui m'a connue toute jeune interne il y a de nombreuses années maintenant et qui m'a formée à l'endocrinopédiatrie en me poussant à aller toujours plus loin. Qu'il soit ici assuré de ma profonde gratitude pour le rôle essentiel qu'il a joué dans ma formation et mon amour du métier.

Merci à tous nos patients et à leurs parents qui ont accepté de participer à cette étude.

Enfin, un grand merci à ma famille pour son soutien permanent.

RESUMÉ

L'épidémie actuelle d'obésité est devenue un enjeu majeur de Santé Publique dans les pays industrialisés, mais aussi dans les pays en voie de développement. Elle expose les personnes concernées à de nombreuses maladies cardio-vasculaires, métaboliques, articulaires, cancéreuses, et à une augmentation de la mortalité. Si à l'échelle sociétale, l'obésité est liée aux récents changements de notre mode de vie (accès facile à une alimentation hypercalorique, combiné à une diminution de l'activité physique), à l'échelle individuelle c'est la génétique qui détermine en grande partie notre corpulence. Dans l'obésité commune, polygénique, l'héritabilité du poids est de 70% et 5% des obésités sont monogéniques, dues à une mutation d'un seul gène dans la voie leptine-mélanocortine, régulatrice de la satiété. La diffusion des nouvelles technologies de séquençage haut débit (NGS pour *Next Generation Sequencing*) a permis des avancées considérables sur la connaissance de la maladie et offre une meilleure efficacité que les méthodes classiques par séquençage Sanger ou par puces à ADN, avec une plus grande rapidité de diagnostic génétique et souvent à moindre coût.

Lors de mon travail de thèse, nous avons instauré une collaboration entre les services de Pédiatrie et le Centre de Génétique Chromosomique l'Hôpital Saint-Vincent de Paul à Lille d'une part, et le laboratoire UMR 8199 d'autre part afin d'appliquer ces nouvelles techniques de séquençage au diagnostic génétique d'enfants obèses suivis dans le service. Nous avons d'abord étudié 283 enfants obèses ou en surpoids adressés au Centre de Génétique Chromosomique pour bilan étiologique d'un retard de développement psychomoteur. Les premières analyses génétiques (caryotype, CGH array et recherche d'un syndrome de Prader-Willi par analyse du profil de méthylation) étaient normales et le tableau clinique n'était pas expliqué. Nous avons identifié deux nouvelles mutations délétères de *SIMI* (c.886A>G/p.R296G et c.925A>G/p.S309G) chez deux patients caucasiens aux phénotypes différents. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le journal « Obesity ».

Dans un deuxième temps, nous avons développé un protocole basé sur le NGS pour la détection simultanée des mutations ponctuelles et des anomalies structurales du génome, délétion ou duplications (CNV pour *Copy Number Variation*). Nous avons vérifié la capacité de notre capture personnalisée à détecter les CNV connus chez 40 patients du Centre de Génétique Chromosomique porteurs de troubles intellectuels. Puis le protocole a été appliqué chez 29 enfants obèses suivis à l'Hôpital Saint-Vincent de Paul permettant chez un certain nombre d'entre eux l'identification d'anomalies génétiques causales en une seule étape et par

conséquence une amélioration de leur prise en charge médicale.

Lors de mon travail de thèse, nous avons ainsi montré l'intérêt de l'utilisation des nouvelles techniques de séquençage issues du NGS pour améliorer le diagnostic génétique des enfants suspects d'obésité syndromique ou monogénique, première étape indispensable à l'émergence d'une médecine personnalisée dans la prise en charge de ces enfants.

ABSTRACT

Obesity has become a major public health issue in industrialized countries as well as in developing countries, exposing obese patients to many cardiovascular disease, metabolic disease, osteoarthritis and cancer, and to an increasing mortality. The current worldwide obesity epidemic has largely been driven by recent changes in our lifestyle (easy access to a hypercaloric food, combined with a reduction of physical activity), however genetic differences have an appreciable role in the observed individual corpulence variation. In polygenic obesity, weight heritability is 70% and 5% of obesities are monogenic, due to a mutation of a single gene in the leptin-melanocortin pathway, regulating satiety. The use of next generation sequencing (NGS) has led to significant advances in disease awareness and provides better efficacy than conventional Sanger sequencing or DNA-chips with more accurate, faster and cheaper genetic diagnosis.

During my PhD, we established a collaboration between the Pediatric departments and the Chromosomal Genetics Center at the Hôpital Saint-Vincent de Paul in Lille on the one hand and the laboratory UMR 8199 on the other hand, in order to apply the NGS to the genetic diagnosis of obese children followed in the service. We first studied 283 obese or overweight children referred to the Chromosomal Genetics Center for aetiological assessment of a developmental delay. The first genetic analyzes (karyotype, CGH array and analysis of the methylation profile for a Prader-Willi syndrome) were normal and the clinical phenotype was not explained. We identified two new deleterious mutations of *SIMI* (c.886A> G / p.R296G and c.925A> G / p.S309G) in two Caucasian patients with different phenotypes. This work was published in "Obesity".

We also developed an NGS-based protocol for the simultaneous detection of punctual mutations and structural anomalies of the genome, deletion or duplication (CNV for Copy Number Variation). We verified the ability of our personalized capture to detect the CNVs known in 40 patients of the Center of Chromosomal Genetics carrying intellectual disorders. The protocol was then applied to 29 obese children from Saint-Vincent de Paul Hospital, enabling a certain number of them to identify causal genetic abnormalities in a single step and, consequently, improving their medical management.

In conclusion, during my PhD, we showed the advantage of using the new sequencing technologies derived from the NGS during the genetic diagnosis for children suspected of syndromic or monogenic obesity, this being the first essential step for the emergence of a

personalized medicine in the management of childhood obesity

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| LISTE DES TABLEAUX | 11 |
| LISTE DES FIGURES | 12 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 13 |
| INTRODUCTION | 19 |
| 1 OBÉSITÉ INFANTILE | 19 |
| 1.1 Définition..... | 19 |
| 1.2 Épidémiologie..... | 22 |
| 1.3 Facteurs de risque de l'obésité commune (hors génétique)..... | 23 |
| 1.3.1 Facteurs de prédisposition environnementaux | 24 |
| 1.3.2 Facteurs de prédisposition psychologiques et psychopathologiques | 25 |
| 1.4 Complications..... | 25 |
| 1.5 Prise en charge de l'obésité de l'enfant..... | 27 |
| 1.5.1 Modification de l'environnement obésogène | 27 |
| 1.5.2 Place de la chirurgie bariatrique..... | 30 |
| 1.5.3 Traitements médicamenteux..... | 32 |
| 2 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRISE ALIMENTAIRE | 34 |
| 2.1 Régulation périphérique de la prise alimentaire..... | 34 |
| 2.1.1 Facteurs digestifs | 34 |
| 2.1.2 Facteurs adipocytaires..... | 36 |
| 2.2 Régulation hypothalamique de l'homéostasie énergétique..... | 37 |
| 2.2.1 Le système mélanocortine | 37 |
| 2.2.2 Autres voies centrales impliquées..... | 39 |
| 3 GÉNÉTIQUE DE L'OBÉSITÉ | 40 |
| 3.1 Obésité syndromique | 41 |
| 3.1.1 Le syndrome de Prader-Willi..... | 44 |
| 3.1.2 Syndrome de Bardet-Biedl..... | 48 |
| 3.2 Obésité monogénique..... | 51 |
| 3.2.1 LEP et LEPR | 52 |
| 3.2.2 POMC | 56 |
| 3.2.3 PCSK1 | 58 |
| 3.2.4 BDNF et NTKR2..... | 58 |
| 3.2.5 SH2B1 | 59 |
| 3.2.6 SIM1 | 59 |
| 3.3 Obésité oligogénique et monofactorielle | 59 |
| 3.3.1 MC4R..... | 59 |
| 3.3.2 Variations structurales du génome | 61 |
| 3.4 Obésité polygénique | 62 |
| 3.4.1 Les études de liaison..... | 62 |
| 3.4.2 Les études d'association de gènes candidats | 63 |
| 3.4.3 Genome Wide Association Studies (GWAS) | 64 |
| 3.4.4 Variations structurales du génome : CNV fréquents | 67 |
| 3.4.5 Interactions gènes/environnement..... | 67 |
| 3.4.6 Le microbiote intestinal | 69 |
| PRÉSENTATION DES TRAVAUX | 71 |
| 1 ARTICLE: Identification of two novel loss-of-function <i>SIM1</i> mutations in two overweight children with developmental delay | 71 |
| 2 PROJET STARSEQ : Protocole innovant de séquençage de nouvelle génération pour la détection simultanée des mutations codantes et des anomalies chromosomiques ... | 79 |
| 2.1 Matériel et méthodes : | 79 |
| 2.1.1 La capture et le séquençage : | 79 |

| | | |
|--|--|------------|
| 2.1.2 | Population étudiée..... | 81 |
| 2.2 | Résultats | 86 |
| 2.2.1 | Résultats de l'étude d'optimisation..... | 86 |
| 2.2.2 | Résultats individuels | 87 |
| 2.3 | Discussion : apport du protocole StarSeq pour le diagnostic génétique des obésités syndromiques | 104 |
| DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES | | 106 |
| BIBLIOGRAPHIE | | 115 |
| ANNEXES | | 130 |
| 1 | ARTICLE: Identification of two novel loss-of-function <i>SIM1</i> mutations in two overweight children with developmental delay | 130 |
| 2 | ARTICLE: Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. | 131 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|-----|
| Tableau 1 : Définition et classification des obésités chez l'adulte selon l'OMS..... | 19 |
| Tableau 2: Les obésités syndromiques les plus connues. | 43 |
| Tableau 3: Critères de Holm modifiés pour le diagnostic de PWS. | 44 |
| Tableau 4: Critères diagnostiques du Syndrome de Bardet-Biedl | 50 |
| Tableau 5: Obésités monogéniques non syndromiques. | 52 |
| Tableau 6 : Mutations rares et délétères de SIM1 décrites dans la littérature..... | 75 |
| Tableau 7 : Variabilité phénotypique et pénétrance incomplète de 3 mutations délétères de SIM1..... | 76 |
| Tableau 8: Description de la cohorte des patients CNV. | 82 |
| Tableau 9 : Critères d'inclusion et de non-inclusion dans l'étude OSV..... | 83 |
| Tableau 10 : Caractéristiques phénotypiques des 29 patients de la cohorte OSV inclus dans l'étude StarSeq. | 85 |
| Tableau 11: Syndromes tumoraux hamartomateux liés à <i>PTEN</i> | 97 |
| Tableau 12 : Critères diagnostiques du CS | 99 |
| Tableau 13 : Critères pédiatriques de séquençage de <i>PTEN</i> | 100 |
| Tableau 14: Recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation de PTEN..... | 103 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|-----|
| Figure 1 : Définitions et seuils du surpoids et de l'obésité de l'enfant selon les courbes de corpulence du PNNS 2010 adaptées à la pratique clinique..... | 21 |
| Figure 2 : Les principales techniques de chirurgie bariatrique..... | 32 |
| Figure 3 : Signaux périphériques de régulation de la prise alimentaire. | 36 |
| Figure 4 : Régulation de l'homéostasie énergétique. | 38 |
| Figure 5 : POMC et les récepteurs aux mélanocortines, avec indication des affinités ligand/récepteur et rôle physiologique. | 39 |
| Figure 6 : Les gènes impliqués dans le syndrome de Prader-Willi et la région 15q11.2-q13.. | 46 |
| Figure 7 : Effets de la leptine recombinante chez 3 enfants pakistanais présentant un déficit congénital en leptine..... | 55 |
| Figure 8 : Etudes GWAS : diagramme des gènes impliqués dans l'obésité. | 65 |
| Figure 9 : Structure protidique de SIM1 et la répartition des mutations délétères..... | 76 |
| Figure 10 : Capture personnalisée StarSeq..... | 80 |
| Figure 11 : Patient O1 : CNV détectés par la StarSeq..... | 87 |
| Figure 12 : Mutations connues de MC4R (adultes et enfants obèses). | 89 |
| Figure 13 : Courbes de croissance de la patiente 2 (BMI et croissance staturo-pondérale). ... | 91 |
| Figure 14 : Courbes de croissance du patient 3 (croissance staturo-pondérale, BMI et périmètre crânien). | 96 |
| Figure 15 : Démarche proposée en 2010 pour prioriser le séquençage Sanger des gènes de l'obésité monogénique en fonction du phénotype..... | 108 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---------------|--|
| Ac | Groupement acétyle |
| ACTH | Adrénocorticotrophine |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| AgRP | Agouti-related protein |
| ALMS1 | Alström syndrome 1 |
| AMPc | Adénosine monophosphate cyclique |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| Apo-AIV | Apolipoprotéine A IV |
| ARC | Noyau arqué |
| ARNm | Acide ribonucléique messenger |
| ASCL1 | Achaete-scute complex, drosophila, homolog 1 |
| ATU | Autorisation temporaire d'utilisation nominative |
| BBS | Bardet-Biedl syndrome |
| BDNF | Brain-derived neurotrophic factor |
| β -Endo | β -endorphines |
| BMI | Body mass index |
| BRCA1-2 | Breast Cancer 1-2 |
| BRRS | Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome |
| CART | Cocain- and amphetamine-related transcript |
| CCK | Cholécystokinine |
| CGH | Comparative genomic hybridization |
| CNV | Copy number variant |
| COH1 | Cohen syndrome 1 |
| CPE | Carboxypeptidase E |
| CRH | Corticotrophin releasing hormone |
| CS | Cowden syndrome |
| CSO | Centre spécialisé de l'obésité |
| DEXA | Dual-energy x-ray absorptiometry |
| DS | Déviation-standard |

| | |
|--------------------|--|
| F | Féminin |
| FDA | Food and drug administration |
| FGF19 | Fibroblast growth factor-19 |
| FISH | Fluorescence in situ hybridization |
| FMR1 | Fragile X mental retardation 1 |
| FSH | Follicle-stimulating hormone |
| FT4 | Free tetraiodothyronine |
| FTO | Fat mass and obesity |
| GABA | Acide γ -aminobutyrique |
| Gb | Gigabase |
| GH | Growth hormone |
| GH-R | Growth hormone receptor |
| GLB1 | Galactosidase beta-1 |
| GLP-1 | Glucagon-like peptide-1 |
| GLP-2 | Glucagon-like peptide-2 |
| GM1 | Ganglioside M1 |
| GNAS1 | Guanine nucleotide-binding protein, alpha stimulating activity polypeptide 1 |
| GPRIN2 | G protein-regulated inducer of neurite outgrowth 2 |
| GRP | Gastrin releasing peptide |
| GWAS | Genome wide association study |
| HAS | Haute autorité de santé |
| HDL | High-density lipoprotein |
| HGPO | Hyperglycémie provoquée par voie orale |
| HOMA-IR | Homeostasis model assessment of insulin resistance |
| 5-HT _{1B} | 5-hydroxytryptamine receptor 1B |
| IGF1 | Insulin-like growth factor-1 |
| IGF-BP3 | Insulin-like growth factor Binding Protein-3 |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| IOTF | International Obesity Task Force |
| IPW | Imprinted in Prader-Willi syndrome |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| IRMA | Immunoradiometric assay |
| IRX3 | Iroquois homeobox 3 |

| | |
|-------------------------------------|---|
| IS-R | Insulin receptor |
| JP | Joint peptide |
| JRK | Jerky, mouse, homolog of |
| kb | Kilobase |
| KCNN3 | Potassium channel, calcium-activated, intermediate/small conductance, subfamily N, member 3 |
| KO | Knock-out |
| KSR2 | Kinase supressor of Ras 2 |
| LEP | Leptine |
| LEPR | Leptin receptor |
| LH | Lateral hypothalamic area |
| LMNA | Lamine A/C |
| LOD | Logarithm of odds |
| γ LPH | γ -lipoprotein hormone |
| LZTFL1 | Leucine zipper transcription factor-like 1 |
| M | Masculin |
| MAGEL2 | Mage-like 2 |
| Mb | Mégabase |
| MC1R à MC5R | Melanocortin receptor type 1 à 5 |
| MCH | Melanin concentrating hormone |
| MKKS | McKusick-Kaufman syndrome |
| MKS1 | Meckel syndrome, type 1 |
| MODY | Maturity onset diabetes of the young |
| MRKN3 | Makorin 3 |
| γ , α -, β -MSH | γ -, α -, β - melanocyte stimulating hormone |
| MYT1L | Myelin transcription factor 1-like |
| NAPE | N-acylphosphatidyléthanolamine |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| ND | Non déterminé |
| NDN | Necdine |
| NEMO | NF-kappa-B essential modulator |
| NGF | Nerve growth factor |
| NOTCH2 | NOTCH, drosophila, homolog of, 2 |
| NPAP1 | Nuclear pore associated protein 1 |

| | |
|-----------|---|
| NPY | Neuropeptide Y |
| NTRK2 | Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 |
| ob | Obese, mouse, homolog of |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| Ox | Orexine |
| OXM | Oxyntomoduline |
| PA | Prise alimentaire |
| PAR1 | Prader-Willi/Angelman region RNA 1 |
| PAR5 | Prader-Willi/Angelman region RNA 5 |
| Pb | Paire de bases |
| PC1/3 | Proconvertase de type 1/3 |
| PCR | Polymerase chain reaction |
| qPCR | PCR quantitative |
| PCSK1 | Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 |
| PHF6 | PHD finger protein 6 |
| PHF21A | PHD finger protein 21A |
| PI3K | Phosphatidylinositol-3-kinase |
| PNNS | Programme national nutrition santé |
| POMC | Proopiomélanocortine |
| PP | Polypeptide pancréatique |
| PTEN | Phosphatase and Tensin homolog |
| PTH1 | Parathyroid hormone-responsive B1 gene |
| PTHS | PTEN hamartoma tumor syndromes |
| PVN | Paraventricular nucleus |
| PWS | Prader-Willi syndrome |
| PYY(3-36) | Peptide tyrosine-tyrosine(3-36) |
| QTL | Quantitative trait loci |
| QI | Quotient intellectuel |
| RAI1 | Retinoic acid-induced 1 |
| RCIU | Retard de croissance intra-utérin |
| RéPPOP | Réseau de prévention et de prise en charge de l'obésité pédiatrique |
| SA | Semaine(s) d'aménorrhée |
| SAS | Syndrome d'apnée du sommeil |
| SDCCAG8 | Serologically defined colon cancer antigen 8 |

| | |
|-------------|---|
| SH2B1 | Src homology 2 B adapter protein 1 |
| SIM-1 | Single-minded homolog 1 |
| SK3 | Small conductance potassium channel 3 |
| SNC | Système nerveux central |
| SNP | Single nucleotide polymorphism |
| SNURF-SNRPN | Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N upstream reading frame - small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N |
| STAT3 | Signal transducer and activator of transcription 3 |
| TMEM18 | Transmembrane protein 18 |
| TRIM32 | Tripartite motif-containing protein 32 |
| TrkB | Tyrosine kinase receptor B |
| TRH | Thyrotropin releasing hormone |
| TSH | Thyroid stimulating hormone |
| TTC8 | Tetratricopeptide repeat domain-containing protein 8 |
| TUB | Tubby-like protein |
| UTR | Untranslated region |
| VNTR | Variable number of tandem repeat |
| WDPCP | WD repeat-containing planar cell polarity effector |
| ZNF127AS | Zinc finger protein 127, antisense |

INTRODUCTION

1 OBÉSITÉ INFANTILE

1.1 Définition

L'obésité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un excès de masse grasse, ayant des conséquences néfastes sur la santé (1). L'outil utilisé en pratique pour apprécier la corpulence d'un individu est l'indice de masse corporelle (IMC) (ou indice de Quételet, ou en anglais Body Mass Index, BMI), qui est le rapport du poids (en kilogramme) sur la taille (en mètre) au carré. Par exemple, un adulte de 70 kg pour une taille d'1,75 m a un IMC de 22,9 kg/m² (70/1,75²). Chez l'adulte des seuils, correspondant à des niveaux de risque de surmortalité liée à l'obésité progressivement croissant, ont été établis par l'OMS pour définir la corpulence selon le chiffre d'IMC quel que soit le sexe (Tableau 1).

| Classification | IMC (kg/m ²) |
|------------------------------|--------------------------|
| Insuffisance pondérale | < 18,5 |
| Norme pondérale | 18,5 – 24,9 |
| Surpoids | 25 – 29,9 |
| Obésité classe I | 30,0 – 34,9 |
| Obésité classe II (sévère) | 35,0 – 39,9 |
| Obésité classe III (massive) | ≥ 40,0 |

Tableau 1 : Définition et classification des obésités chez l'adulte selon l'OMS

Chez l'enfant, il est impossible de se référer à un chiffre unique d'IMC quel que soit l'âge et le sexe car il existe des variations physiologiques de la corpulence au cours de la croissance et du développement. Il existe donc des courbes de référence d'IMC chez l'enfant comme il existe des courbes de référence pour le poids et la taille. Pendant longtemps en France, la définition de l'obésité de l'enfant en France était une définition statistique : on utilisait les courbes établies en 1982 à partir de la même population que celle qui a servi à établir les courbes de poids et de taille selon l'âge (2) et qui figurent depuis 1995 dans le carnet de santé des enfants. Ces courbes sont établies en percentiles. L'insuffisance pondérale est définie par un IMC inférieur au 3^e percentile pour l'âge et le sexe, tandis que le surpoids

est défini par un IMC au-delà de la courbe du 97^e percentile. Cette définition ne prenait pas du tout en compte le risque de surmortalité et de surmorbidity lié à l'obésité comme on le fait chez l'adulte. De plus, les courbes avaient été établies au niveau national et les comparaisons internationales étaient difficilement interprétables. En 2000, l'International Obesity Task Force (IOTF) a élaboré une définition internationale du surpoids et de l'obésité chez l'enfant, en utilisant des courbes de l'IMC établies à partir de données recueillies dans six pays disposant de larges échantillons représentatifs (3). Disponibles de l'âge de 2 ans à 18 ans, les seuils du surpoids et de l'obésité sont constitués par les courbes de centiles atteignant respectivement les valeurs 25 et 30 kg/m² à 18 ans (correspondant aux seuils de surpoids et d'obésité chez l'adulte). Selon la définition de l'IOTF, on parle de surpoids (dont obésité) pour un IMC supérieur au centile IOTF-25, de surpoids (non obèse) entre le centile IOTF-25 et le centile IOTF-30, et d'obésité pour un IMC supérieur au centile IOTF-30. Depuis 2003, dans le cadre du Programme National Nutrition Santé (PNNS), les courbes de corpulence pédiatriques adaptées à la pratique clinique ont été diffusées par le ministère de la Santé. En 2010, ces courbes ont été réactualisées en faisant apparaître les seuils IOTF-25 (quasiment superposable à la courbe du 97^e percentile) et IOTF-30 en plus des percentiles de référence. La zone de surpoids, incluant l'obésité, correspond à la zone située au-dessus du 97^e percentile. On parle d'obésité lorsque la valeur de l'IMC de l'enfant est située au-delà du seuil IOTF-30 (Figure 1).

L'utilisation des courbes de corpulence chez l'enfant permet aussi de déterminer l'âge du rebond d'adiposité. Normalement, l'IMC augmente de 0 à 1 an, puis diminue jusqu'à 6 ans pour ré-augmenter à nouveau (Figure 1). L'âge auquel l'IMC est le plus bas (le nadir de la courbe), juste au démarrage de cette ré-ascension, définit le rebond d'adiposité, physiologique à 6 ans (4). Chez la plupart des enfants obèses, ce rebond d'adiposité est plus précoce (souvent vers l'âge de 3 ans) (5). C'est à ce moment que commence véritablement l'expression des premiers symptômes de l'obésité de l'enfant, alors même que le chiffre brut de son IMC est encore dans les normes. Dans certaines obésités sévères, le rebond d'adiposité peut à l'extrême être absent, l'IMC augmentant en continu depuis la naissance.

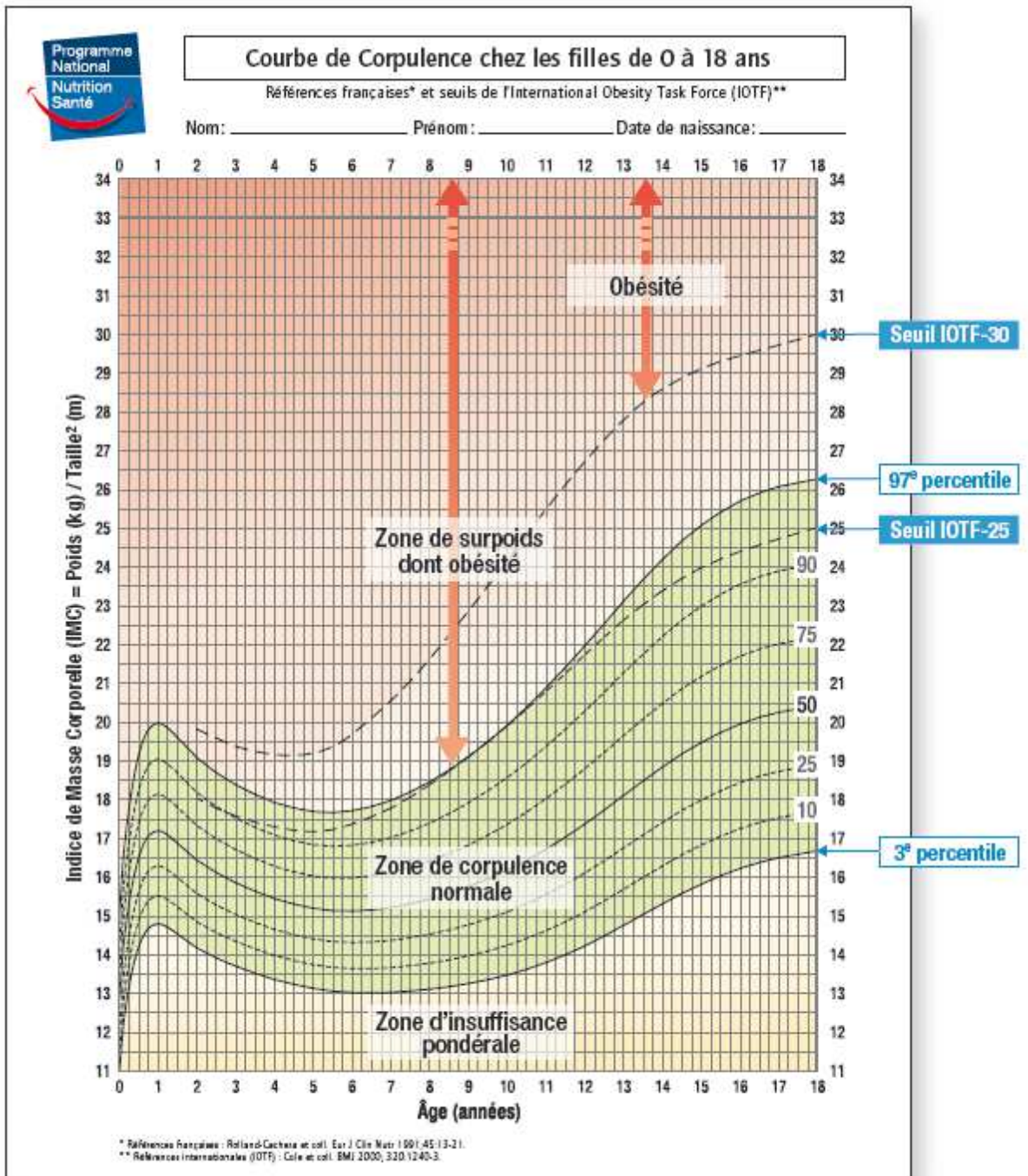


Figure 1 : Définitions et seuils du surpoids et de l'obésité de l'enfant selon les courbes de corpulence du PNNS 2010 adaptées à la pratique clinique.

1.2 Épidémiologie

L'obésité a augmenté ces dernières années dans tous les pays du monde. En 2014, 39% des adultes âgés de plus de 18 ans (38% des hommes et 40% des femmes) étaient en surpoids. La prévalence mondiale de l'obésité a presque doublé entre 1980 et 2014. En 2014, 11% des hommes et 15% des femmes étaient obèses, soit 600 millions d'adultes obèses (6). À l'échelle mondiale, le surpoids et l'obésité tuent maintenant plus que la dénutrition. Chaque année dans le monde, 3,4 millions de personnes meurent des conséquences de leur surpoids ou obésité (diabète, maladies cardiovasculaires, apnées du sommeil...). Autrefois considérés comme des problèmes propres aux pays à haut revenu, le surpoids et l'obésité augmentent de façon spectaculaire dans les pays à faible ou moyen revenu, surtout en milieu urbain.

La prévalence mondiale du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents de moins de 20 ans a aussi considérablement augmenté. Entre 1980 et 2013, la prévalence du surpoids et de l'obésité est passée de 16,9% à 23,8% des garçons et de 16,2% à 22,6% des filles dans les pays développés et 8,1% à 12,9% pour les garçons et 8,4% à 13,4% pour les filles dans les pays en voie de développement (6). Pour les jeunes enfants, la situation est tout aussi préoccupante : en 2013, 42 millions d'enfants (6,3%) âgés de moins de 5 ans étaient en surpoids. La prévalence mondiale du surpoids et de l'obésité chez les enfants âgés de moins de 5 ans est passée d'environ 5% en 2000 à 6% en 2010 et 6,3% en 2013. Cette augmentation est visible dans le monde entier, mais dans les pays en développement et les économies émergentes (classées par la Banque mondiale comme à revenu faible ou intermédiaire), le taux d'augmentation du surpoids et de l'obésité chez les enfants d'âge préscolaire était supérieur de plus de 30% à celui des pays développés. Entre 2000 et 2013, la prévalence du surpoids chez les enfants âgés de moins de 5 ans a augmenté de 11% à 19% dans certains pays d'Afrique australe et de 3% à 7% en Asie du Sud-Est. En 2013, il y avait environ 18 millions d'enfants en surpoids âgés de moins de 5 ans en Asie, 11 millions en Afrique et 4 millions en Amérique Latine et Caraïbes. On estime que la prévalence de surpoids chez les enfants âgés de moins de 5 ans passera à 11% dans le monde d'ici 2025 si les tendances actuelles se poursuivent (6).

En France, les enquêtes ObEpi, réalisées tous les trois ans, ont montré que la prévalence de l'obésité des adultes français est passée de 8,6 % en 1997 à 15% en 2012. Et en 2016, dans la cohorte française Constances la prévalence de l'obésité était de 15,8% pour les hommes et de 15,6% pour les femmes (7). Comme dans d'autres pays industrialisés tels que les Etats-Unis ou l'Angleterre, on observe ces dernières années en France une stabilisation de

l'augmentation du surpoids et de l'obésité : la prévalence était en effet de 14,5 % en 2009, soit une augmentation relative de 3,4 % du nombre d'obèses entre 2009 et 2012, un taux de progression significativement inférieur à ceux constatés les années précédentes: + 18,8 % entre 1997 et 2000 ; + 17,8 % entre 2000 et 2003 ; + 10,1 % entre 2003 et 2006 et + 10,7 % entre 2006 et 2009 (8). Il persiste néanmoins d'importantes disparités régionales : en 2016, la prévalence de l'obésité dans le département du Nord était de 25,6%, soit plus de deux fois celle de Paris (10,7%) ou du département du Rhône (12,3%) (7).

En France, il n'existe pas de données nationales sur le surpoids et l'obésité infantiles avant les années 1990 mais les données régionales montraient une augmentation franche de la prévalence à partir des années 1960. En 1965, date de l'établissement des courbes d'IMC, par définition, la prévalence du surpoids était de 3% chez les enfants de 5-12 ans puis elle est passée à 6% à la fin des années 70 , à 10% au début des années 1990, à 13% en 1996 (9). Depuis les années 2000, la prévalence s'est stabilisée au niveau national entre 16 et 20% pour le surpoids et 3 et 4% pour l'obésité, selon les études et les âges des enfants avec comme chez les adultes de fortes disparités régionales : la prévalence est plus élevée dans le Nord, dans l'Est et dans les départements d'Outre-Mer (10). Cette stabilisation de la prévalence de l'obésité infantile n'est pas propre à la France et est décrite dans d'autres pays industrialisés, comme la Suisse (11) ou la Suède (12). Aux Etats-Unis, la prévalence globale de l'obésité infantile s'est également stabilisée depuis quelques années, elle diminue même depuis 2003 chez les enfants les plus jeunes (de 2 à 5 ans), mais continue de progresser chez les adolescents (13).

1.3 Facteurs de risque de l'obésité commune (hors génétique)

L'obésité de l'enfant résulte de la conjonction de deux familles de facteurs de risque: des facteurs de prédisposition propres à l'enfant et des facteurs environnementaux, les deux interagissant entre eux. La corpulence de l'enfant est génétiquement déterminée, les enfants obèses sont « programmés » pour avoir un poids excessif et le conserver. La composante génétique de l'obésité commune est maintenant établie, elle sera détaillée dans la 3^{ème} partie. Sauf cas peu fréquents (5% des obésités de l'enfant en France), l'hérédité de l'obésité est polygénique : la génétique détermine alors une susceptibilité de fond, déterminant une capacité globale d'adaptation à l'environnement qui lui joue un rôle majeur dans l'expression phénotypique de cette susceptibilité.

1.3.1 Facteurs de prédisposition environnementaux

Les causes sociétales de l'épidémie d'obésité de l'enfant ont été résumées ainsi par l'OMS (14): « *l'OMS reconnaît que la prévalence croissante de l'obésité de l'enfant est le résultat de changements survenus dans la société. L'obésité de l'enfant est essentiellement associée à une alimentation malsaine et au manque d'activité physique, bien que le problème ne réside pas seulement dans le comportement des enfants mais aussi, de plus en plus, dans le développement social et économique ainsi que dans les politiques mises en œuvre dans les domaines de l'agriculture, des transports, de la planification urbaine, de l'environnement, de la préparation, de la distribution et de la commercialisation des aliments, sans oublier l'éducation* ». Ces facteurs sociétaux jouent un rôle particulièrement important dans les familles ayant un niveau socio-économique bas, facteur de risque d'obésité dans les pays développés (15). Une étude française récente portant sur les enfants de maternelle a montré que les enfants d'ouvriers étaient près de 5 fois plus obèses que les enfants de cadres (5,8% vs 1,3%) (16). Toutefois ces disparités sociales ne se retrouvent pas dans toutes les études et aux Etats Unis notamment, elles semblent moindres qu'il y a 40 ans (17).

Les enfants obèses ont des ingestas spontanément augmentés. Leur alimentation fournit plus de calories que la ration habituelle recommandée pour l'âge via une consommation excessive d'aliments à haute densité énergétique, c'est-à-dire gras. L'absence de petit déjeuner est fréquente chez les enfants et les adolescents en surpoids ou obèses. Les grignotages fréquents sont une autre cause de rations caloriques journalières augmentées. Dans ses dernières recommandations sur la commercialisation des aliments et des boissons non alcoolisées destinés aux enfants (18) l'OMS rappelle qu'« *une mauvaise alimentation est un facteur de risque de maladies non transmissibles et favorise le surpoids et l'obésité. Ce risque apparaît dès l'enfance et se renforce tout au long de la vie. Afin de réduire leur risque futur d'être atteints d'une maladie non transmissible, les enfants devraient conserver un poids normal et consommer des aliments à faible teneur en graisses saturées, en acides gras trans, en sucres libres et en sel* ».

La sédentarité, le manque d'activité physique et l'augmentation du temps passé devant les écrans sont en effet également des éléments déterminants de l'épidémie d'obésité infantile (19–21). Le recours facile à la voiture, à l'ascenseur sont autant d'habitudes quotidiennes qui diminuent les dépenses énergétiques. Les recommandations actuelles concernant les enfants sont de pratiquer 1 heure d'activité physique par jour, y compris les temps de trajet quotidiens, les récréations, les jeux...

Plusieurs études ont enfin mis en évidence un lien entre réduction du temps de sommeil chez l'enfant et augmentation de la corpulence, la privation de sommeil entraînant des perturbations de la régulation de la faim et de la satiété (22).

1.3.2 Facteurs de prédisposition psychologiques et psychopathologiques

Il n'y a pas de personnalité ou de psychopathologie type dans l'obésité. Dans certains cas, l'alimentation est utilisée comme recours pour faire face aux conflits, à l'agressivité, à l'angoisse, au manque affectif, on parle alors d'alimentation émotionnelle. Certaines circonstances traumatiques (maltraitements, carences, stress) entraînant une souffrance peuvent s'accompagner d'une prise de poids. Parfois les difficultés psychologiques sont aussi les conséquences du surpoids, réactionnelles aux moqueries, et à la stigmatisation, créant ainsi un véritable cercle vicieux. Certaines pathologies psychiatriques comme la dépression sont plus fréquemment retrouvées dans la population d'enfants obèses (23,24).

1.4 Complications

L'obésité de l'adulte est une grande pourvoyeuse de diabète, de maladies cardiovasculaires et de certains cancers (endomètre, sein, colon, rectum...) et réduit significativement l'espérance de vie (25). Contrairement à l'adulte, les complications somatiques à court et moyen terme sont rares chez l'enfant obèse. Néanmoins, même si aucun examen complémentaire n'est fait de façon systématique, il faut les rechercher cliniquement et faire les explorations nécessaires sur point d'appel.

Le syndrome métabolique est défini chez l'adulte selon d'International Diabetes Federation par l'association d'une obésité centrale (abdominale), à au moins 2 des 4 facteurs suivants : hypertriglycémie, hypo-HDL-cholestérolémie, hypertension artérielle et hyperglycémie (26). Le syndrome métabolique est hautement lié au risque cardio-vasculaire. Il multiplie par 3 le risque de syndrome coronaire aigu et d'accident vasculaire cérébral (et par 2 le risque d'en mourir) et par 5 le risque de diabète de type 2. Chez l'enfant il n'existe pas de définition universelle du syndrome métabolique. Selon les études et les définitions utilisées, la prévalence du syndrome métabolique chez les enfants obèses varie entre 3,6 et 31,5% (27). L'insulino-résistance, impliquée dans la physiopathologie de la plupart des complications métaboliques de l'obésité est présente chez environ la moitié des enfants obèses et comme chez l'adulte, elle est hautement corrélée à l'augmentation de la masse grasse abdominale,

mesurée par le tour de taille, plus qu'au degré d'obésité. L'augmentation du tissu adipeux abdominal est à l'origine d'une inflammation chronique de bas grade qui contribue à l'installation de l'insulino-résistance. L'intolérance au glucose touche entre 3 et 13% des enfants obèses selon les études. Le diabète de type 2 reste exceptionnel à cet âge. Certaines ethnies, ou des antécédents familiaux de diabète de type 2 ou encore la période pubertaire font que certains enfants obèses sont plus à risque de développer un diabète de type 2 (28–30). L'hypertension artérielle reste rare chez les enfants obèses.

Certaines complications orthopédiques doivent être prise en charge rapidement, notamment l'épiphysiolyse de hanche correspondant à un glissement de la tête fémorale sur la métaphyse, lié à l'apparition sous l'effet du poids d'une dysplasie du cartilage de conjugaison. Le traitement orthopédique doit être précoce pour éviter l'aggravation du glissement à l'origine d'ostéonécrose de la tête fémorale, de déformation et de coxarthrose précoce. Le tibia vara, correspondant à une épiphysiolyse de la tête tibiale est également beaucoup plus fréquent chez les enfants obèses. Le genu valgum, consécutif à la charge excessive portée sur des genoux d'enfant, est très fréquemment observé mais ne nécessite lui aucune mesure thérapeutique spécifique (31).

Asthme et désadaptation à l'effort sont souvent associés à l'obésité de l'enfant. Une méta-analyse récente a montré que le risque de développer un asthme augmente de 50% chez les enfants en surpoids (32). Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) atteint surtout les enfants atteints d'obésité sévère. Selon les études, il touche 10 à 20% des enfants obèses et a des conséquences non négligeables en terme de qualité de vie : agitation diurne et nocturne, somnolence diurne, difficultés d'apprentissage (33). Chez l'adulte, les effets vasculaires de l'hypoxémie et hypercapnie du SAS augmentent le risque cardiovasculaire.

L'excès de poids entraîne des conséquences morphologiques et esthétiques (vergetures, gynécomastie, hypersudation, verge enfouie, etc.) qui peuvent être source de souffrance physique et psychique pour l'enfant et l'adolescent. D'une manière plus générale, surpoids et obésité sont associés à une altération de la qualité de vie (34), plus importante pour les dimensions physiques et sociales que dans d'autres maladies chroniques pourtant réputées plus « sévères » telles que le diabète de type 1, les maladies inflammatoires du tube digestif, la mucoviscidose, la drépanocytose ou l'épilepsie (35). Les enfants obèses sont précocement confrontés aux attitudes négatives de la société face à leur apparence extérieure.

Latner et Stunkard ont repris une étude datant de 1961 dans laquelle des images d'enfants étaient évaluées: les dessins montrant des enfants obèses étaient jugés très négativement, beaucoup plus encore qu'il y a 40 ans (36). Une mauvaise estime de soi, une image corporelle négative, l'anxiété et les troubles affectifs sont associés au surpoids, mais le rapport cause à effet n'est pas toujours clairement identifié. Chez les enfants ou les adolescents en surpoids ou obèses la stigmatisation et les moqueries sont associées à une diminution de l'estime de soi, à une augmentation de la vulnérabilité à la dépression, à une augmentation des idées suicidaires et des troubles des conduites alimentaires, en particulier de l'hyperphagie boulimique, ainsi qu'à une diminution du niveau d'activité physique (37).

La principale conséquence à long terme de l'obésité infantile est la persistance de l'obésité à l'âge adulte. Si l'obésité dans les toutes premières années de vie n'est pas associée à un risque accru d'obésité à l'âge adulte, à partir de l'âge de 6 ans, plus de 50% des enfants obèses deviennent des adultes obèses (contre 10% des enfants non obèses) et la proportion passe à plus de 75% pour les enfants obèses de plus de 10 ans (38). Les adolescents obèses sont aussi beaucoup plus à risque que les normopondéraux ou même en surpoids, de développer une obésité massive ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) à l'âge adulte (39). L'obésité durant l'enfance et l'adolescence est un facteur de risque de syndrome métabolique et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte mais il n'est pas encore clairement établi qu'il s'agisse d'un facteur indépendant de la persistance de la surcharge pondérale. Une méta-analyse de 2012 conclue au contraire que l'obésité durant l'enfance n'est pas un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte (40). Les anomalies artérielles et les lésions endothéliales à l'origine plus tard de l'athérosclérose sont déjà présentes chez les enfants et les adolescents obèses (41) sans corrélation avec la présence ou non d'un syndrome métabolique (29) et on ne sait pas à l'heure actuelle si elles représentent un facteur de risque indépendant d'évènement cardio-vasculaire à l'âge adulte.

1.5 Prise en charge de l'obésité de l'enfant

1.5.1 Modification de l'environnement obésogène

Sauf peut-être dans certains cas d'obésité monogénique ou d'obésité syndromique (syndrome de Prader-Willi par exemple), le principal outil thérapeutique dont nous disposons

pour la prise en charge de l'enfant obèse repose sur une modification progressive de son environnement obésogène, qui favorise apports alimentaires excessifs et sédentarité. Le but n'est pas une perte de poids comme c'est parfois le cas chez l'adulte, mais une réduction ou au moins une stabilisation de l'excès pondéral, c'est à dire une modification de la pente de la courbe de BMI : si la courbe de BMI redevient parallèle à la courbe du 97^{ème} percentile, l'excès pondéral est stabilisé, si cette pente s'infléchit encore et que la courbe de BMI se rapproche de celle du 97^{ème} percentile, l'excès pondéral se réduit et de façon concrète, l'enfant ou l'adolescent « s'allonge ». C'est une prise en charge qui doit s'inscrire dans la durée et fait appel à de nombreux intervenants : médecin généraliste, pédiatre, diététicien(ne), psychologue, éducateur sportif et acteurs de proximité (école, maison de quartier, centres sportifs...). L'implication des parents et/ou des adultes responsables de l'enfant et/ou des personnes partageant son quotidien (grands-parents, fratrie, nourrice...) est indispensable pour mettre en place les changements de mode de vie et soutenir l'enfant ou l'adolescent. Dans plusieurs régions françaises, la prise en charge multidisciplinaire peut se faire au sein d'un réseau de soins : les RÉPPOPs, réseaux ville-hôpital, mis en place dans le cadre du PNNS en 2003.

Les deux grands axes de prise en charge thérapeutique sont la modification du comportement alimentaire propre à l'enfant obèse en réduisant les apports alimentaires journaliers et la lutte contre la sédentarité. Ils sont nécessaires mais pas forcément suffisants et surtout sont à proposer de façon progressive et personnalisée, en accord avec l'enfant et sa famille et adaptés à leurs capacités. Le but de l'accompagnement diététique étant d'obtenir un changement durable dans les habitudes alimentaires de l'enfant/adolescent et de son entourage, les conseils doivent être pragmatiques et réalistes. Les enfants obèses ayant des ingesta spontanément augmentés, les réduire progressivement aux apports énergétiques recommandés pour l'âge est suffisant au début. On utilise volontiers les repères nutritionnels du Programme National de Nutrition Santé (PNNS) et quelques messages simples : limiter le grignotage, diminuer des produits gras et sucrés.... Dans un second temps, une restriction plus importante des apports caloriques peut être nécessaire à la poursuite de la réduction pondérale. Aucun aliment n'est spécifiquement interdit, l'interdiction augmente la probabilité que cet aliment soit mangé en grande quantité quand il se trouve en libre accès et a l'effet inverse de celui escompté en terme de restriction calorique (42). On sensibilise également les enfants aux perceptions liées à l'alimentation : faim, satiété, envie, plaisir (43).

Les enfants et les adolescents obèses sont souvent sédentaires et l'activité physique est le deuxième élément essentiel de la prise en charge. L'augmentation progressive de l'activité

physique est à encourager, en association avec la modification du comportement alimentaire car elle n'est pas suffisante à elle seule pour induire une réduction pondérale. Ainsi, pour les enfants en surpoids ou obèses, il est recommandé (recommandations du PNNS (44)) la pratique régulière, 2 à 3 fois par semaine, puis progressivement tous les jours, d'activités physiques, choisies en accord avec l'enfant et ses parents. On privilégie les activités physiques adaptées, motivantes, ludiques, pratiquées entre amis, en famille ou éventuellement encadrées par des éducateurs. Pour pérenniser l'activité physique, l'un des premiers objectifs sera de leur en faire retrouver le goût et, quelle que soit l'intensité apparente de l'effort, d'obtenir une progression qui soit ressentie comme agréable par l'enfant. Mais en pratique, dans les familles très sédentaires, il est souvent difficile de modifier aussi radicalement les habitudes et on commence simplement par lutter contre la sédentarité quotidienne. On encourage alors l'activité « domestique », pourvue qu'elle diminue le temps passé devant les écrans (participation aux tâches quotidiennes de la maison, bricolage, jardinage), les déplacements quotidiens « actifs » (aller à l'école à pied ou en vélo plutôt qu'en voiture, prendre les escaliers et non l'ascenseur, ranger la poussette pour les plus jeunes...) et les activités physiques de loisir : jeux traditionnels (jardins publics, marelle, corde à sauter), sport collectif (football, basket, rugby), jeux de raquette (tennis, tennis de table, badminton), activités de pleine nature (randonnée, promenade en vélo...). Il est important que les parents proposent des activités « pour le plaisir » et pas uniquement « pour maigrir » ou « parce que c'est le docteur qui l'a dit ».

L'approche psychologique est également essentielle à la prise en charge de l'enfant et de sa famille : écoute, évaluation de la motivation, valorisation de l'estime de soi, des efforts fournis... Certains enfants seront orientés vers une consultation spécialisée (psychologue ou pédopsychiatre) en cas de souffrance psychique intense, de psychopathologie ou de trouble du comportement alimentaire associé (43).

Pour certains enfants, en seconde intention, en cas d'obésité extrêmement sévère, d'échec de la prise en charge initiale et/ou de complications sévères nécessitant une perte de poids rapide, un séjour thérapeutique en établissement de soins de suite et de réadaptation (SSR) peut-être indiqué, d'une durée variable de 1 mois à 1 an (43). Dans la quasi-totalité des cas, un amaigrissement est obtenu mais l'enfant reprend du poids au retour dans sa famille à moyen terme.

1.5.2 Place de la chirurgie bariatrique

L'efficacité de cette prise en charge multidisciplinaire restant limitée, voire médiocre (45), l'indication de la chirurgie bariatrique, devenue le traitement de référence chez l'adulte (46) est de plus en plus discutée chez les adolescents très obèses. Aux Etats-Unis, cela se pratique depuis les années 1990 et des milliers d'adolescents ont été opérés avec succès (observant, comme chez l'adulte, une diminution significative du BMI et des comorbidités) (47). Les complications sont comparables à celles observées chez les adultes. Les recommandations américaines sont de proposer une chirurgie bariatrique aux adolescents (dans le cadre d'une prise en charge toujours globale médicale, psychologie et diététique) en cas d'IMC supérieur à 40kg/m² avec au moins une comorbidité associée (syndrome d'apnée du sommeil modéré, hypertension artérielle, intolérance au glucose, dyslipidémie, altération de la qualité de vie), ou en cas d'IMC supérieur à 35kg/m² avec une plusieurs comorbidités sévères (diabète, syndrome d'apnée du sommeil modéré sévère, hypertension intracrânienne idiopathique, stéatose hépatique non alcoolique sévère). Les deux principales techniques utilisées sont le bypass gastrique et l'anneau gastrique ajustable (48).

En France en 2011, la HAS ne recommandait pas la chirurgie bariatrique chez l'adolescent, sauf situations exceptionnelles réservées à certains centres hautement spécialisés (43). La Caisse Nationale d'Assurance Maladie dénombre néanmoins près de 500 mineurs opérés depuis 2009, et des Recommandations de Bonnes Pratiques de la HAS sont parues en janvier 2016 (49) : ne peuvent être opérés que les adolescents de plus de 13 ans, et qu'après l'échec d'une prise en charge pluriprofessionnelle suivie et adaptée. L'adolescent devra en outre remplir 4 différents critères, aussi bien physiologiques que psychologiques :

1. être âgé d'au moins 15 ans au minimum (et au cas par cas entre 13 et 15 ans) ;
2. avoir atteint un stade de croissance osseuse et de puberté suffisant (âge osseux supérieur ou égal à 13 ans chez les filles et à 15 ans chez les garçons et de développement pubertaire de stade IV sur l'échelle de Tanner) ;
3. présenter un IMC supérieur à 35 kg/m² avec au moins une comorbidité sévère (diabète, syndrome d'apnées du sommeil sévère, hypertension intracrânienne idiopathique, stéatohépatite sévère) ou un IMC supérieur à 40 kg/m² avec une altération majeure de la qualité de vie (physique ou psychologique) ;

4. avoir une maturité psychologique assurant une compréhension (ainsi que celle de son entourage) des risques d'une telle chirurgie et de son engagement à vie dans des changements diététiques et de mode de vie avec des mesures thérapeutiques et un suivi médical régulier

Cette chirurgie n'est pas envisageable chez les adolescents présentant des troubles psychiatriques décompensés ou non pris en charge, ceux qui sont atteints d'une obésité syndromique avec retard mental sévère, chez les adolescentes enceintes ou allaitant et chez celles planifiant une grossesse dans les deux ans.

Il existe 3 principales techniques de chirurgie bariatrique : deux basée sur le principe d'une restriction de la taille de l'estomac (anneau gastrique et gastrectomie longitudinale) et une mixte associant réduction de l'estomac et limitation de l'absorption intestinale (« bypass » gastrique) (voir Figure 2). Il y a peu de recul sur ces interventions chez l'enfant et l'adolescent et il n'existe pas à l'heure actuelle d'argument formel pour privilégier l'une ou l'autre de ces interventions.

La HAS recommande que ces interventions soient réalisées par des équipes spécialisées, rattachées ou en lien étroit avec un Centre Spécialisé de l'Obésité (CSO) ayant une compétence pédiatrique, justifiant d'une expérience suffisante dans la chirurgie bariatrique et proposant les 3 techniques chirurgicales. Après l'opération, un suivi régulier de l'adolescent (au minimum tous les 3 mois) doit être mis en place par l'équipe pédiatrique du CSO en lien avec le médecin traitant, et ce jusqu'à la transition vers l'équipe adulte du centre.




| <i>Technique</i> | | <i>Principe</i> |
|------------------------------------|--|---|
| Anneau gastrique ajustable |  | Placer un anneau autour de la partie supérieure de l'estomac afin d'en diminuer le volume et ralentir le passage des aliments. |
| Gastrectomie longitudinale, |  | Retirer 2/3 de l'estomac notamment la partie contenant les cellules qui secrètent la ghréline, hormone stimulant l'appétit |
| « Bypass » gastrique |  | Associe restriction de l'estomac et limitation de l'absorption intestinale en créant un système de court-circuit d'une partie de l'estomac et de l'intestin |

Figure 2 : Les principales techniques de chirurgie bariatrique.

1.5.3 Traitements médicamenteux

Aucun médicament n'a d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'obésité en pédiatrie. Seuls la sibutramine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline stimulant les voies de la satiété et augmentant la thermogénèse) et l'orlistat (inhibiteur des lipases gastro-intestinales diminuant l'absorption des triglycérides) ont été étudiés, avec une efficacité comparable aux résultats des adultes, soit une perte de poids significative (45). L'AMM de la sibutramine toutefois a été suspendue en janvier 2010 en raison d'une augmentation du risque de complications cardiovasculaires (50). L'orlistat est parfois proposé hors AMM et hors remboursement, pour aider certains adolescents à

maintenir une perte de poids préalablement obtenue par les mesures hygiéno-diététiques habituelles. En revanche, beaucoup d'espoirs sont mis dans l'élaboration de nouvelles molécules spécifiques agissant au niveau des voies de régulation de la balance énergétique. C'est le cas des patients ayant une déficience en leptine, forme rare d'obésité monogénique, chez qui on peut proposer un traitement efficace par leptine sous-cutanée (51) ou les rares patients ayant un déficit en POMC traités par setmelanotide (52) (pour plus de précisions, se reporter aux chapitres correspondants). Même si pour l'instant aucun autre traitement médicamenteux n'a été efficace dans d'autres obésités monogéniques, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques complexes de l'obésité peut aboutir à l'élaboration des traitements ciblés.

2 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRISE ALIMENTAIRE

L'obésité est la conséquence d'un déséquilibre de la balance énergétique, lorsque les apports dépassent les dépenses énergétiques. La prise alimentaire chez l'homme est régulée selon des mécanismes intégratifs complexes, faisant intervenir à la fois des facteurs biologiques, liés aux besoins énergétiques de l'organisme (facteurs homéostatiques) et d'autres non homéostatiques, liés par exemple à certaines habitudes, ou à certains facteurs sociaux ou psychologiques... (53).

2.1 Régulation périphérique de la prise alimentaire

Le système nerveux central (SNC) intègre différents signaux périphériques de régulation de la prise alimentaire : des signaux de régulations à court terme, directement liés à la prise alimentaire, la digestion et la métabolisation des nutriments (informations sensorielles, neuronales et humorales), qui interviennent sur le volume et la durée de la prise alimentaire, et de la satiété et des signaux de régulation à long terme, hormonaux, liés au degré d'adiposité. Même si la composition alimentaire et la quantité de nourriture ingérée varient d'un repas à l'autre et d'un jour à l'autre, l'apport énergétique cumulé et la dépense énergétique doivent normalement s'équilibrer presque parfaitement pour un individu donné sur une période de quelques jours (54). Ce processus actif de régulation à long terme est appelé homéostasie énergétique, et est contrôlé et régulé à plusieurs niveaux. Schématiquement, il s'agit d'un dialogue entre la périphérie et le SNC faisant interagir en permanence des signaux complémentaires de nature hormonale, métabolique et nerveuse. De nombreuses hormones sont impliquées dans cette boucle de régulation, notamment la leptine, sécrétée par le tissu adipeux, proportionnellement au stock de masse grasse, et l'insuline, issue des cellules β -pancréatiques (Figure 2).

2.1.1 Facteurs digestifs

Dès le début du repas, le SNC reçoit des signaux périphériques interagissant entre eux pour moduler la prise alimentaire. Pendant la phase d'ingestion, la prise alimentaire est modulée par des facteurs sensoriels : aspect, goût, odeur et texture des aliments. Elle est augmentée selon la palatabilité (le caractère agréable des aliments) alors qu'elle s'arrête très vite si la sensation est désagréable. Puis la distension gastrique stimule via les mécanorécepteurs

de la paroi gastrique le nerf vague qui transmet les informations au SNC.

En période post-prandiale immédiate, sous l'effet de la digestion des aliments, les cellules endocriniennes du tractus gastro-intestinal secrètent une vingtaine d'hormones polypeptidiques de satiété qui régulent à court terme la prise alimentaire, générant des signaux anorexigènes et diminuant les signaux orexigènes. Elles agissent aussi sur la vidange gastrique, la sécrétion gastrique acide ou la motilité intestinale. Il s'agit, entre autres, de la cholécystokinine (CCK), des peptides PP (polypeptide pancréatique) et PYY(3-36) (peptide tyrosine-tyrosine (3-36)), de l'oxyntomoduline (OXM), du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), du fibroblast growth factor-19 (FGF 19), et de l'apolipoprotéine AIV (apoAIV) (55).

La ghréline, sécrétée par l'estomac est une hormone orexigène dont le taux circulant augmente en période de jeûne et diminue après un repas. Elle est transmise à l'hypothalamus pour initier la prise alimentaire. Chez la souris, l'administration centrale et périphérique entraîne une augmentation de la prise alimentaire, de l'adiposité et de la prise de poids. De même, la ghréline stimule l'appétit chez l'homme. Elle se fixe sur son récepteur GHS-R (growth hormone secretagogue receptor) situé sur les neurones AgRP du noyau arqué de l'hypothalamus. Elle stimule la transcription de NPY et AgRP, augmente le nombre de synapses stimulatrices des neurones AgRP et à l'inverse augmente le nombre de synapses inhibitrices des neurones POMC. Elle engendre donc une augmentation de l'expression du neuropeptide NPY et un blocage de l'effet anorexigène de la leptine (56).

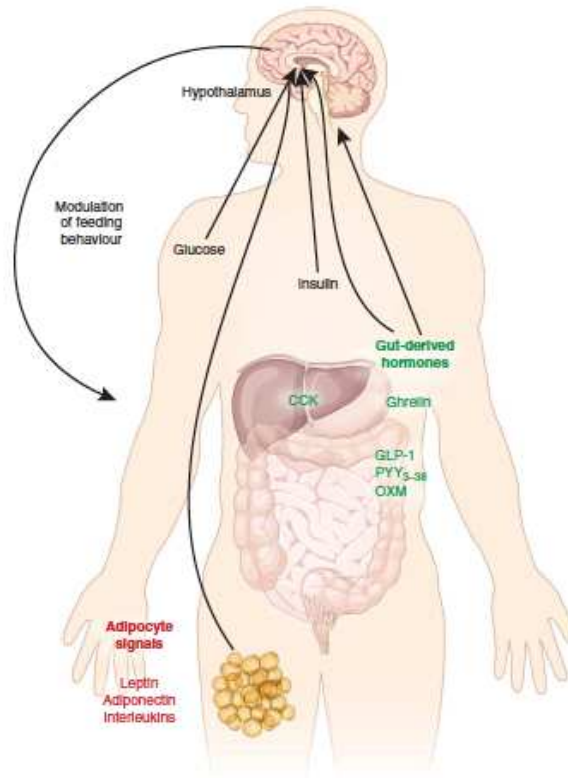


Figure 3: Signaux périphériques de régulation de la prise alimentaire (57).

Signaux de régulations à court terme (en vert) : hormones gastrointestinales. Signaux de régulation à long terme (en rouge) : signaux adipocytaires et insuline. GLP-1, glucagon-like peptide 1; PYY₃₋₃₆, peptide tyrosine tyrosine 3-36; OXM, oxymoduline; CCK, cholécystokinine.

2.1.2 Facteurs adipocytaires

Au niveau central, leptine et insuline sont perçues comme des signaux d'adiposité, inhibant la prise alimentaire et augmentant la dépense énergétique (58) .

La leptine est une la principale hormone du contrôle de l'homéostasie énergétique. Elle est sécrétée par l'adipocyte du tissu adipeux blanc, proportionnellement à la quantité corporelle de masse grasse et à la taille cellulaire adipocytaire, reflétant l'état des réserves énergétiques. Elle a au niveau du SNC une action anorexigène. Les souris *ob/ob*, modèle murin de la déficience congénitale en leptine, présentent une obésité sévère, associant hyperphagie et diminution de la dépense énergétique, qui peut être corrigée par un traitement par leptine. Les sujets obèses (obésité commune) ont physiologiquement des taux élevés de leptine circulante, mais sans l'effet attendu de diminution de la prise alimentaire. Il semble

exister chez eux un certain degré de résistance à la leptine. La leptine agit au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus. Son récepteur spécifique est présent sur les neurones POMC et NPY/AgRP (59).

L'insuline est sécrétée par les cellules bêta-pancréatiques. C'est la principale hormone de régulation du métabolisme glucidique mais elle a aussi un rôle anorexigène au niveau du SNC.

2.2 Régulation hypothalamique de l'homéostasie énergétique

2.2.1 Le système mélanocortine

L'hypothalamus est le centre de régulation énergétique à long terme du SNC et intègre en permanence des informations d'origine centrale et périphérique sur le statut nutritionnel, énergétique et environnemental du corps. Le noyau arqué (ARC) est situé à la base de l'hypothalamus, sous le troisième ventricule, à un endroit stratégique où la barrière hémato-encéphalique est extrêmement permissive (60). C'est le relai principal de l'action centrale de l'insuline et de la leptine. On parle de centre de premier ordre. Il renferme entre autres les corps cellulaires des neurones NPY/AgRP (Neuropeptide Y / Agouti-Related protein) et POMC/CART (proopiomélanocortine/ cocaine and amphetamine related transcript) dont les axones projettent vers les centres de second ordre, noyau paraventriculaire (PVN) et aire hypothalamique latérale (LH). Les neurones NPY/AgRP, oréxigènes sont inhibés par la leptine et l'insuline, et sont stimulés par la ghréline. Les neurones POMC, anorexigènes, sont stimulés par l'insuline et la leptine et inhibés par les neurones NPY/AgRP voisins (Figure 3). Schématiquement, une perte de poids entraîne une activation des neurones NPY/AgRP et une inhibition concomitante des neurones POMC afin de rétablir l'homéostasie énergétique (58). Au niveau des centres de second ordre, le noyau paraventriculaire produit les hormones anorexigènes corticotropin-releasing hormone (CRH) et thyrotropin-releasing hormone (TRH). L'aire hypothalamique latérale, considérée comme le centre de la faim, produit au contraire des peptides orexigènes : melanocyte concentrating hormone (MCH) et orexines.

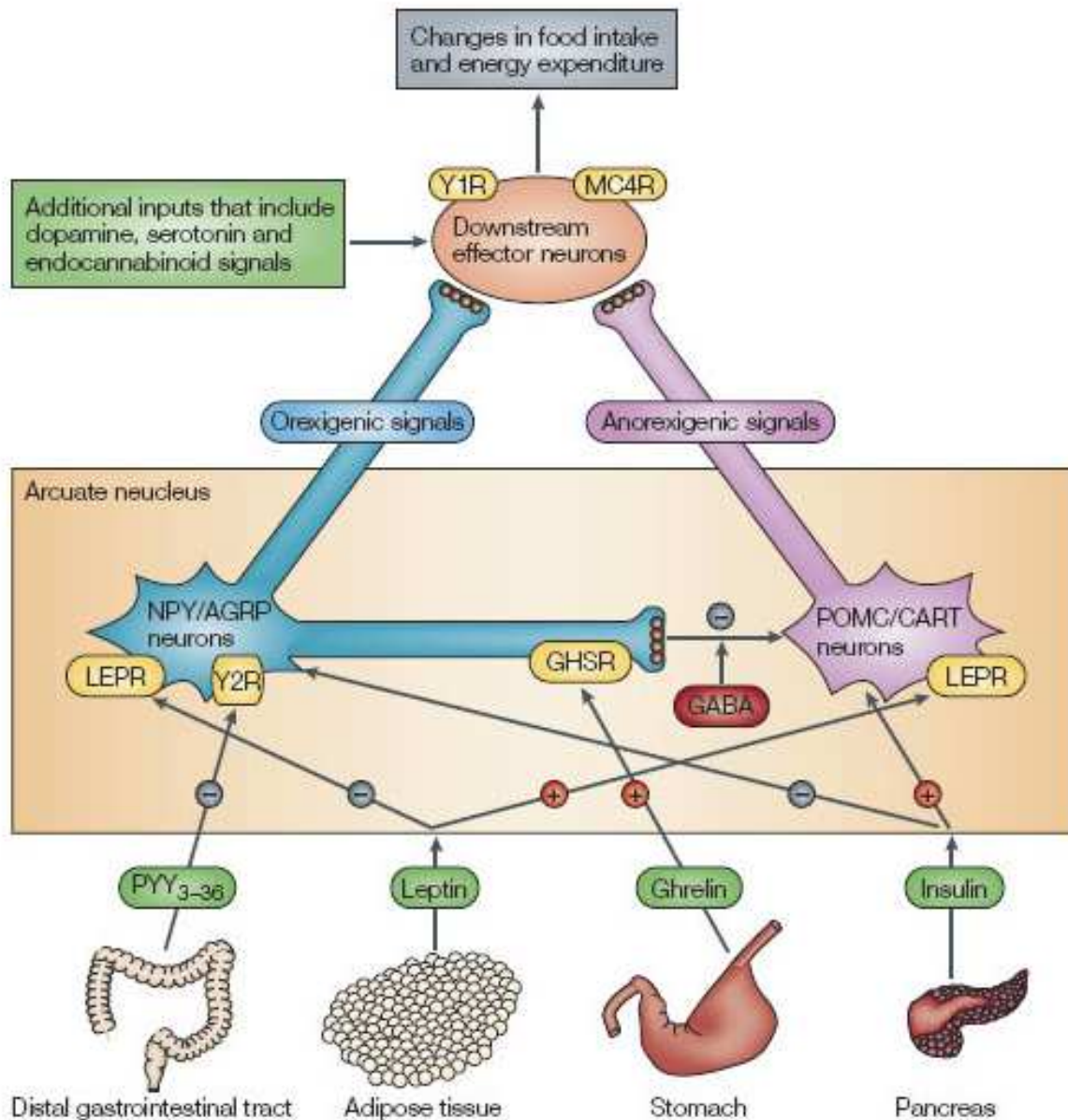


Figure 4: Régulation de l'homéostasie énergétique (61).

Plusieurs neuropeptides hypothalamiques sont impliqués dans cette régulation (57)

- **La proopiomélanocortine (POMC)**, anorexigène, précurseur par clivages enzymatiques successifs par les proconvertases de type 1 et 2 des mélanocortines α -, β -, γ -MSH (melanocyte-stimulating hormone), de la β -endorphine et de l'ACTH (adrénocorticotrophine). Ces mélanocortines se fixent sur leurs récepteurs 1 à 5 (MC1R à MC5R) selon plus ou moins d'affinités et chaque récepteur est impliqué dans un processus physiologique déterminé (Figure 4). L' α -MSH se lie au récepteur

hypothalamique MC4R (récepteur 4 aux mélanocortines) qui relaye les informations anorexigènes et inhibe la prise alimentaire.

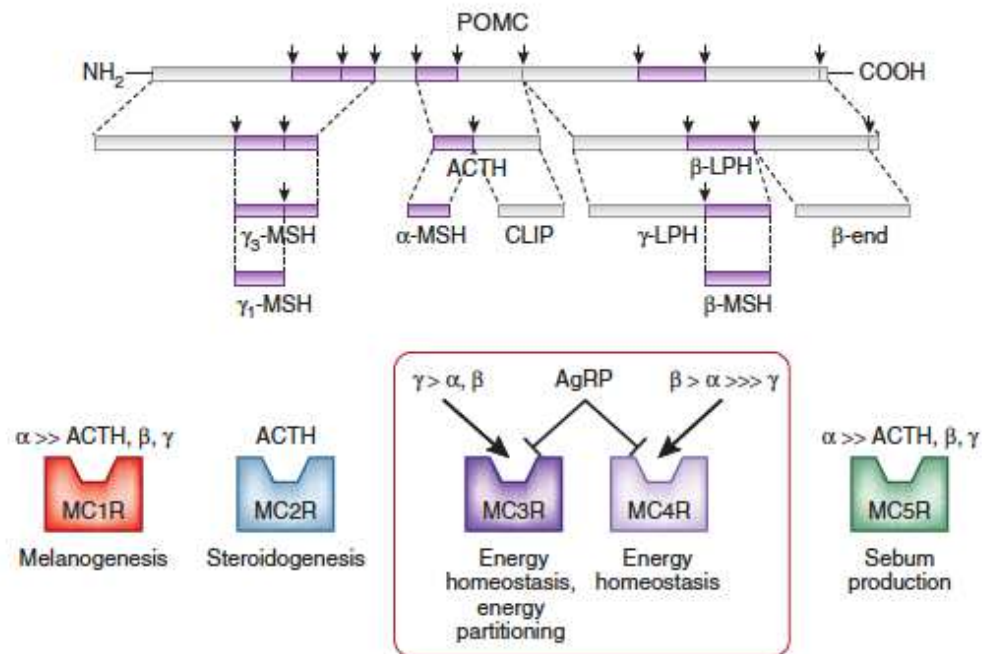


Figure 5 : POMC et les récepteurs aux mélanocortines, avec indication des affinités ligand/récepteur et rôle physiologique (57).

- **Le neuropeptide Y (NPY)**, signal oréxigène le plus puissant. L’injection de NPY dans l’hypothalamus stimule la prise alimentaire, diminue les dépenses énergétiques et induit la lipogenèse dans le foie et le tissu adipeux.
- **La protéine Agouti-Related (AgRP)**, oréxigène antagoniste de MC3R et MC4R. Tous les neurones produisant l’AgRP cosécrètent le NPY(54).

2.2.2 Autres voies centrales impliquées

D’autres systèmes hypothalamiques sont impliqués dans la régulation de l’homéostasie énergétique, mais leurs mécanismes d’interaction avec le système mélanocortine ne sont pas encore totalement connus.

Les neurotransmetteurs monoaminergiques (noradrénaline, dopamine, sérotonine) modulent la prise alimentaire. Le système sérotoninergique a un effet anorexigène via le récepteur 5HT_{1B} (5-hydroxytryptamine receptor 1B). La noradrénaline a un effet anorexigène via ses récepteurs adrénergiques α 1 et β 2 et orexigène via son récepteur α 2-adrénergique (62).

Le système endocannabinoïde via son récepteur CB1 a une action orexigène (63).

Le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) est un facteur de croissance du système nerveux périphérique. Il a aussi un rôle anorexigène au niveau hypothalamique via son récepteur TrkB (tropomyosin receptor kinase B) (57). Ils agissent en aval du récepteur MC4R.

En interaction avec les systèmes hypothalamiques de régulation de la satiété, le contrôle hédonique de l'appétit qui s'assimile à une notion de récompense liée à l'alimentation fait intervenir les zones corticales et sous-corticales du cerveau et joue un rôle important dans l'anticipation et l'exécution de la prise alimentaire. Il met en jeu les systèmes olfactif, gustatif, visuel mais aussi auditif parfois et enregistre ces représentations sensorielles des aliments qui guideront des futurs comportements alimentaires (64). Les systèmes opioïde, endocannabinoïde et dopaminergique sous-tendent ce système hédonique.

3 GÉNÉTIQUE DE L'OBÉSITÉ

Même si à l'échelle des populations, le changement brutal de mode de vie ces dernières décennies (alimentation hypercalorique et activité physique en baisse) est en grande partie responsable de la pandémie actuelle d'obésité, à l'échelle individuelle, il est maintenant admis que l'obésité est aussi une maladie génétique, dans le sens où 70% de la variance du BMI d'un individu est d'origine génétique. L'héritabilité représente la proportion de la variation phénotypique dans une population qui est attribuable à la variation génétique entre les individus. Stunkard *et al.* avaient montré que la taille, le poids et le BMI était hautement corrélés chez les jumeaux monozygotes au fil des années, avec des héritabilités respectives de 80%, 78% et 77% à l'âge de 20 ans puis de 80%, 81% et 84% lors du suivi à 25 ans (65). Les différentes études de jumeaux ont montré que l'héritabilité du BMI est de 61% à 80% selon les études, alors que l'influence de l'environnement est nettement moindre (selon les études, de 14% chez les plus jeunes à 40% chez les plus âgés) (66). Dans une étude spécifiquement pédiatrique chez plus de 5000 paires de jumeaux âgés de 8 à 11 ans, Wardle *et al.* ont montré que, même dans un environnement obésogène, l'héritabilité du BMI et de l'adiposité

abdominale était de 77% (67). La même équipe, dans la même population a également montré la grande part génétique du comportement alimentaire : les corrélations pour la satiété et l'appétence pour l'alimentation était de 62% et 80% chez les jumeaux monozygotes alors qu'elles étaient respectivement de 8% et 35% chez les dizygotes (68). Néanmoins, cette héritabilité semble plus marquée dans un environnement obésogène : si l'héritabilité de la masse grasse était de 90% chez des jumeaux finlandais inactifs, elle n'était plus que de 20% chez les plus sportifs d'entre eux. L'activité physique permettrait ainsi de contrer l'effet délétère de nos gènes (69).

On distingue schématiquement les obésités monogéniques de l'obésité dite « commune » ou polygénique. Les obésités monogéniques sont plus rares dans les populations européennes (<5% des sujets obèses), souvent sévères et très précoces. Une mutation génétique à effet fort explique le phénotype et l'environnement n'a qu'un impact très faible sur l'apparition ou non de l'obésité. Ces mutations sont situées sur un des gènes codant pour une des protéines impliquées dans la voie leptine-mélanocortine. L'étude de ce type d'obésités a permis des avancées considérables dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques de la maladie. A l'inverse, dans l'obésité commune polygénique, plusieurs variants géniques, dont le rôle exact n'est pas toujours connu, et qui pris individuellement n'ont qu'une faible influence sur le poids, contribuent au développement d'une obésité, en interaction avec des facteurs environnementaux qui sont alors significatifs. Toutefois cette distinction reste arbitraire, car s'il existe bien des obésités monogéniques bien définies, on sait maintenant qu'il existe en fait un continuum génétique entre les formes mono- et polygéniques d'obésité et que les mêmes gènes peuvent être impliqués dans l'une ou l'autre forme.

3.1 Obésité syndromique

Certains enfants obèses présentent une maladie développementale complexe associant l'obésité à d'autres traits « syndromiques » qu'on recherche à l'interrogatoire et à l'examen clinique :

- Antécédents d'hypotonie néonatale, de difficultés de succion
- Retard des acquisitions, troubles du développement psychomoteur, troubles des apprentissages
- Troubles du comportement

- Atteintes neurosensorielles
- Atteintes endocriniennes
- Dysmorphie...

Le site ORPHANET (www.orpha.net) recense dans sa classification 29 obésités syndromiques. Certaines de ces obésités syndromiques, bien que restant rares, sont maintenant bien identifiées, liées à des anomalies génétiques définies. Dix d'entre elles sont répertoriées dans le tableau 2. Seuls seront développés les syndromes de Prader-Willi et de Bardet-Biedl, les plus connus et les plus étudiés.

| Syndrome | Anomalies associées à l'obésité | Transmission | Gène et/ou localisation chromosomique |
|---|--|---|---------------------------------------|
| Prader-Willi (PWS) | Hypotonie musculaire Troubles des apprentissages et du comportement Hyperphagie, impulsivité alimentaire Petite taille Hypogonadisme | Autosomique dominante Empreinte génomique sporadique | 15q11-q13 |
| Bardet-Biedl (BBS) | Retard mental modéré Rétinite pigmentaire Polydactylie Hypogonadisme | Autosomique récessive | 20 loci triallélisme |
| Ostéodystrophie héréditaire d'Albright ou Pseudohypoparathyroïdie type IA | Petite taille Faciès rond Bradymétacarpie / bradymétatarsie Retard psychomoteur Résistances hormonales | Autosomique dominante Empreinte génomique | <i>GNAS1</i> en 20q13 |
| Cohen | Petite taille Retard mental Hypotonie musculaire, hyperlaxité Grandes incisives médianes Doigts fins Hypogonadisme Leucopénie Dystrophie rétinienne | Autosomique récessive | <i>COH1</i> en 8q22-q23 |
| Alström | Rétinite pigmentaire Surdité Diabète type 2 Cardiomyopathie Insuffisance rénale | Autosomique récessive | <i>ALMS1</i> en 2p14-p13 |
| Börjeson-Forssman-Lehmann | Retard mental sévère Hypotonie Microcéphalie Dysmorphie faciale Hypogénitalisme Epilepsie | Récessive liée à l'X | <i>PHF-6</i> en Xq26-q27 |
| Disomie uniparentale du chromosome 14 | Retard psycho-moteur modéré Petite taille Hypotonie Anomalies génitales et faciales | Autosomique dominante Empreinte génomique sporadique | 14q32 |
| X fragile | Retard mental Grande taille Macrogénitosomie | Liée à l'X | Extension de triplets Xfra |
| WAGRO <i>Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary anomalies, mental Retardation, Obesity</i> | Tumeur de Wilms Aniridie Anomalies génitales Retard mental | Autosomique dominante | <i>BDNF</i> en 11p13 |
| MEHMO (Mental retardation, Epileptic-seizures, Hypogonadism, Microcephaly and Obesity) | Retard mental Epilepsie Hypogonadisme Microcéphalie | Sporadique | Xp21.1-p22.1 |

Tableau 2: Les obésités syndromiques les plus connues.

GNAS1: guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1; *COH1*: Cohen syndrome 1; *ALMS1*: Alström syndrome 1; *PHF6*: PHD finger protein 6; *BDNF*: Brain-Derived Neurotrophic Factor

3.1.1 Le syndrome de Prader-Willi

Le syndrome de Prader-Willi (PWS : *Prader-Willi Syndrom*) est une maladie rare, dont l'incidence est de l'ordre de 1/30 000 naissances et la prévalence de 1/50 000 (70) mais qui est la cause la plus fréquente d'obésité syndromique. Le diagnostic est avant tout clinique, et confirmé ensuite par analyse génétique. Le phénotype est extrêmement variable d'un individu à l'autre. Les enfants présentent une hypotonie néonatale sévère avec difficultés de succion, entraînant difficultés alimentaires et hypotrophie suivie, à partir de l'âge de 2 ans environ, d'une hyperphagie et d'une obésité précoce, associées à un retard statural, un hypogonadisme et des troubles neuropsychologiques (retard des apprentissages, troubles du comportement) (70). La dysmorphie faciale est discrète (front étroit, yeux en amande, bouche en chapeau de gendarme, lèvre supérieure fine, commissures vers le bas) mais constante, associée à une acromicrie. Le diagnostic doit être fait le plus précocement possible pour mettre en place une prise en charge adaptée. Les critères diagnostiques de Holm (71) ont été revus pour recenser plus simplement les signes d'appel clinique justifiant sans attendre l'analyse génétique (tableau 3).

| Age | Signes suffisants pour demander une analyse ADN |
|-----------------------|--|
| Naissance à 2 ans | 1. Hypotonie avec difficultés de succion |
| 2 à 6 ans | 1. Hypotonie avec des antécédents de difficulté de succion 2. Retard global de développement |
| 6 à 12 ans | 1. Antécédents d'hypotonie avec difficulté de succion (hypotonie persiste souvent) 2. Retard global de développement 3. Hyperphagie avec obsession pour l'alimentation avec obésité centrale si non contrôlée |
| 13 ans à l'âge adulte | 1. Difficultés cognitives avec retard mental modéré 2. Hyperphagie avec obsession pour l'alimentation avec obésité centrale si non contrôlée 3. Hypogonadisme hypothalamique et/ou problèmes de comportement caractéristiques (incluant crises de colère et comportement obsessionnel compulsif) |

Tableau 3: Critères de Holm modifiés pour le diagnostic de PWS (70).

Le PWS est une maladie de l’empreinte génomique parentale avec défaut d’expression des gènes du segment chromosomique 15q11-q13 d’origine paternelle. Cette région 15q11-q13 contient une centaine de gènes (Figure 6) , dont au moins une dizaine soumis à empreinte parentale et d’expressivité paternelle, c’est à dire que les gènes s’expriment différemment selon qu’ils soient situés sur l’allèle paternel ou maternel grâce à des mécanismes épigénétiques de méthylation/déméthylation. Sur le locus PWS, les gènes *MRKN3* (*makorin 3*), *MAGEL2* (*MAGE-like 2*), *NDN* (*necdin*), *NPAP1* (*nuclear pore associated protein 1*) , *SNURF-SNRPN* (*small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N upstream reading frame – small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N*) ainsi qu’un grand nombre de gènes de petits ARN nucléolaires de type C/D (*SNORD64* , *SNORD107* , *SNORD108* , *SNORD109A* , *SNORD109B* , *SNORD115* et *SNORD116*) sont exprimés uniquement à partir de l’ allèle paternel, alors que les gènes *UBE3A* (*ubiquitin protein ligase E3A*) et *ATP10C* (*ATPase phospholipid transporting 10A*) sont actifs exclusivement sur l’ allèle maternel. L’expression monoallélique de l’ensemble des gènes du locus PWS est contrôlée par un centre d’ empreinte localisé en amont du gène *SNURF-SNRPN* et dont le fonctionnement est régulé par une méthylation différentielle de l’ADN : les allèles maternels sont hyperméthylés et les allèles paternels sont déméthylés (72).

Dans le PWS, un ou plusieurs gènes de la région 15q11-q13 d’origine paternelle ne s’expriment pas. Plusieurs mécanismes peuvent être en cause (73):

1. délétions interstitielles de novo touchant la région 15q11-q13 du chromosome 15 d’origine paternelle, observées dans 70 % des cas ;
2. disomie uniparentale maternelle retrouvée dans 25 à 30 % des cas, les deux chromosomes 15 présents provenant alors de la mère ;
3. défauts d’empreinte parentale dans un faible nombre de cas (1 à 2%) qui induisent une non expression des gènes de l’allèle paternel;
4. rares translocations réciproques dans l’allèle paternel du locus SNRPN, survenues le plus souvent de novo ;

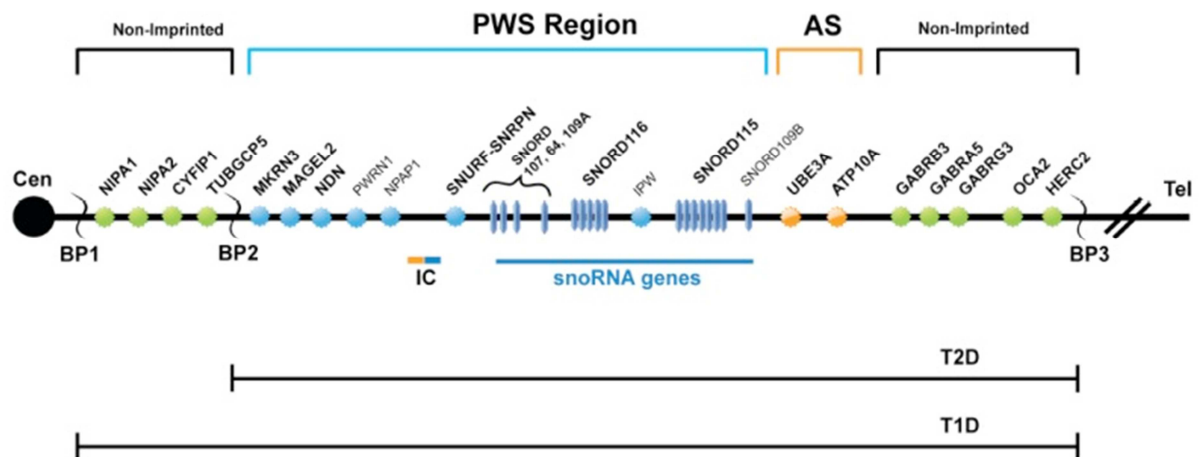


Figure 6: Les gènes impliqués dans le syndrome de Prader-Willi et la région 15q11.2-q13 (d'après (74)).

En bleu (PWS Region : région du syndrome de Prader-Willi) : gènes d'expression paternelle : *MRKN3* (*makorin 3*), *MAGEL2* (*MAGE-like 2*), *NDN* (*necdin*), *NPAP1* (*nuclear pore associated protein 1*), *SNURF-SNRPN* (*small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N upstream reading frame – small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N*), gènes de petits ARN nucléolaires de type C/D (*SNORD64*, *SNORD107*, *SNORD109A*, *SNORD109B*, *SNORD115* et *SNORD116*), *IPW* (*imprinted gene in the Prader-Willi syndrome region*) et *PWRN1* (*Prader-Willi region noncoding RNA 1*).

En orange (AS : région du syndrome d'Angelman) : gènes d'expression maternelle : *UBE3A* (*ubiquitin protein ligase E3A*) et *ATP10A* (*ATPase phospholipid transporting 10A*).

Le centre d'empreinte (IC) a une structure bipartite avec un composant AS (maternel, en orange) et un composant PWS (paternel, en bleu).

En noir : trois principaux sites de cassures, BP1 (pour Break point 1), le plus centromérique (Cen), BP2, et BP3 le plus télomérique (Tel). Ces trois sites de cassure provoquent deux classes de délétions appelées type 1 (T1D) lorsqu'elles s'étendent de BP1 à BP3 et type 2 (T2D) lorsqu'elles sont comprises entre BP2 et BP3.

En vert : gènes non soumis à empreinte parentale : le groupe des gènes du récepteur GABA (*GABRB3*, *GABRA5* et *GABRG3*), *OCA2* (*albinisme de type II*) et *HERC2* et entre BP1 et BP2 : *NIPA1*, *NIPA2*, *CYFIP1* et *GCP5*.

Le rôle exact de ces gènes dans la pathogénie du PWS est encore mal connu. Plusieurs gènes sont affectés chez un même patient ce qui peut expliquer la diversité des phénotypes. Quelques gènes sont vraisemblablement impliqués : *NDN* code pour une protéine impliquée dans le contrôle de la croissance neuronale, anti-apoptotique dans les motoneurones, *NPAP1* est exprimé au niveau cérébral. Des mutations perte de fonction de *MAGEL2* ont été retrouvées chez des patients atteints de troubles du spectre autistique ayant un phénotype proche du PWS (hypotonie néonatale, obésité sévère à début précoce,

hypogonadisme) (75). Les modèles murins *Magel2*-KO ont des difficultés de succion initiales avec une hypotrophie suivie d'une obésité liée à une hyperphagie et une diminution de l'activité physique, un hypogonadisme et des troubles du comportement, l'ensemble évoquant une dysfonction hypothalamique proche de celle des patients Prader-Willi (76). Par ailleurs, plusieurs publications ont montré que des microdélétions très courtes situées dans le gène *SNORD116* étaient responsables à elles seules d'un phénotype de Prader-Willi (77,78), suggérant le rôle essentiel de ce gène dans la pathogénie du syndrome.

Actuellement, le diagnostic génétique doit d'abord être fait par la recherche d'une anomalie du profil de méthylation de la région PWS. Un profil de méthylation normal de la région exclut de façon quasi certaine le diagnostic de PWS. On peut ensuite déterminer le mécanisme génétique responsable de l'anomalie par hybridation in situ par fluorescence (FISH) ou par caryotype haute résolution afin de faire du conseil génétique et surtout évaluer le risque de récurrence. A l'inverse, si une FISH faite en première intention est négative, il faut continuer par une étude du profil de méthylation pour ne pas méconnaître un « faux-négatif » de la FISH (79).

La prise en charge doit être la plus précoce possible afin d'éviter au maximum la prise de poids excessive et les perturbations endocriniennes. En période néonatale, les difficultés de succion et d'alimentation nécessitent dans 80% des cas une nutrition entérale par sonde. Ensuite, vers 18 mois - 2 ans, une phase de prise de poids précède l'hyperphagie. La prise en charge de l'obésité implique un contrôle strict de l'environnement, mise en place d'un régime hypocalorique, pauvre en sucres rapides avec limitation de l'accès à la nourriture. Ces enfants présentent en effet un dysfonctionnement hypothalamique de la régulation de l'appétit, essentiellement un défaut de contrôle de la prise alimentaire. Il existe chez eux une hyperghrélinémie, des taux bas de polypeptide pancréatique et un déficit en ocytocine (diminution du nombre et du volume des neurones à ocytocine dans le noyau paraventriculaire). Sur le plan endocrinien, près de 80% des enfants atteints de PWS présentent un authentique déficit en hormone de croissance. Depuis 2000, ils sont traités le plus tôt possible par hormone de croissance ce qui non seulement permet d'augmenter la taille adulte mais aussi améliore considérablement la composition corporelle (80) et le développement psychomoteur (81). Ils présentent également parfois une hypothyroïdie centrale et constamment un hypogonadisme d'origine à la fois centrale et périphérique (70). Tous les patients ont un retard de développement psychomoteur et des troubles du comportement alimentaire à des degrés divers, des troubles psychiatriques du comportement vrais peuvent se

manifeste également à tout âge, avec une aggravation à l'adolescence et au début de l'âge adulte.

Actuellement, grâce à une meilleure information des médecins, notamment ceux de néonatalogie, le diagnostic est de plus en plus précoce, dès les premiers mois de vie, alors qu'il était fait à l'âge de 5 ans en moyenne il y a encore quelques années (82). La prise en charge des patients PWS doit être d'emblée pluridisciplinaire, associant généticien, néonatalogiste, endocrinopédiatre, neuropédiatre, oto-rhino-laryngologiste, pédopsychiatre, psychologue, diététicienne, kinésithérapeute, assistante sociale... En France, a été mis en place un Centre de Référence multi-sites du Syndrome de Prader-Willi en 2004 dans le cadre du Plan National « Maladies Rares » qui coordonne et propose des outils afin d'uniformiser et d'optimiser la prise en charge des patients sur le territoire et la formation des acteurs de santé. Ce centre, organisé sur 4 sites, dont deux pour la pédiatrie (Hôpital des Enfants à Toulouse (Pr Maité Tauber) et Hôpital Necker-Enfants Malades à Paris (Pr Michel Polak)) coordonne également les nombreuses activités de recherche sur la pathologie.

Il existe notamment de nombreuses recherches pour essayer d'améliorer la prise en charge de ces patients par des traitements spécifiques. L'équipe de Toulouse par exemple a mis en évidence qu'une administration d'ocytocine par voie nasale chez des patients Prader-Willi améliore 2 jours après l'administration leur comportement. En particulier, une augmentation significative dans la confiance aux autres est observée, ainsi qu'une diminution de la tristesse, un comportement plus calme et une diminution des conflits avec autrui (83). En revanche ces données n'ont pas été confirmées par une étude australienne en 2014 randomisée en double-aveugle contre placebo (84). En 2016, Kuppens *et al* ont retrouvé un effet bénéfique de l'ocytocine sur le comportement social et alimentaire des patients Prader-Willi mais uniquement chez les enfants de moins de 11 ans (85). Actuellement une étude nationale menée par le centre de Toulouse est en cours sur l'intérêt de l'ocytocine chez les nouveau-nés Prader-Willi. Ces résultats ne sont pas encore publiés. Mais il a déjà été montré que chez les souris *Magel2*-KO, un traitement précoce par ocytocine est bénéfique sur le comportement (86).

3.1.2 Syndrome de Bardet-Biedl

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS : *Bardet-Biedl syndrom*) est une ciliopathie entraînant une atteinte multiviscérale. Le cil primaire est un organe présent à la surface de la plupart des cellules qui a un rôle fondamental dans la détection, l'interprétation et la

transmission de nombreux signaux intra- et extra-cellulaires. Les ciliopathies sont un ensemble de maladies génétiques rares, souvent syndromiques et multiviscérales qui trouvent leur origine dans un défaut primaire de la fonction ciliaire.

La prévalence du BBS en Europe est de 1/125 000 à 1/175 000. Il associe une obésité, une rétinopathie pigmentaire, une polydactylie post-axiale, une atteinte de la fonction rénale, et des difficultés d'apprentissage (87). L'expression clinique individuelle est très variable. Certains autres signes cliniques dits mineurs sont plus rares comme des anomalies neurologiques (hypotonie, ataxie), retard de langage, troubles du comportement, surdité, diabète, hypertension artérielle, cardiopathie, hypogonadisme, anomalies dentaires ou asthme (Tableau 4).

La transmission semble être principalement autosomique récessive, à pénétrance variable, mais il existe de rares cas de tri-allélisme: pour être malade, il faut être porteur de trois mutations, deux sur les deux allèles d'un gène et une troisième à l'état hétérozygote dans un deuxième gène. Actuellement 20 gènes du BBS sont connus, répartis sur l'ensemble du génome : *BBS1*, *BBS2*, *ARL6* (BBS3), *BBS4*, *BBS5*, *MKKS* (BBS6), *BBS7*, *TTC8* (BBS8), *BBS9*, *BBS10*, *TRIM32* (BBS11), *BBS12*, *MKS1* (BBS13), *CEP290* (BBS14), *WDPCP* (BBS15), *SDCCAG8* (BBS16), *LZTFL1* (BBS17), *BBIP1* (BBS18), *IFT27* (BBS19), *ITF172* (BBS20) (88–90). Tous codent pour différentes protéines impliquées dans la fonction ciliaire.

Critères diagnostiques du Syndrome de Bardet-Biedl

Le diagnostic clinique se fait par l'association de 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs et 2 critères mineurs :

| | |
|-------------------------|--|
| <i>Critères majeurs</i> | Rétinite pigmentaire Polydactylie Obésité Difficultés d'apprentissage Hypogonadisme (chez les garçons) Anomalies rénales |
| <i>Critères mineurs</i> | Retard ou trouble du langage Strabisme/cataracte/astigmatisme Brachydactylie/syndactylie Retard de développement psychomoteur Diabète insipide néphrogénique Ataxie/trouble de la coordination Spasticité Diabète sucré Anomalies dentaires/palais ogival Cardiopathie/hypertrophie du ventricule gauche Fibrose hépatique |

Tableau 4: Critères diagnostiques du Syndrome de Bardet-Biedl (87)

L'obésité est fréquente (72% à 92% des cas) et précoce, dès la première ou deuxième année de vie (91). Les mécanismes de cette obésité sont complexes et encore partiellement inconnus. Une hypothèse est celle d'un dysfonctionnement hypothalamique de la régulation de la satiété lié aux anomalies ciliaires. Les neurones hypothalamiques sont des cellules ciliées, exprimant les protéines BBS. Les modèles murins *Bbs* ont un profil de résistance à la leptine (92), sans doute lié au défaut d'adressage des récepteurs de la leptine au niveau du cil primaire constaté chez les souris *Bbs1^{-/-}*, *Bbs2^{-/-}* (93), qui semble corrélé au comportement d'hyperphagie observé chez les souris *Bbs* et chez l'Homme. Mais la voie hypothalamique n'est sans doute pas la seule explication au développement d'une obésité dans le BBS et les anomalies du tissu adipeux semblent aussi y contribuer. Les souris mutées pour des gènes ciliaires développent de façon accrue leur tissu adipeux malgré une alimentation contrôlée. Les protéines BBS et les cils primaires semblent en effet avoir un rôle clé dans la différenciation adocytaire (94). Il est également probable que les récepteurs hypothalamiques des autres hormones de la régulation de la satiété (insuline, PPy, ghréline) soient ciliaires et que l'inactivation des protéines BBS puisse altérer leurs voies de signalisation respectives. Et les différents organes synthétisant ces hormones sont eux aussi composés de cellules ciliées,

dont le développement et le fonctionnement, comme le tissu adipeux, pourraient être altérés (95). Le développement de l'obésité dans le BBS est ainsi lié à de multiples mécanismes biologiques centraux et périphériques en interaction permanente les uns avec les autres. Il s'avère ainsi que, même dans le cadre d'une obésité syndromique monogénique telle que le BBS, la seule voie hypothalamique ne suffit pas à expliquer l'origine de l'obésité. Il s'agit au contraire de la combinaison de multiples déséquilibres simultanés des cascades de signalisations endocriniennes et des processus de différenciation cellulaire de divers tissus. En cela le BBS est un modèle de la nécessité d'une approche multi-niveaux et intégrative de l'obésité.

3.2 Obésité monogénique

A côté de ces formes syndromiques particulières d'obésité, il existe une autre obésité, isolée dans la plupart des cas, mais massive et précoce, dans laquelle l'environnement n'a que peu de part : l'obésité monogénique, qui représente 3 à 5% des sujets obèses. Dans ce cas, l'obésité est due à une mutation génétique unique qui à elle seule explique le phénotype. Jusqu'à présent, neuf gènes (*LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *POMC*, *PCSK1*, *BDNF*, *NTKR2*, *SIM1*, *SH2B1*) ont été identifiés (Tableau 5), d'abord chez la souris, puis chez l'homme, comme responsables de telles formes d'obésité. Tous codent pour des protéines impliquées dans la voie leptine-mélanocortine de régulation de la satiété. Ces patients ont en commun un défaut primaire de la régulation de l'appétit et de la satiété, entraînant une hyperphagie et une obésité.

| Gène | Locus | Transmission | Obésité | Phénotype associé à l'obésité |
|---|----------|------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Leptine (LEP) | 7q32.1 | Autosomique récessive | Sévère, dès les 1ers jours de vie | Hyperphagie majeure Hyperinsulinisme Insuffisance gonadotrope et thyroïdienne Déficit immunitaire |
| Récepteur de la leptine (LEPR) | 1p31.3 | Autosomique récessive | Sévère, dès les 1ers jours de vie | Insuffisance gonadotrope, thyroïdienne et somatotrope |
| Proopiomélanocortine (POMC) | 2p23.3 | Autosomique récessive | Sévère, dès les 1ers mois de vie | Hyperphagie Insuffisance corticotrope Hypopigmentation (Cheveux roux) |
| Proconvertase 1 (PCSK1) | 5q15 | Autosomique récessive ou dominante | Sévère, dès les 1ers mois de vie | Insuffisance gonadotrope et corticotrope Hyperproinsulinémie Malabsorption intestinale |
| Récepteur 4 aux mélanocortines (MC4R) | 18q21.32 | Autosomique récessive ou dominante | Sévérité variable, précoce | Hyperphagie Hyperinsulinémie Grande taille |
| Single-minded 1 (SIM1) | 6q16.3 | Autosomique dominante | Sévérité variable, précoce | Hypotonie Retard de développement Acromicrie Prader-Willi like |
| Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) | 11p13 | ? | Sévère et précoce | Hyperphagie Retard de développement Hyperactivité Troubles de la nociception |
| Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2) | 9q22.1 | ? | Sévère et précoce | Hyperphagie Retard de développement Troubles mnésiques Troubles de la nociception |
| Src homology 2 B adapter protein 1 (SH2B1) | 16p11.2 | ? | Sévère et précoce | Petite taille Hyperphagie Insulinorésistance Troubles du comportement |

Tableau 5: Obésités monogéniques non syndromiques.

indique les formes d'obésité monogéniques pour lesquelles un traitement médicamenteux spécifique existe.

3.2.1 LEP et LEPR

Les premières connaissances des formes monogéniques d'obésité sont issues des travaux sur modèles murins. En 1994 a d'abord été identifiée une mutation responsable du

phénotype obèse des souris *ob/ob*, dans le gène de la leptine (*LEP*) (96) puis l'année suivante une mutation du gène du récepteur de la leptine (*LEPR*) chez les souris obèses et diabétiques *db/db* (97–99). Cela a été un tournant décisif vers une approche moléculaire de l'obésité et a orienté les recherches futures vers le rôle fondamental de la voie leptine mélanocortine dans la régulation de l'homéostasie énergétique.

3.2.1.1 La déficience congénitale en leptine

La déficience congénitale en leptine décrite pour la première fois en 1997 chez deux cousins pakistanais issus d'une famille hautement consanguine a été la première forme d'obésité monogénique rapportée chez l'Homme (100). Leur taux sérique de leptine était effondré, non corrélé à leur obésité. La mutation du gène *LEP* aboutissait à une protéine tronquée non sécrétée. Depuis, une trentaine de patients ont été décrits porteurs de mutations du gène *LEP* à l'état homozygote ou hétérozygote composite dans des familles pakistanaises, égyptiennes, turques ou autrichienne. Tous présentent une obésité sévère (BMI > 40 kg/m²) et précoce, dès les premiers mois de vie, avec un important pourcentage de masse grasse (> 50%) et une dépense énergétique de base corrélée à leur corpulence (101). Tous ont un comportement alimentaire pathologique, avec hyperphagie et faim insatiable. S'y associent un hypogonadisme hypogonadotrope, une hyperinsulinémie et parfois un déficit somatotrope et thyroïdienne (102). Il existe également une sensibilité accrue aux infections par défaut des lymphocytes T. Une adolescente autrichienne porteuse d'une mutation à l'état homozygote dans une famille pourtant non consanguine (les deux parents étaient hétérozygotes) présentait un phénotype moins sévère : obésité moins marquée (BMI à 31.5 kg/m²) et absence de dysfonction immunitaire (103). Dans cette famille, les parents, non obèses, avaient instauré très tôt pour leur fille un régime hypocalorique très strict auquel l'adolescente se tenait. Ainsi, même dans le cadre d'une obésité monogénique, un environnement favorable permet de limiter la prise de poids et de « lutter » contre la génétique.

Selon toutes ces descriptions, un taux de leptine effondré chez un patient très obèse semblait être un bon indicateur d'une mutation de *LEP*. Mais récemment, 3 patients ont été décrits avec le même phénotype, porteurs de mutations de *LEP* aboutissant à une leptine sécrétée et à des taux sériques élevés mais biologiquement inactive (104,105).

La déficience en leptine est le premier exemple d'obésité extrême pour laquelle un traitement spécifique existe et a montré son efficacité. Les patients qui bénéficient d'un traitement par leptine recombinante par injections sous-cutanées quotidiennes voient une

diminution de leur obésité, surtout de leur masse grasse, une réduction nette de la prise alimentaire et une correction des troubles endocriniens et immunitaires associés (51).

Le traitement par leptine recombinante :

Le seul traitement par leptine disponible pour l'homme est la leptine recombinante (metreleptine, Myalept®, Amylin Pharmaceuticals), constituée des 146 acides aminés de la leptine humaine auxquels s'ajoute groupement methionyl en N-terminal. La metreleptine a été approuvée par la FDA en 2014 pour le traitement de la lipodystrophie généralisée, congénitale ou acquise (hors VIH). Cette maladie rare (prévalence <1/100 000), se caractérise par une absence généralisée ou partielle du tissu adipeux corporel. Dans cette indication, la posologie maximale de metreleptine est de 0,13 mg/kg/jour pour les individus de moins de 40 kg et de 10 mg/jour pour ceux de plus de 40 kg, par injection sous-cutanée, une fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) comprennent maux de tête, hypoglycémie, perte de poids et douleurs abdominales. En outre 3 lymphomes sont survenus mais l'imputabilité du traitement n'est pas certaine. Plus de 95% des patients traités par metreleptine développent des anticorps anti-metreleptine, qui semblent diminuer l'efficacité du traitement. En France, la metreleptine est soumise à une ATU (autorisation temporaire d'utilisation nominative) dans la même indication.

Depuis 1997 (106) une quinzaine de patients dans le monde ont été traités par metreleptine non dans le cadre d'une lipodystrophie généralisée mais pour un déficit congénital en leptine par mutation du gène *LEP*. Dans cette indication, la posologie est de 0,02 à 0,04 mg/kg/jour, en une à deux fois par jour selon les équipes, préférentiellement le soir pour mimer le rythme circadien de la leptine dont le pic est à 2 heures du matin. La posologie est adaptée en fonction du résultat obtenu, le but étant d'atteindre une concentration sérique de leptine correspondant à 10% d'une concentration sérique normale d'un individu rapportée au sexe, à l'âge et à la masse grasse. Chez ces patients, l'efficacité du traitement est spectaculaire (Figure 7) (51,107,108) :

- Modification du comportement alimentaire : normalisation de l'hyperphagie, restauration de la sensation de satiété
- Perte de poids, diminution de la masse grasse
- Normalisation des bilans lipidiques et glucidiques
- Régulation des fonctions neuroendocrines (restauration des axes thyroïdienne, somatotrope et gonadotrope)

- Restauration des fonctions immunitaires

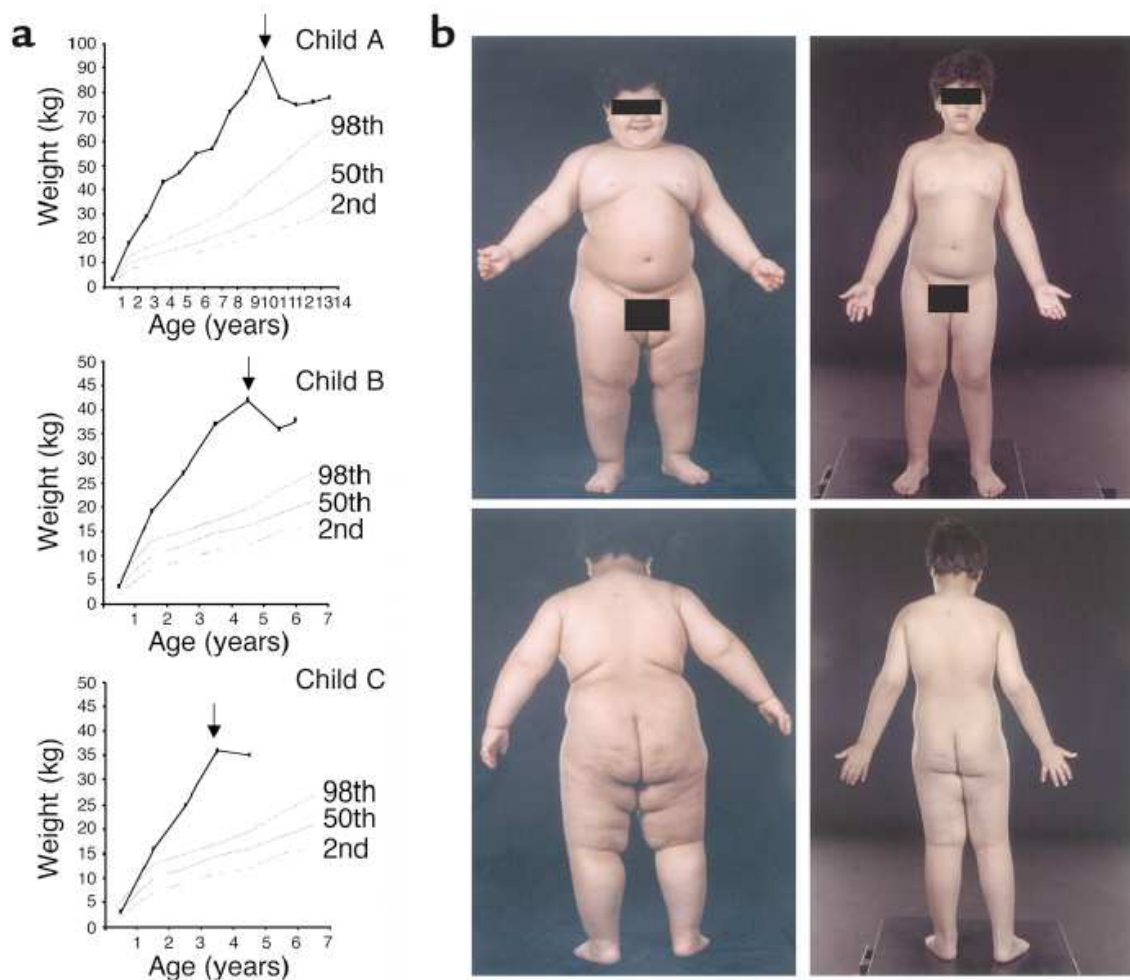


Figure 7: Effets de la leptine recombinante chez 3 enfants pakistanais présentant un déficit congénital en leptine (51).

a : poids des 3 enfants (A-B-C) traités comparés aux courbes normales selon le sexe. La flèche indique le début du traitement par leptine recombinante.

b : enfant B avant traitement et après deux ans de traitement par leptine recombinante.

3.2.1.2 Mutations du gène du récepteur de la leptine

La première mutation dans le gène du récepteur de la leptine *LEPR* a été décrite en 1998 dans une famille kabyle consanguine (109). Près de 10 ans plus tard, 8 autres sujets ont été identifiés dans des familles consanguines ou non (110) et 15 ans plus tard, et avec l'émergence des nouvelles technologies qui ont facilité le séquençage de ce gène de 18 exons, d'autres familles ont été décrites (111–114). Le phénotype est très proche des familles

porteuses de mutation du gène de la leptine : prise de poids très précoce dès les premiers mois de vie, hyperphagie, agressivité en cas de refus de nourriture. Ils présentent aussi un hypogonadisme hypogonadotrope, une insuffisance somatotrope et thyroïdienne. Les taux sériques de leptine sont normaux ou élevés, témoignant de la perte de sensibilité du récepteur. Le traitement par leptine recombinante est par nature inefficace.

Si ces formes monogéniques d'obésité restent rares en Europe (3 à 5%), dans certains groupes de populations, elles sont bien plus fréquentes: les mutations de *LEP*, *LEPR* et *MC4R* expliquent à elles seules 30% des obésités sévères chez les enfants pakistanais issus de familles consanguines (115).

3.2.2 POMC

En 1998, Krude et al décrivaient pour la première fois deux enfants de 3 et 5 ans, issus de 2 familles différentes, obèses dès les premiers mois de vie, insuffisants surrénaliens, aux cheveux roux, et au développement psychomoteur normal. Tous les deux étaient porteurs d'une mutation non-sens de *POMC*, soit à l'état homozygote soit à l'état hétérozygote composite, aboutissant à une protéine POMC tronquée non fonctionnelle (116). Le gène *POMC* code pour la proopiomélanocortine, précurseur par clivage enzymatiques successifs de (entre autres) l'ACTH et des mélanocortines α -, β -, et γ -MSH (Figure 5). L'ensemble du tableau clinique était expliqué par la mutation : l'obésité était due au défaut de mélanocortines, substrats du récepteur hypothalamique MC4R, l'insuffisance surrénalienne était d'origine haute, par absence d'ACTH et les cheveux roux et l'hypo pigmentation étaient expliqués par l'absence de fixation de α -MSH sur le récepteur MC1R des mélanocytes. Depuis, une dizaine de patients ont été décrits, homozygotes ou hétérozygotes composites pour des mutations de *POMC* présentant tous une obésité précoce et une insuffisance corticotrope (117). Trois patients, non caucasiens, n'avaient en revanche pas les cheveux roux (118–120). Une de ces patientes avait développé aussi une insuffisance gonadotrope, somatotrope et thyroïdienne à l'adolescence (119).

L'urgence chez ces enfants était de traiter l'insuffisance surrénalienne par supplémentation en hydrocortisone, et éviter ainsi les décès par insuffisance surrénalienne aigue. Près de 20 ans plus tard, la même équipe de Krude a proposé à 2 patients, dont la fillette de 3 ans en 1998 devenue une jeune femme de 21 ans, un traitement spécifique de leur

obésité par setmelanotide (52) Le setmelanotide (ou RM-493) est un peptide cyclique de 8 acides-aminés qui se lie au récepteur MC4R. Chez les singes obèses, un traitement de 8 semaines par RM-493 diminue la prise alimentaire, diminue le poids et améliore la tolérance au glucose, avec une bonne tolérance cardio-vasculaire et notamment sans développement d'une hypertension artérielle, contrairement à d'autres agonistes de MC4R (121). Chez des patients présentant une obésité commune, lors d'études de phase 1b, un traitement de 4 semaines par RM-493 permettait une perte de poids sans effets indésirables cardio-vasculaires (122).

L'équipe de Krude a traité 2 patientes déficitaires en POMC lors d'un essai de phase 2. La patiente 1 pesait 155 kg, soit un BMI de $49,8 \text{ kg/m}^2$, était hyperphagique et avait un hyperinsulinisme marqué. La patiente 2 de 26 ans était elle aussi très hyperphagique, pesait 152,8 kg soit un BMI de $54,1 \text{ kg/m}^2$. Les 2 patientes ont reçu le setmelanotide par injection sous-cutanée, une fois par jour, à doses progressivement croissantes, d'abord à 0,25 mg/jour pour la patiente 1, à 0,5 mg/jour pour la patiente 2 pour atteindre par paliers de 1 à 2 semaines la dose finale de 1,5 mg/jour. Les effets étaient faibles pour une dose de moins de 1 mg/jour. Pour une dose de 1,5 mg/jour, la sensation de faim était quasiment abolie. La patiente 1 a perdu environ 2 kg par semaine à cette dose, soit une perte totale de 25,8 kg après 13 semaines de traitement (16,6 % de son poids initial). La patiente 2 a perdu 20,5 kg après 12 semaines de traitement (13,4% de son poids initial). Pour les deux, la perte de poids était due à la diminution de la masse grasse. Selon le protocole, le traitement a été arrêté chez la patiente 1 au bout de 13 semaines de traitement : l'hyperphagie est rapidement réapparue et elle a repris 4,8 kg. Au bout de 3 semaines, le traitement a été repris, la sensation de faim a diminué et elle a perdu du poids. Au total, elle a perdu 51 kg après 42 semaines de traitement (32,9% de son poids initial, BMI après traitement de $33,4 \text{ kg/m}^2$). Son insulïnémie s'est normalisée. Pour les 2 patientes les tensions artérielles sont restées normales, voire ont diminué. Les effets indésirables paraissaient mineurs (bouche sèche, douleur au point d'injection, asthénie modérée...). Chez les 2 patientes, la peau s'est pigmentée, témoignant de la liaison du setmelanotide au récepteur MC1R des mélanocytes : les naevi présents avant le traitement ont foncé, les cheveux roux sont devenus progressivement bruns.

Dans cette indication, le setmelanotide a été approuvé comme thérapie innovante par la FDA en 2016 (123). La question de savoir s'il peut être utile dans d'autres obésités monogéniques n'est pas résolue, et encore moins celle de son utilité dans l'obésité commune. En revanche, un essai de phase 2 a été autorisé par la FDA chez les patients Prader-Willi qui ont des dysfonctionnements hypothalamiques proches des obésités monogéniques. Les souris

Magel2-KO, modèle murin du PWS, ont une très bonne réponse à l'action anorectique du setmelanotide (124)

3.2.3 PCSK1

La proconvertase de type 1/3 (PC1/3), codée par le gène *PCSK1*, est impliquée dans plusieurs cascades de clivages enzymatiques de précurseurs hormonaux appelés prohormones : clivage de POMC en ACTH et mélanocortines (Figure 5), de la proinsuline en insuline, du proglucagon en GLP-1, GLP-2 et oxyntomoduline, du pro-TRH (prothyrotrophin releasing hormone) et du proGnRH (progonadotrophin releasing hormone). Le déficit complet en PC1/3 par mutation homozygote ou hétérozygote composite de *PCSK1* est à l'origine d'une obésité sévère et précoce associée à une hyperphagie, un déficit gonadotrope, thyrotrope et somatotrope, des hypoglycémies post-prandiales par accumulation de proinsuline à effet hypoglycémiant et une malabsorption intestinale se traduisant par des diarrhées chroniques et nécessitant parfois une nutrition parentérale (125–127). Un diabète insipide central a été également décrit chez certains patients (127,128). Récemment notre équipe a également rapporté une mutation non-sens perte de fonction de *PCSK1* à l'état hétérozygote à l'origine d'une obésité avec intolérance glucidique ou diabète mais sans diarrhées dans une famille sur 3 générations, avec un mode de transmission autosomique dominant. Selon l'activité enzymatique PC1/3 résiduelle, les mutations de *PCSK1* sont ainsi associées à des formes d'obésités monogéniques récessives ou dominantes et des phénotypes plus ou moins sévères (129).

3.2.4 BDNF et NTRK2

BDNF (*neurotrophin brainderived neurotrophic factor*) et son récepteur TrkB, codé par le gène *NTRK2* (*neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2*) sont impliqués dans la régulation de la balance énergétique en aval du récepteur MC4R et ont un effet anorexigène. Une mutation perte de fonction hétérozygote du gène *NTRK2* a été décrite chez un petit garçon présentant une obésité précoce et sévère, une hyperphagie, un retard de développement psychomoteur, des troubles de la mémoire à court terme et un défaut de nociception (130). D'autres variants de *NTRK2* ont été décrits chez des patients associant obésité sévère et retard de développement mais sans significativité claire (131). Une petite fille ayant une haploinsuffisance de *BDNF* par inversion chromosomique *de novo* présentait elle aussi une

obésité sévère et précoce, dès la première année, une hyperphagie, un retard de développement prédominant sur le langage, une hyperactivité et un défaut de nociception (132).

3.2.5 SH2B1

SH2B1 (*Src homology 2 B adapter protein 1*) est une protéine adaptatrice de la voie de signalisation intracellulaire de nombreuses hormones dont l'insuline, la leptine, l'hormone de croissance et le NGF (*nerve growth factor*). Les patients décrits ayant une mutation perte de fonction de *SH2B1* présentent une obésité sévère et précoce, une petite taille, une hyperphagie, une insulino-résistance et des troubles du comportement (133).

3.2.6 SIM1

SIM1 (single-minded family basic helix-loop-helix (bHLH) transcription factor 1) est un facteur de transcription impliqué dans le développement et la fonction du noyau paraventriculaire (PVN) (134) et également dans la voie leptine-mélanocortine, régulant l'expression du récepteur MC4R (135,136). Des mutations de *SIM1* à l'état hétérozygote ont été décrites par 3 équipes, dont la notre, chez des patients obèses, ayant pour certains des traits Pader-Willi like associés (voir article dans le chapitre « Présentation des travaux »)

3.3 Obésité oligogénique et monofactorielle

3.3.1 MC4R

De par la fréquence de ses mutations et de par la variabilité des phénotypes due en partie à l'environnement, l'obésité liée à *MC4R* se situe à la limite entre les formes rares d'obésité monogénique et les formes polygéniques d'obésité commune, et est aussi appelée « obésité oligogénique ».

La découverte de *LEP* et *LEPR* et de leurs mutations avait montré le rôle central de la voie leptine-mélanocortine dans la régulation de la satiété. Les recherches se sont alors naturellement axées vers les autres molécules impliquées dans cette voie. Le gène du récepteur 4 aux mélanocortines *MC4R* étant petit et constitué d'un seul exon, sans intron, il était l'un des plus faciles à séquencer et donc l'un des premiers étudiés. En 1998 étaient

décrites pour la première fois 2 familles distinctes dont les sujets obèses étaient porteurs à l'état hétérozygote de mutations de MC4R (137,138). Depuis plus d'une centaine de mutations ont été décrites dans des cohortes d'adultes et d'enfants obèses. Bien que la fréquence des mutations perte de fonction de MC4R soit très variable selon les études, les populations et les degrés d'obésité étudiés (139), cela reste la première cause connue d'obésité génétique, avec une fréquence allant jusqu'à 5 à 6% dans les cohortes d'enfants obèses (140,141) et 1 à 2% chez les adultes obèses (142,143). Dans les familles, on observe au moins un sujet porteur d'une mutation à chaque génération et une coségrégation avec le phénotype obèse. Le degré d'obésité est cependant variable: certains sujets sont massivement obèses et d'autres ont une obésité intermédiaire. Enfin, il existe quelques familles au sein desquelles certains membres porteurs de mutations fonctionnelles du gène *MC4R* ne sont pas obèses, témoignant du rôle de l'environnement ou d'autres gènes dans la modulation du phénotype. Les mutations de MC4R se caractérisent donc globalement par une transmission autosomique dominante à pénétrance variable (139). La pénétrance est variable selon l'âge : 79% chez les enfants, 60% chez les adultes de 18 à 52 ans et 40% chez les adultes de plus de 52 ans (143) avec un effet générationnel d'aggravation de l'obésité qui pourrait être le reflet du rôle non négligeable de l'environnement obésogène ou non sur l'expression phénotypique, même en cas d'obésité monogénique : plus l'environnement est obésogène, plus les effets de la mutation *MC4R* seront visibles et inversement. Le spectre phénotypique des patients porteurs de mutation de *MC4R* est corrélé à la sévérité de l'atteinte fonctionnelle du récepteur : plus la perte de fonction est importante, plus le phénotype est sévère (141). Les sujets porteurs de mutations à l'état homozygote sont rares et présentent une obésité très sévère, dès les premiers mois de vie et une hyperphagie (144). Le phénotype des hétérozygotes est plus discuté: dans une étude anglaise, la prise de poids débute précocement (dans les 3 premières années), associée à une hyperphagie, une accélération de la croissance staturale, un gain de masse grasse et masse maigre, une augmentation de la densité minérale osseuse, un hyperinsulinisme sans autres troubles endocriniens notamment hypothalamo-hypophysaires associés (141) mais ces éléments ne sont pas toujours retrouvés dans les autres études (139). La pénétrance semble varier aussi selon les régions du monde, illustrant là aussi le rôle fondamental de l'environnement obésogène ou non: au Pakistan par exemple, les enfants obèses sont tous issus de familles consanguines et sont homozygotes pour les mutations de MC4R, mais les apparentés hétérozygotes ne sont pas obèses. Dans une famille notamment, les parents hétérozygotes pour la mutation M161T (dont la fille homozygote était

très obèse dès l'âge de 6 mois) étaient en surpoids mais non obèses et le frère de 5 ans, hétérozygote également, avait une corpulence normale (145).

MC4R est un récepteur à 7 domaines transmembranaires, couplé aux protéines G. Les mutations perte de fonction peuvent être à l'origine de plusieurs types d'anomalies fonctionnelles : rétention intra cytoplasmique du récepteur muté et/ou réduction de la production d'AMPC à l'état basal et/ou en réponse à la fixation d' α -MSH. Lubrano-Berthelier *et al* (142) ont étudié la corrélation entre phénotype et atteinte fonctionnelle : la rétention intra cytoplasmique est plus fréquente chez les enfants obèses (70%) que chez les adultes porteurs de mutations *MC4R* devenant obèses après l'âge de 20 ans (23%). La compréhension de ces mécanismes d'altération fonctionnelle est indispensable à l'élaboration de traitements médicamenteux spécifiques de l'obésité par mutations de *MC4R*.

3.3.2 Variations structurales du génome

On estime que les modifications structurales du génome (CNV pour *Copy number variation*), c'est à dire les variations du nombre de copies d'un gène ou d'un fragment de chromosome (délétions, duplications ou réarrangements chromosomiques) sont responsables de près de 18% de la variation de l'expression des gènes (146) On distingue les variants rares, retrouvés chez moins de 1% de la population, des variants communs, qui existent chez plus de 5% de la population générale. Certains de ces variants rares sont impliqués dans des formes monofactorielles d'obésité.

Des délétions récurrentes d'environ 200 kb ont été décrites sur le bras court du chromosome 16, en 16p11.2, emportant *SH2B1*, chez des patients obèses avec troubles du développement (147). En 2010, deux études (148,149) ont simultanément décrit une large délétion plus proximale de 593 kb en 16p11.2 qui multipliait par 43 le risque d'obésité sévère et qui était retrouvée chez 0,7% des adultes obèses de la cohorte (148). Cette délétion avait été rapportée jusqu'à présent chez des patients autistes et des duplications de ce locus avaient été associées à l'autisme et la schizophrénie. Ces délétions 16p11.2 englobaient plusieurs gènes impliqués dans les voies de signalisations de l'insuline et la leptine. En 2011, la même équipe a montré que la duplication réciproque de cette séquence de 593 kb en 16p11.2 multipliait par 8.3 le risque d'insuffisance pondérale ($BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$) (150), évoquant pour la première

fois un « effet miroir » des CNV à l'origine de deux phénotypes opposés selon qu'il s'agisse d'une duplication ou d'une délétion du locus.

En 2014 on a mis en évidence une association significative chez 6200 sujets entre le nombre de copies du gène *AMY1* codant pour l'amylase salivaire (enzyme de digestion des glucides complexes) et l'obésité (151). Au fil de l'évolution, le nombre de copie de *AMY1* a varié de une à vingt copies selon les individus. Plus le nombre de copies augmente, plus les taux sériques d'amylase salivaire sont hauts. Plus le nombre de copies diminue, plus le risque d'obésité augmente. Chaque copie d'*AMY1* en moins augmente de près de 20% le risque d'obésité. Le risque d'obésité est 8 fois moindre chez un individu ayant au moins 9 copies de *AMY1* par rapport à celui qui en a moins de 4 copies. Ces travaux démontraient aussi pour la première fois le lien génétique entre la digestion des glucides complexes et l'obésité. Ces résultats ont été reproduits dans une population d'enfants mexicains (152) : plus le nombre de copies d'*AMY1* augmente, plus le risque d'obésité diminue (OR 0.84 par copie). Tous les enfants ayant plus de 10 copies du gène *AMY1* avaient un poids normal.

3.4 Obésité polygénique

La connaissance de ces formes rares monogéniques d'obésité à hérédité mendélienne a éclairé la physiopathologie de l'obésité et surtout de la voie leptine-mélanocortine, mais l'hérédité des formes communes d'obésité est encore obscure. C'est une hérédité polygénique dans laquelle de multiples variants géniques à effet individuel faible se conjuguent et déterminent une susceptibilité à l'environnement obésogène. La recherche des gènes impliqués dans cette maladie multifactorielle est complexe et s'est faite par plusieurs approches différentes.

3.4.1 Les études de liaison

Les analyses de liaison génétique sont basées sur des rapports de recombinaisons génétiques ayant lieu naturellement lors d'une méiose avec crossing over et leur ségrégation dans des familles, afin d'identifier des gènes impliqués dans les formes familiales d'obésité. L'approche génome entier « *Genome Wide Scan* » consiste à génotyper dans un grand nombre de sujets atteints de la maladie et leur famille un maximum (de l'ordre du millier) de marqueurs microsatellites très polymorphes (par exemple des microsatellites), recouvrant la

totalité du génome. Au sein d'une famille ayant une obésité qui se transmet de génération en génération, il est possible d'établir l'occurrence génétique de l'obésité, en calculant une probabilité de co-ségrégation entre le phénotype et les blocs de recombinaison de tous les membres de la famille à l'échelle du génome. Pour calculer cette probabilité, les généticiens utilisent un score appelé LOD-score (pour *logarithm of odds* ou logarithme des probabilités). Le LOD-score compare la liaison observée avec la probabilité que celle-ci soit un événement aléatoire et permet donc d'obtenir une mesure de la certitude de l'observation sur une échelle logarithmique. Si une liaison est établie avec un LOD-score élevé (>3), il est alors possible de combiner les limites des blocs de recombinaison de chaque individu afin de déterminer l'étendue génétique du locus ainsi identifié et de sélectionner puis séquencer les gènes candidats du locus. La méthode *Genome Wide Scan* quantifie ainsi la liaison génétique entre chaque marqueur microsatellite et un trait de la maladie complexe, identifiant des loci de susceptibilité ou QTL (« *Quantitative Trait Loci* »). Pour l'obésité, plus de 60 Genome Wide Scan ont été faits, identifiant plus de 250 QTL (153). Une fois qu'une région est repérée et la localisation génétique affinée, il est possible de séquencer les gènes supposés d'intérêt dans les régions impliquées pour identifier les polymorphismes présents chez les sujets obèses mais absents chez les contrôles. L'analyse de ces gènes candidats positionnels a permis d'identifier *GAD2* (*glutamate decarboxylase 2*), *ENPP1* (*ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1*) et *SLC6A14* (*solute carrier family 6 member 14*). Tous les 3 étaient prometteurs car ils ont des fonctions liées à la prise alimentaire : *GAD2* est à l'origine de l'acide γ -aminobutyrique, neurotransmetteur qui augmente la prise alimentaire, *ENPP1* inhibe l'activité du récepteur de l'insuline et *SLC6A14* est un transporteur du tryptophane impliqué dans la régulation de l'appétit. Mais la réplification de ces résultats dans d'autres cohortes est difficile et n'a pas confirmé la coségrégation de ces loci avec le BMI (154). Dans une méta-analyse de 37 études de liaisons, regroupant 31000 sujets, aucun locus majeur n'a été identifié (155). L'analyse de liaison est contributive quand il n'existe que quelques rares variants rares à effet fort dans un seul gène mais n'est pas adaptée pour les variants à effet faible comme cela est le cas dans l'obésité.

3.4.2 Les études d'association de gènes candidats

Les gènes candidats codent des protéines identifiées qui, d'après leur rôle physiologique clé dans l'homéostasie énergétique, sont supposées contribuer à la maladie. On

ne s'intéresse donc là qu'aux gènes déjà connus soit par les modèles animaux soit par les modèles d'obésité monogénique, notamment les gènes de la régulation de la balance énergétique. On regarde dans quelle mesure des polymorphismes nucléotidiques (SNP pour *single nucleotide polymorphisms* ; avec fréquence de l'allèle mineur [MAF] $\geq 5\%$) de ces gènes peuvent être associés ou non à certains traits phénotypiques de l'obésité. Après sélection d'un gène, plusieurs types d'analyses peuvent être faites : une étude d'association cas-témoins compare les fréquences de chaque polymorphisme au locus du gène chez les cas et chez les sujets contrôles et détermine si un des SNPs est significativement surreprésenté chez les personnes obèses. Dans les études de cohorte, on compare un trait phénotypique quantitativement mesurable (poids, taille, BMI...) entre les sujets porteurs du variant détecté et ceux non-porteurs. On peut enfin étudier la transmission du variant au sein d'analyses de familles nucléaires. Plusieurs variants de gènes de la voie leptine-mélanocortine ont été ainsi associés à l'obésité commune chez l'adulte et chez l'enfant : *LEP*, *LEPR*, *PCSK1*, *POMC*, *BDNF* (154). A contrario, des mutations gain-de-fonction de *MC4R*, V103I et I251L retrouvées chez 0.5 à 2% de la population, ont un effet protecteur contre l'obésité (156). Des polymorphismes des gènes du récepteur des cannabinoïdes (*CNRI*), du récepteur de la dopamine (*DRD2*) et du récepteur de la sérotonine (*HTR2C*) ont été associés également à l'obésité commune.

En 2012, on a montré qu'une mutation de *GPR120* augmentait fortement le risque d'obésité. *GPR120* code pour le récepteur des acides gras insaturés à longue chaîne (comme les omégas 3), dont l'activation stimule les voies de la satiété. Les souris *gpr120*-KO soumises à un régime hyperlipidique développent une obésité et une intolérance au glucose beaucoup plus importantes que les souris témoins. Chez l'homme, une mutation perte-de-fonction R270H de *GPR120* a été retrouvée chez 3% des obèses et augmente de 60% le risque d'obésité (157).

3.4.3 Genome Wide Association Studies (GWAS)

Le développement des technologies de séquençage à haut débit à partir des années 2000, basées sur les "puces à ADN" (*DNA chips*) a ouvert la voie à l'obtention rapide d'un très grand nombre de génotypes. Il est alors devenu possible de génotyper des centaines de milliers de marqueurs génétiques (SNPs pour *Single Nucleotide Polymorphism*) chez des milliers de sujets et de témoins grâce à des plate-formes de séquençage type Illumina. Les

GWAS sont basées sur une approche sans hypothèse préalable : on compare la fréquence de plusieurs milliers de SNPs fréquents répartis dans le génome humain chez les sujets (par exemple obèses) par rapport aux contrôles (études cas-témoin). On peut aussi quantifier certains traits phénotypiques continus, tels le poids, la taille ou le BMI dans une population et étudier la répartition de fréquence des SNPs associés au sein de cette population. C'est ainsi que plusieurs dizaines de loci ont été identifiés, associés au trait « BMI » ou « obésité » (Figure 5) par les GWAS ou les méta-analyses de GWAS.

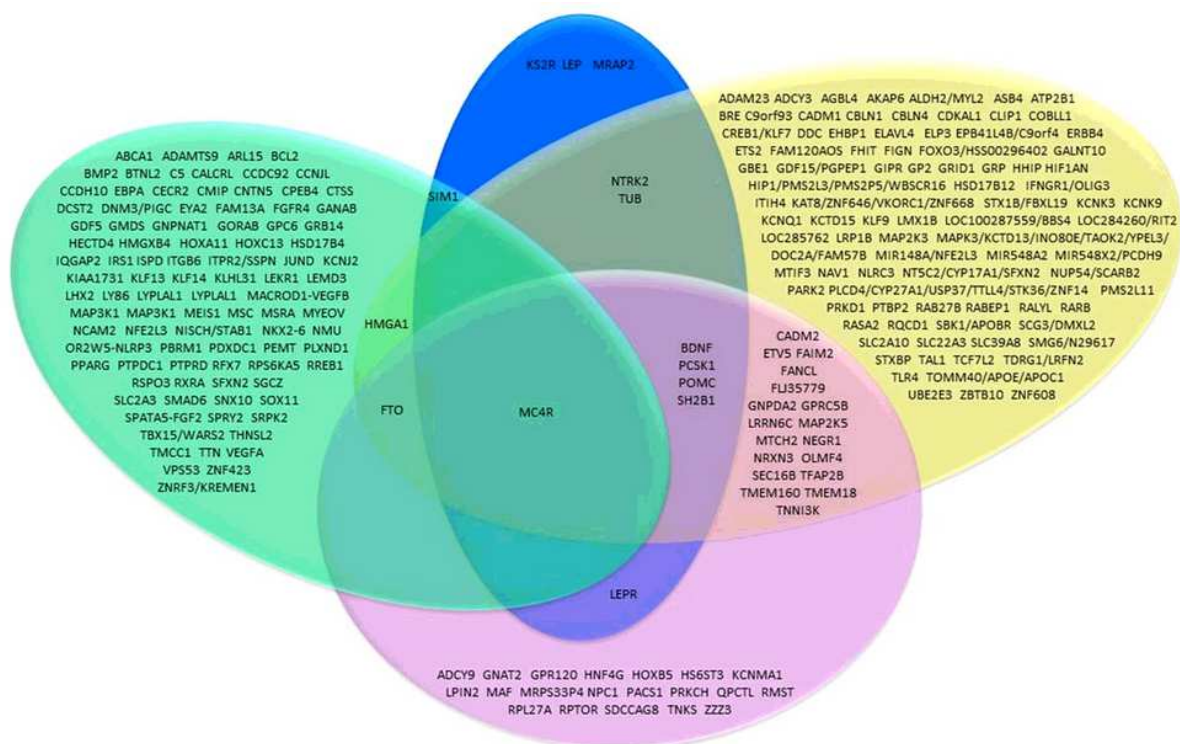


Figure 8: Etudes GWAS : diagramme des gènes impliqués dans l'obésité (158).

En bleu : gènes de l'obésité monogénique. En jaune : gènes associés au BMI. En violet : gènes associés au surpoids et à l'obésité. En vert : gènes associés à la répartition de la masse grasse.

La grande limite des GWAS est leur interprétation : le résultat est une corrélation statistique entre un SNP et un trait phénotypique mais la relation de cause à effet et surtout la physiopathologie reste souvent inconnue.

La première vraie contribution des GWAS à la génétique de l'obésité s'est faite en 2007, quand 4 équipes indépendantes ont quasi-simultanément identifié l'association entre certains polymorphismes du gène *FTO* (*fat mass and obesity-associated*) en 16q12.2 et l'obésité (159–162). En étudiant initialement une population de diabétiques de type 2,

Frayling *et al.* (159) ont montré qu'un variant (rs9939609) présent à l'état homozygote était associé à un risque de 1,67 de développer une obésité, mais malgré cette forte association, les polymorphismes de *FTO* n'expliquent que 1% de la variance du BMI. En même temps, Dina *et al.* (160) ont montré l'association entre d'autres SNP du locus *FTO* et l'obésité sévère de l'adulte et de l'enfant. De nombreuses études GWAS ont ensuite confirmé cette association, que ce soit dans des populations européennes, asiatiques, noires américaines ou latino-américaines. Le rôle exact de la protéine FTO est encore mal connu. *FTO* est exprimé dans le cerveau particulièrement dans les noyaux hypothalamiques, et semble avoir un rôle dans la régulation de l'appétit. Les variants à risque sont associés à une modeste augmentation de l'apport alimentaire et une diminution de la satiété chez l'homme mais également à une diminution de l'activité lipolytique dans les adipocytes, ce qui indique un rôle possible dans la lipolyse des cellules adipeuses. L'activité physique paraît moduler les effets des variants à risque de *FTO*, qui semblent plus importants chez les personnes les moins actives (154).

Pour augmenter la puissance statistique des études, des collaborations internationales se sont mises en place sous forme de consortium comme GIANT (*Genetic Investigation of Anthropometric Traits*) pour les adultes, permettant des méta-analyses de GWAS regroupant des dizaines de milliers d'individus ou EGG (*Early Growth Genetics*), à plus petite échelle, pour la pédiatrie. En 2008, la première méta-analyse portant sur 16 876 individus a montré que des variants de *MC4R*, gène de l'obésité monogénique, étaient associés au BMI (163), ce qui a été ensuite répliqué dans de nombreuses études. Ainsi, il existe bien pour certains gènes comme *MC4R* un continuum entre obésité monogénique, liée à des mutations rares et délétères et obésité polygénique liée à des variants communs. Des dizaines de loci ont été identifiés par les GWAS mais à chaque fois, l'effet est extrêmement faible. En 2010 une méta-analyse sur 249 796 individus a retrouvé 18 variants de susceptibilité à l'obésité mais qui n'expliquaient à eux seuls qu'entre 2 et 4% de la variance du BMI (164). En 2015, une nouvelle méta-analyse de GWAS (340 000 individus) identifiait 97 loci liés au BMI, représentant 2.7% de la variabilité du BMI (165). La plupart de ces gènes étaient exprimés dans le système nerveux central : gènes des fonctions hypothalamiques et de la régulation de l'homéostasie énergétique mais aussi gènes impliqués dans les processus neuronaux (transmission neuronales, fonctions synaptiques et processus d'adhésion cellulaire, voie de transmission du glutamate...), ouvrant de nouvelles voies de recherche thérapeutique, notamment sur le récepteur du glutamate. Les autres gènes étaient essentiellement impliqués dans l'homéostasie glucidique et la régulation lipidique.

3.4.4 Variations structurales du génome : CNV fréquents

Des CNVs (Copy Number Variations) fréquents ont été associés à l'obésité commune. Une étude chinoise a retrouvé un CNV qui contribuerait à 1,6% de la variation du BMI en 10q11.22, région du gène régulateur de l'homéostasie énergétique *PPYR1* (*pancreatic polypeptide receptor 1*) (166). Une autre équipe a montré l'association d'un CNV commun en 11q11, comprenant les gènes des récepteurs olfactifs *OR4P4*, *OR4S2* et *OR4C6*, à l'obésité sévère et précoce (167). Une délétion de 8 kb à proximité du gène *NEGR1* (*neuronal growth regulator 1*) a été associée à un risque plus bas d'obésité sévère (168). Ou encore, une délétion de 21 kb à proximité de *GPRC5B* (*G-protein-coupled receptor family C group 5 member B*) a été associée au BMI (164).

Les VNTR (variable number of tandem repeat) sont encore une classe relativement sous-explorée des variants génomiques intervenant dans les pathologies complexes. L'étude de la région chromosomique 8p21.2 comprenant le gène *DOCK5* (*dedicator of cytokinesis 5*) a mis en évidence une association significative des VNTR de *DOCK5* avec l'obésité sévère de l'enfant et de l'adulte (169).

3.4.5 Interactions gènes/environnement

L'expression des facteurs génétiques de prédisposition à l'obésité nécessite leur interaction avec de multiples facteurs environnementaux incluant des déterminants sociétaux (industrialisation, progrès technologiques, mode d'alimentation – densité calorique des repas et des portions, disponibilité de la nourriture...–, niveau d'activité physique – motorisation, sédentarisation...), des déterminants psychologiques (le divorce des parents, un décès dans la famille, un changement de mode de vie, des soucis à l'école peuvent provoquer une dysrégulation du pondérostas et conduire à un excès pondéral) ; et enfin des déterminants précoces (ou programmation foetale) au cours desquels des phénomènes épigénétiques jouent probablement un rôle clé.

A l'échelle individuelle, il semble que, tout au long de la vie, l'influence des gènes sur le BMI augmente, alors que celui de l'environnement diminue (170). Et au fil des générations, malgré un environnement de plus en plus obésogène, la part de la génétique augmente : l'héritabilité du BMI par exemple est passée de 75% en 1953 à 78.8% en 1983, suggérant une influence de l'environnement sur le génome (171).

L'hypothèse du « gène d'épargne » (*thrifty gene*) avait été proposée dans les années soixante pour expliquer l'émergence de l'épidémie d'obésité (172) : tout au long de l'évolution, auraient été sélectionnés les gènes permettant à l'Homme de résister à la famine et ce qui était un atout en période de disette est devenu un handicap dans le monde moderne. C'est ainsi par exemple que l'on explique la forte prévalence de l'obésité et de diabète chez les Indiens Pima d'Arizona : alors que ceux vivant dans la montagne mexicaine de façon traditionnelle (avec moins d'apport énergétique et beaucoup plus de dépenses physiques) ne sont que 13% à être obèses, ceux vivant aux Etats-Unis dans un environnement obésogène sont obèses à 69% (173,174). Cette théorie a été ensuite très discutée, les famines restant un phénomène rare qui ne suffisait pas à expliquer la sélection des gènes d'épargne au cours du temps. En 1992, étudiant le développement du diabète de type 2 dans la population du Hertfordshire, Hales et Baker ont publié une autre théorie, celle du « phénotype d'épargne » (175) : l'exposition in utero et en période néonatale à une malnutrition exposerait à l'âge adulte dans des conditions d'alimentation normale à un syndrome métabolique. Ces données ont été confirmées dans des cohortes de suivi longitudinal d'enfants nés avec retard de croissance intra-utérin (RCIU) comme la cohorte d'Helsinki (176) ou la cohorte de Haguenau (177) : le RCIU expose à un risque métabolique à l'âge adulte, et ce d'autant plus que le rattrapage post-natal (*catch-up*) a été rapide. C'est ainsi qu'est apparu le concept de programmation fœtale, mécanisme par lequel le fœtus mal nourri s'adapte pour survivre in utero.

Autre cohorte célèbre pour l'étude des conséquences à long terme de la vie foetale: la « *Dutch famine birth cohort study* » (178). Durant l'hiver 1944-1945 un blocus de l'armée allemande entraîne une terrible famine dans les provinces peuplées de l'Ouest des Pays-Bas, divisant les rations caloriques par 4, et entraînant près de 20 000 morts. Parmi les survivants se trouvaient entre autres des femmes enceintes, ayant donc souffert pendant la grossesse de dénutrition sévère. C'est un modèle unique des conséquences de la dénutrition car l'épisode de famine est survenu dans une unité de temps et de lieu bien définis, dans une population préalablement bien nourrie, suivie sur le plan médical et bien identifiable épidémiologiquement. L'*Academic Medical Centre* d'Amsterdam a recueilli les données médicales d'une cohorte de 2414 enfants nés vivants à l'hôpital Wilhelmina Gasthuis d'Amsterdam entre le 1^{er} Novembre 1943 et le 28 Février 1947 et depuis 1996 étudie les effets à long terme de l'exposition in utero à la famine. Ces études ont été les premières à montrer que la dénutrition durant la vie foetale augmente le risque de nombreuses maladies comme les maladies cardiaques, le diabète, les maladies respiratoires, l'obésité, les

néphropathies et certains cancers. Par rapport aux témoins, les hommes et les femmes conçus pendant la famine hollandaise ont deux fois plus de maladies cardio-vasculaires, et les femmes exposées à la famine in utero ont un risque de cancer du sein multiplié par 5 (revue in (179,180)). Ces dernières années, il a aussi été montré que les effets de la famine étaient aussi transmis aux générations suivantes : les adultes dont les pères ont été exposés in utero à la famine ont un BMI plus élevé que les descendants des sujets non exposés (181).

La théorie de la programmation foetale a évolué en proposant que les mécanismes épigénétiques en soient à l'origine. L'épigénétique est définie comme l'étude des modifications de l'expression des gènes qui sont transmissibles lors de la mitose et/ou la méiose, mais ne découlant pas de modifications dans la séquence d'ADN. Grâce à une régulation épigénétique, certains gènes s'expriment tandis que d'autres restent silencieux, de façon transitoire ou permanente. Cette régulation passe par des phénomènes de méthylation ou déméthylation de l'ADN, et de modifications des histones et de la chromatine. Le phénomène d'empreinte parentale bien décrit dans certaines obésités syndromiques comme le syndrome de Prader-Willi ou la pseudohypoparathyroïdie passe par une régulation épigénétique. Il a été ainsi montré que les sujets exposés en période périconceptionnelle à la famine hollandaise de l'hiver 1944-1945 présentaient encore plus de 60 ans plus tard une hypométhylation de *IGF2* (182). Les données d' « *Epigenome-wide Association studies* » (EWAS par analogie aux GWAS) montrent que c'est lors du premier trimestre de grossesse que les modifications épigénétiques se font (183). Les modifications épigénétiques sont transmissibles à la descendance. L'environnement nutritionnel du fœtus et celui du nouveau-né dans la période postnatale précoce peuvent, dès lors, déterminer des perturbations ultérieures, en particulier métaboliques, sur plusieurs générations.

3.4.6 Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est constitué de 10^{13} à 10^{15} cellules bactériennes colonisant notre intestin, provenant d'environ 160 espèces différentes chez un individu sain. Le but n'est pas ici de faire un résumé exhaustif des connaissances sur le microbiote mais plutôt de citer son importance grandissante dans la pathogénèse de l'obésité. L'étude MétaHIT, lancée en 2008 a eu pour objectif d'identifier l'ensemble des génomes microbiens intestinaux (métagénome) par séquençage haut débit. Elle a identifié ainsi un total de 3,3 millions de gènes différents, appartenant à plus de 1 000 espèces différentes chez 124 individus (184). En

2013, deux études publiées dans *Nature* (185,186) ont permis de distinguer pour la première fois, au sein d'une population, deux groupes d'individus qui différaient par la faible ou forte richesse de leur microbiote intestinal et par leur susceptibilité face aux maladies métaboliques liées à l'obésité. Les chercheurs ont ainsi observé que les individus ayant un appauvrissement de la diversité microbienne ont un risque accru de développer des complications liées à l'obésité. Parallèlement, ils ont réussi à améliorer la composition du microbiote grâce à un régime alimentaire spécifique. Le lien entre microbiote et obésité semble passer par l'inflammation chronique à bas bruit qui caractérise les maladies métaboliques et leurs complications cardiovasculaires (187,188). La métagénomique est actuellement en plein essor, les champs d'investigation sont encore extrêmement larges pour mieux appréhender les liens entre la génétique d'un individu, son environnement et son microbiote....

PRÉSENTATION DES TRAVAUX

1 ARTICLE: Identification of two novel loss-of-function *SIM1* mutations in two overweight children with developmental delay

Louise Montagne^{1,4}, Anne Raimondo⁵, Bruno Delobel⁶, Bénédicte Duban-Bedu⁶, Fanny Stutzmann Noblet¹⁻³, Aurélie Dechaume¹⁻³, David C. Bersten⁵, David Meyre^{1-3,7}, Murray L. Whitelaw^{5†}, Philippe Froguel^{1-3,8†} and Amélie Bonnefond¹⁻³

¹European Genomic Institute for Diabetes, Lille, France; ²CNRS-UMR8199, Lille Pasteur Institute, Lille, France; ³Lille 2 University, Lille, France; ⁴Department of Pediatrics, Saint Antoine Pediatric Hospital, Saint Vincent de Paul Hospital, Catholic University of Lille, Lille, France; ⁵School of Molecular and Biomedical Science and Australian Research Council Special Research Centre for the Molecular Genetics of Development, University of Adelaide, Adelaide, Australia; ⁶Department of Cytogenetics-Medical Genetics, Saint Vincent de Paul Hospital, Catholic University of Lille, Lille, France; ⁷Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Canada; ⁸Department of Genomics of Common Disease, School of Public Health, Imperial College London, London, UK.

Obesity (2014) 22, 2621–2624. doi:10.1002/oby.20886

Article en annexe.

Jusqu'en 2013, les mutations ponctuelles de *SIM1* n'étaient pas encore reconnues comme responsables d'une obésité monogénique chez l'homme, même si *SIM1* était considéré comme un excellent gène candidat.

En effet, dans les modèles murins, on savait que *SIM1* est indispensable au développement embryonnaire et au fonctionnement de l'hypothalamus, notamment ses noyaux paraventriculaire (PVN), périvericulaire antérieur et supra-optique (134). Les souris *Sim1* KO homozygotes (*Sim1*^{-/-}) ne sont pas viables, faute de PVN, mais les souris hétérozygotes *Sim1*^{+/-} survivent, avec des altérations du PVN, sont hyperphagiques et développent une obésité précoce (136,189). Tolson *et al.* avaient montré que l'obésité et l'hyperphagie chez les souris *Sim1*^{+/-} étaient liées à des altérations de la voie de la leptine-mélanocortine-ocytocine, en particulier au niveau du récepteur MC4R, sans doute via une modification de l'expression de *MC4R* (135). Les souris chez lesquelles *Sim1* est inactivé en post natal ont un développement hypothalamique normal mais deviennent aussi hyperphagiques (190).

Chez l'homme, plusieurs cas de délétions interstitielles 6q comprenant entre autres le gène *SIM1*, avaient été rapportés chez des patients présentant un syndrome de Prader Willi-like (PWL), associant divers degrés d'hypotonie néonatale et difficultés d'alimentation,

dysmorphie, retard de développement, et plus tard dans la vie, hyperphagie, obésité et hypogonadisme, sans que le rôle spécifique de l'haploinsuffisance de *SIMI* n'ait été établi (191–193). En 2000, Holder et al. (194) avaient décrit une translocation équilibrée *de novo* entre les chromosomes 1p22.1 et 6q16.2 touchant *SIMI* chez une petite fille présentant une obésité précoce sévère et une hyperphagie, mais sans autres signes cliniques évocateurs d'un syndrome de PWL. Cette translocation coupait *SIMI* dans le premier intron, séparant le premier exon du reste du gène. C'était là le premier cas d'haploinsuffisance de *SIMI* décrit chez l'homme.

En 2013, 3 équipes, dont la nôtre, ont décrit pour la première fois et quasi simultanément, des mutations ponctuelles de *SIMI* perte de fonction, à l'état hétérozygote, chez des patients obèses. Nous avons séquencé *SIMI* chez 44 enfants présentant un syndrome PWL avec obésité sévère, 198 enfants sans PWL mais avec une obésité sévère et précoce, 568 adultes avec une obésité morbide et 383 témoins (195). Nous avons trouvé 8 variants rares (p.T46R ; p.E62K ; p.I128T ; p.Q152E ; p.H323Y ; p.R581G ; p.T714A ; p.D740H) chez 4 enfants PWL et 4 adultes obèses. Les études fonctionnelles avaient montré que 3 d'entre eux (p.T46R ; p.H323Y et p.T714A) entraînaient une importante perte de fonction de la protéine et augmentaient très fortement le risque d'obésité dans les familles (OR=28.0_[2.7–295.7] ; $P=5.6 \times 10^{-3}$), alors que les mutations avec effet fonctionnel modéré ou nul ne contribuaient pas à l'obésité (OR=7.5_[0.5–122.7] ; $P=0.158$). La substitution p.T714A avait toutefois une pénétrance variable. Simultanément, l'équipe de Ramachandrapa *et al* (196) à Cambridge a décrit 13 variants rares chez 28 patients obèses, dont certains présentaient des troubles neurodéveloppementaux associés. Six de ces variants avaient un effet fonctionnel fort (p.S71R, p.R171H, p.L238G, p.P497R, p.S550L et p.T712I) et un effet fonctionnel plus modéré (p.D707H). Ils coségréguaient avec l'obésité dans les familles avec une pénétrance variable pour le dernier. Quelques mois plus tard, Zegers et al (197) décrivaient 2 autres mutations à effet fonctionnel fort (p.T481K et p.A517V) chez deux obèses de 20 et 13 ans respectivement. Au total, 12 mutations de *SIMI* à effet délétère avaient donc été décrites comme responsables d'une obésité associée ou non à un phénotype PWL.

Nous avons alors cherché à répliquer ces résultats dans une cohorte indépendante d'enfant obèses présentant un retard neurodéveloppemental. Parmi les enfants adressés au Centre de Génétique Chromosomique (Pr Bruno Delobel) de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul (Lille) pour bilan étiologique d'un retard de développement psychomoteur nous avons pu recruter 283 enfants obèses ou en surpoids. Les premières analyses génétiques (caryotype,

CGH array et recherche d'un syndrome de Prader-Willi par analyse du profil de méthylation) étaient normales et le tableau clinique n'était pas expliqué.

Nous avons séquencé *SIMI* chez ces 283 patients et avons identifié deux nouvelles mutations (c.886A>G/p.R296G et c.925A>G/p.S309G) chez deux patients caucasiens et qui à l'heure actuelle n'ont pas encore été répertoriées chez d'autres individus, selon les bases de données ExAC et ESP project.

Le premier patient, porteur de la mutation p.R296G à l'état hétérozygote, était un garçon de 8 ans adressé pour troubles du comportement, instabilité psychomotrice et retard de développement. Il avait présenté une hypotonie dès la période néonatale qui avait nécessité une prise en charge en kinésithérapie jusqu'à l'âge de 2 ans. Il s'est tenu assis à 1 an. La marche avait été acquise à un âge normal (16 mois) mais il existait un retard de langage (premiers mots vers 2 ans et demi) ; dès la maternelle il existait des difficultés scolaires, mais aussi des troubles du comportement avec auto- et hétéro-agressivité et des difficultés de concentration. Lors du bilan neuropédiatrique à l'âge de 4 ans et demi, le langage restait immature de même que le graphisme et le développement global le situait à l'âge de 3 ans. L'examen clinique neurologique était normal. L'enfant avait pris du poids rapidement à partir de l'âge de 5 ans. A 8 ans le poids était de 48 kg, la taille de 136 cm (+1.5 DS) soit un BMI de 26,0 kg/m² (Z-score à 2,4). Sa mère était également obèse (BMI à 38,4 kg/m²), sans troubles neurologiques (scolarité normale, orientation en BEP), et n'était pas porteuse de la mutation. Mais nous n'avons pas pu tester les autres membres de la famille, notamment le père (BMI à 27.8 kg/m²) ou ses demi-frères et demi-soeurs coté paternel et maternel (lui étant l'enfant unique du couple).

Le deuxième patient, porteur de la mutation p.S309G à l'état hétérozygote, était un adolescent adressé pour retard des acquisitions prédominant sur le langage et surcharge pondérale sans excès alimentaires majeurs. A l'âge de 14 ans, il pesait 73 kg, mesurait 170 cm, soit un BMI de 25.3 kg/m² (Z-score à 1.5) et présentait un retard scolaire majeur avec prise en charge en Institut Médico-Educatif (IME). L'examen clinique était sans particularité et notamment la puberté était normale. Pour lui non plus il n'a pas été possible d'accéder aux autres membres de sa famille, dont sa sœur, qui présentait pourtant les mêmes troubles.

Ces deux variants c.886A>G/p.R296G et c.925A>G/p.S309G n'avaient jamais été décrits auparavant et semblaient possiblement pathogènes selon l'analyse *in silico* par les logiciels de prédiction PolyPhen-2, SIFT et MutationTaster. Les analyses fonctionnelles ont

confirmé que ces mutations étaient délétères. SIM1 est un facteur de transcription qui nécessite pour être actif une hétérodimérisation avec les facteurs ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator) ou ARNT2. Nous avons donc évalué les effets des deux mutations sur les activités transcriptionnelles des dimères SIM1: ARNT et SIM1: ARNT2 in vitro et avons trouvé un fort effet de perte de fonction des mutations p.R296G et p.S309G dans les 2 cas ($P < 0.001$).

Avec notre étude, 14 mutations délétères de *SIMI* avaient donc été décrites en 2014. En 2016, l'équipe d'Anvers (198) a décrit une nouvelle mutation rare et délétère (selon MutationTaster) de *SIMI* en p.P352S chez un garçon de dix ans présentant une obésité extrême d'apparition précoce, une déficience intellectuelle avec troubles des apprentissages et troubles du comportement, une acromicrie et une avance d'âge osseux. L'analyse de la famille n'a pas été possible. Pour ce variant, il n'y a pas eu d'études fonctionnelles, les auteurs restant donc prudents sur la pathogénicité exacte de la mutation.

Au total, 15 variants rares et délétères de *SIMI* ont été décrits dans la littérature, chez des patients présentant à des degrés divers une obésité (ou une surcharge pondérale) plus ou moins associée à des troubles neurologiques (Tableau 6).

| Mutation de SIM1 | référence | domaine | Nb sujets | Obésité Zscore BMI ou BMI (kg/m ²) | troubles neurologiques |
|------------------|-----------|---------|-----------|--|------------------------|
| p.T46R | (195) | bHLH | 4 | BMI > 50 (4/4) | oui (2/4) |
| p.S71R | (196) | / | 1 | 4.0 | oui |
| p.R171H | (196) | / | 1 | 4.3 | oui |
| p.L238R | (196) | PAS2 | 1 | 4.2 | oui |
| p.R296G | (199) | PAC | 1 | 2.4 | oui |
| p.S309G | (199) | PAC | 1 | 1.5 | oui |
| p.H323Y | (195) | PAC | 1 | BMI = 47.1 | NA |
| p.P352S | (198) | / | 1 | oui | oui |
| p.T481K | (197) | Cter | 1 | BMI = 34.3 | NA |
| p.P497R | (196) | Cter | 1 | 2.9 | NA |
| p.A517V | (197) | Cter | 1 | 2.23 | NA |
| p.R550H | (196) | Cter | 3 | 3.7; 3.7; 4.6 | oui (2/3) |
| p.D707H | (196) | Cter | 4 | 4.2; 4.5; 4.0; 4.9 | oui (4/4) |
| p.T712I | (196) | Cter | 1 | BMI = 63 | oui |
| p.T714A | (195) | Cter | 6 | 7.7 ; 7.4; 2.0; 3.2; 2.9; 1.7 | oui (5/6) |

Tableau 6 : Mutations rares et délétères de SIM1 décrites dans la littérature.

SIM1 est une structure protidique de 766 acides aminés organisée en plusieurs domaines : un domaine bHLH (hélice-boucle-hélice) nécessaire à la liaison à l'ADN et à la dimérisation, deux domaines de dimérisation PAS (per-arnt-sim) (PAS-A et PAS-B), un signal de localisation nucléaire (NLS) et une région régulatrice de transcription en Cterminal. Les 15 mutations perte-de-fonction décrites sont localisées dans tous les domaines de la protéine (Figure 9).

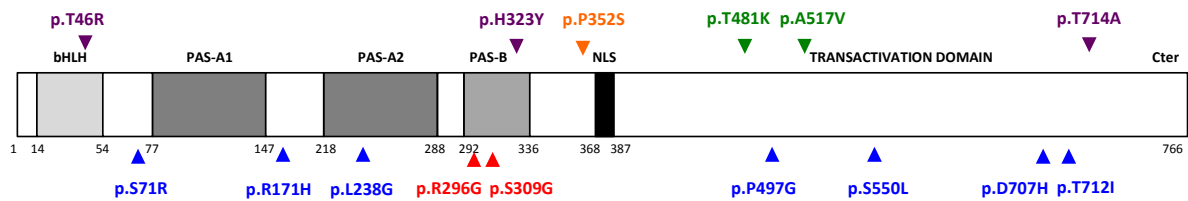


Figure 9 : Structure protéidique de SIM1 et la répartition des mutations délétères. bHLH : domaine bHLH (hélice-boucle-hélice) ; PAS : domaines de dimérisation PAS (per-arnt-sim) ; NLS : signal de localisation nucléaire. Les mutations de SIM1 existent dans toute la protéine : le code couleur correspond à la référence bibliographique : en bleu Ramachandrapa et al. (196), en rouge Montagne et al. (199), en violet Bonnefond et al. (195), en orange Geets et al. (198), en vert Zegers et al. (197).

L'expression phénotypique de ces mutations est extrêmement variable : deux mutations dont l'effet fonctionnel est comparable entraînent des phénotypes différents (p.R296G et p.S309G) et dans une même famille, la pénétrance semble incomplète pour la mutation p.T714A par exemple, décrite également par notre équipe, avec des sujets très sévèrement atteints (obésité précoce et persistante, retard de développement, troubles du comportement alimentaire, dysmorphie) alors qu'une autre, analysée dans le cadre de l'enquête familiale est quasiment asymptomatique (tante du sujet) (Tableau 7).

| | Patient A (PA) | Sœur de PA | Frère de PA | Sœur aînée de PA | Mère de PA | Tante maternelle de PA | Patient B | Patient C |
|--------------------------|----------------|------------|-------------|------------------|------------|------------------------|-----------|----------------|
| Mutation | T714A | T714A | T714A | T714A | T714A | T714A | R296G | S309G |
| Sexe | M | F | M | F | F | F | M | M |
| Obésité précoce | OUI | OUI | OUI | NON | NON | NON | NON | NON |
| obésité | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | NON - surpoids | OUI | NON - surpoids |
| Retard de développement | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | NON | OUI | OUI |
| Compulsions alimentaires | OUI | OUI | OUI | OUI | NON | NON | OUI | NON |
| Dysmorphie faciale | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | NON | NON | NON |
| Hypotonie néonatales | NON | NON | NON | NON | NON | NON | OUI | NON |
| Hypogonadisme | NON | NON | NON | NON | NON | NON | NON | NON |

Tableau 7 : Variabilité phénotypique et pénétrance incomplète de 3 mutations délétères de SIM1.

Et dans les études, toutes les mutations de *SIM1* ne sont pas fonctionnelles (195–198), rendant l'analyse des données encore plus complexe. Cette grande variabilité phénotypique se

retrouve aussi dans les travaux étudiant les microdélétions en 6q16 comprenant *SIMI*. Dans une étude récente (200) de 15 patients dont un fœtus ayant des délétions de 1.73 to 7.84 Mb (et 14 Mb pour le fœtus) en 6q16, 4 sujets présentant une délétion de *SIMI* n'étaient pas obèses. Cette pénétrance incomplète se retrouve dans d'autres formes d'obésité monogénique, notamment les mutations du gène *MC4R*, pour lesquelles, comme nous l'avons vu dans l'introduction, le rôle non négligeable de l'environnement obésogène ou non a été évoqué. Pour l'instant ce type de données n'est pas disponible chez les patients mutés pour *SIMI* mais cela reste une piste de recherche intéressante.

Cette hétérogénéité phénotypique pour une même mutation a déjà été documentée dans d'autres maladies, par exemple dans le diabète MODY. Le diabète de type MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) représente moins de 2% des diabètes de type 2. C'est une maladie génétique hétérogène à transmission autosomale dominante, et due à des mutations hétérozygotes dans des gènes de susceptibilité. Treize sous-types de MODY ont été décrits à ce jour dans la littérature, en fonction du gène muté en cause (201,202). Les protéines codées par ces gènes ont toutes un rôle crucial dans le développement et la fonction des cellules beta pancréatiques sécrétrices d'insuline. En 2011, lors de mon travail de Master 2, j'avais participé à un travail du laboratoire sur les familles MODY-X, encore non élucidées sur le plan génétique (voir article en annexe). Il s'agissait d'utiliser les techniques de séquençage de nouvelle génération et notamment le Whole Exome Sequencing pour identifier les mutations géniques potentiellement causales au sein d'une famille MODY-X connue du laboratoire. Ce faisant, nous avons identifié un treizième gène en cause dans les diabètes MODY (« MODY 13 ») : *KCNJ11*, qui n'avait été décrit jusque là que dans des diabètes néonataux (203). Comme dans les autres études des mutations de *KCNJ11* (204–207), il existait dans cette famille une grande variabilité d'expression phénotypique chez les individus mutés. L'âge au diagnostic était très variable, de 13 ans à 61 ans. Un des sujets ne présentait qu'une hyperglycémie modérée à jeun à 41 ans et un autre n'était pas diabétique avec une glycémie à jeun normale à 5,3 mmol/l (0,96 g/l) à 39 ans. Cette expressivité variable se retrouve aussi au sein des familles mutées pour *ABCC8* (208–211), dans lesquelles, pour une même mutation, le spectre phénotypique s'étend du diabète néonatal au diabète de l'adulte (« MODY 12 »), en passant par le diabète gestationnel.

Pour l'instant, cette expressivité variable retrouvée dans beaucoup de maladies monogéniques n'est pas toujours bien comprise. Les mécanismes de régulation de l'expression des gènes restent à définir : l'épigénétique et par là l'environnement, y jouent un

rôle certain, comme on a pu le voir dans la première partie. Il existe aussi sans doute des gènes modificateurs qui modulent l'expression du gène délétère, comme cela a été mis en évidence dans d'autres maladies monogéniques. La mucoviscidose par exemple est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes dans les populations occidentales, liée à une mutation homozygote ou hétérozygote composite du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). Or il existe une grande variabilité d'expression clinique chez les malades, même parmi ceux porteurs des mêmes mutations *CFTR*. D'autres gènes, nommés gènes modificateurs, influencent la sévérité de la maladie, notamment des gènes de l'immunité et de la réponse inflammatoire. Des études GWAS sur des larges populations de sujets atteints ont également montré qu'il existe de nombreux loci autres que *CFTR* partiellement responsables de la variabilité phénotypique (212). Ces gènes sont difficiles à mettre en évidence et sont encore peu connus pour le diabète et l'obésité monogéniques.

2 PROJET STARSEQ : Protocole innovant de séquençage de nouvelle génération pour la détection simultanée des mutations codantes et des anomalies chromosomiques

Les techniques de séquençage nouvelle génération (NGS, *next generation sequencing*) ont permis d'immenses progrès pour le diagnostic des maladies génétiques. Elles ne sont plus limitées au domaine de la recherche et de plus en plus de laboratoires de diagnostic moléculaire utilisent le NGS avec des panels de gènes, connus pour être impliqués dans telle ou telle maladie, et parfois du WES (*whole exome sequencing*). Ces techniques permettent de détecter avec succès des mutations ponctuelles. Mais pour la détection des anomalies structurales du génome, notamment les variations de nombre de copies (CNV, *copy number variation*), les puces à ADN (CGH Array, *comparative genomic hybridation*, ou Hybridation Génomique Comparative) restent la technique de référence. Ainsi, dans la pratique, quand le clinicien suspecte une pathologie syndromique chez un enfant, il l'adresse au généticien, qui réalise généralement, hors signes d'appel précis vers une pathologie définie, un caryotype ou une CGH Array en première intention. Puis, après plusieurs semaines, et souvent plusieurs mois, d'attente pour les résultats, si ces premières analyses reviennent négatives, il peut être demandé une analyse NGS en utilisant un panel de gènes, ou plus rarement un WES, ce qui prendra à nouveau beaucoup de temps (et un coût supplémentaire non négligeable).

Nous avons donc voulu développer une nouvelle technique de séquençage NGS qui permet la détection simultanée des mutations ponctuelles et des CNV pour le diagnostic moléculaire des patients suspects de maladie génétique.

2.1 Matériel et méthodes :

2.1.1 La capture et le séquençage :

Nous avons mis au point une stratégie combinant une capture ciblant l'exome uniquement (NimbleGen SeqCap EZ MedExome) et une capture personnalisée (NimbleGen SeqCap EZ Choice) comprenant des sondes régulièrement espacées dans le reste du génome pour optimiser la détection des CNV : les sondes sont espacées de 10 kb dans les régions connues pour être putativement affectées par des CNV (d'après la littérature et les bases de

données publiques), et les sondes sont espacées de 25 kb dans le reste du génome (Figure 1). La capture obtenue couvre plus de 80 Mb du génome.

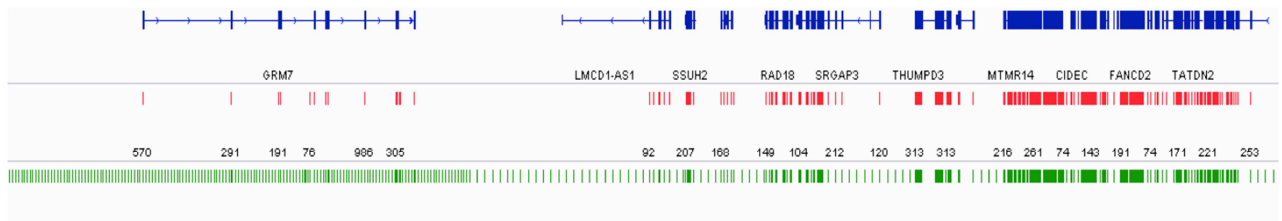


Figure 10 : Capture personnalisée StarSeq.

Capture personnalisée (en vert) : couverture de l'exome (capture MedWes, en rouge) + sondes espacées de 10 kb dans les régions d'intérêt (CNV) + sondes espacées de 25 kb dans le reste du génome ; (en bleu : séquence de référence RefSeq Gene).

Le séquençage a été réalisé en utilisant un séquenceur Illumina de type HiSeq 4000 (40 échantillons par run), avec des longueurs de séquence de 100 bp en double sens. Sur l'ensemble des 120 individus testés, la couverture obtenue a été de $120\times (\pm 34)$ en moyenne. Par ailleurs, une moyenne de 99,1% ($\pm 0,4$) de la cible de la capture était couverte avec plus de 8 séquences. Ainsi la qualité du séquençage était très satisfaisante.

La détection et l'annotation des mutations ponctuelles et indels ont été réalisées selon notre pipeline bioinformatique développé depuis 2009 (213). Par ailleurs, la détection des CNV a été réalisée en utilisant le programme XHMM (exome hidden Markov model) qui utilise une analyse en composantes principales pour normaliser la profondeur de couverture de notre cible séquencée et un modèle de Markov caché pour identifier les CNV selon la résolution des cibles et la variation des génotypes en se basant sur l'ensemble des 120 échantillons testés (214).

Nous avons ensuite priorisé les événements génétiques rares (avec une fréquence allélique inférieure à 0.001 dans les bases de données telles que ExAC) détectés dans 575 gènes connus de la déficience intellectuelle et des formes monogéniques d'obésité et de diabète.

2.1.2 Population étudiée

2.1.2.1 La cohorte CNV :

Pour valider la capacité de la StarSeq à bien détecter les CNV, nous avons tout d'abord travaillé sur les échantillons d'ADN de 40 patients dont les analyses génétiques préalables par CGH array (puce Agilent 60k v2) à visée diagnostique avaient retrouvé des CNV. Ces patients avaient été adressés entre 2007 et 2015 au Centre de Génétique Chromosomique de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul, à Lille, France, par leur neuropédiatre (38 patients de moins de 16 ans) ou par leur neurologue (2 patients adultes) pour bilan génétique dans le cadre de troubles neurologiques : retard des acquisitions (16 patients), troubles des apprentissages, dysphasie, dyspraxie (14 patients) ou troubles du comportement, troubles envahissant du développement, troubles du spectre autistique (10 patients). Un patient était porteur de 4 CNV, 17 patients de 3 CNV et 22 patients de 2 CNV. Pour 28 patients (70%), les CNV retrouvés n'expliquaient pas le phénotype, pour 2 patients un des CNV était un facteur de prédisposition mais sans caractère pathogène franc, enfin pour 9 patients un ou plusieurs CNV étaient considérés comme pathogènes (tableau 8).

| | | | |
|----------------------------------|---|----------------|--------------------------|
| Total Patients N = 40 | Retard mental N = 13 | 3 CNV N=11 | VUS N = 4 |
| | | | patho N = 7 |
| | | 2 CNV N= 2 | VUS N = 2 |
| | | | patho N = 0 |
| | Retard mental + Troubles du comportement N = 5 | 4 CNV N = 1 | VUS N = 1 |
| | | 3 CNV N = 1 | VUS N = 1 |
| | | 2 CNV N = 3 | VUS N = 3 |
| | Troubles du comportement N = 7 | 3 CNV N = 2 | VUS N = 1 patho N = 1 |
| | | 2 CNV N = 5 | VUS N = 5 |
| | Troubles du comportement + Troubles des apprentissages N = 3 | 3 CNV N = 2 | VUS N = 1 patho N = 1 |
| | | 2 CNV N = 1 | faible N = 1 |
| | Troubles des apprentissages N = 12 | 3 CNV N = 2 | VUS N = 2 |
| | | 2 CNV N= 10 | VUS N = 8 |
| | | | patho N = 1 |
| | | faible N = 1 | |

Tableau 8: Description de la cohorte des patients CNV.

CNV : Copy Number Variation ; VUS : Variant of Unknown Significance ; patho : CNV considéré comme pathogène ; faible : CNV de faible significativité, facteur de prédisposition.

2.1.2.2 La cohorte OSV

Après une validation préalable de notre stratégie, nous voulions ensuite utiliser la StarSeq dans une cohorte pédiatrique bien définie d'enfants atteints d'obésité (associée ou non à un

syndrome) dont le diagnostic moléculaire n'avait pas été réalisé. Nous avons donc étudié les enfants inclus dans la cohorte OSV.

2.1.2.2.1 Description de la cohorte OSV

Lors de mon travail de thèse, j'ai mis en place une cohorte de patients spécifique, la cohorte OSV (Obésité Saint-Vincent), dédiée à l'obésité infantile et constituée d'enfants suivis dans le service de pédiatrie, pour qui nous pourrions avoir des données cliniques complètes, fiables et que nous pourrions recontacter facilement si besoin. Nous voulons constituer une banque d'ADN d'une centaine de familles (l'enfant obèse et ses deux parents) incluant des enfants présentant une obésité syndromique, des enfants obèses issus de familles consanguines et des enfants obèses issus de parents non-obèses. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont résumés dans le tableau 9 :

| OSV : CRITERES D'INCLUSION | | |
|--|---|--|
| 3 catégories différentes d'enfants peuvent être incluses : | | |
| <i>Préalable :</i> | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Avoir un Indice de Masse Corporelle > courbe de IOTF 30 - Etre âgé de 6 mois à 17 ans inclus | | |
| <p>OBESE SYNDROMIQUE obésité associée à un ou plusieurs des signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles du comportement alimentaire - Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages - Atteinte neurosensorielle - Dymorphie, malformations - Hypogénitalisme - Troubles du sommeil | <p>ENFANT OBESE ISOLE :</p> <p>Les 2 parents ne sont pas obèses (IMC <30 kg/m2)</p> | <p>ENFANT OBESE CONSANGUIN :</p> <p>Parents apparentés au deuxième degré (cousins germains) ou au troisième degré (cousins issus de germains), ou parenté plus lointaine mais issus d'une famille à forte consanguinité</p> |
| OSV : CRITERES DE NON INCLUSION | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Obésité commune (peu d'activité, mauvaises habitudes alimentaires...) - Impossibilité de réaliser le prélèvement sanguin - Impossibilité de recevoir une information éclairée - Refus d'un des deux parents de participer - Refus de signer le formulaire de consentement - Patient non affilié à un régime de sécurité sociale | | |

Tableau 9 : Critères d'inclusion et de non-inclusion dans l'étude OSV.

Pour chaque enfant, nous recueillons des données cliniques habituelles dans la prise en charge des enfants obèses :

- antécédents familiaux : poids, taille, âge de la prise de poids éventuelle des parents et de la fratrie, antécédents de diabète
- catégories socio-professionnelles des parents
- antécédents personnels : grossesse, accouchement, paramètres de naissance, antécédents néonataux, développement psychomoteur, troubles neurologiques, troubles du comportement....
- âge de la prise de poids (rebond d'adiposité)
- examen clinique général
- habitudes alimentaires, mode de vie, scolarité
- examens complémentaires faits éventuellement lors de sa prise en charge thérapeutique
- traitements éventuels

Un prélèvement sanguin est fait à l'enfant et à ses 2 parents pour les analyses génétiques classiques (caryotype conventionnel, conservation de lames de préparations chromosomiques puis puce à ADN) et le séquençage nouvelle génération et pour constituer une collection biologique : ADNthèque, sérothèque et plasmathèque. Les 2 parents, et l'enfant s'il le peut, donnent leur consentement écrit pour participer à cette étude.

Pour cette étude, nous avons eu l'accord de l'Agence Nationale de Sécurité de Médicaments et de produits de santé (ANSM) le 14 novembre 2014, le protocole a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes (CPP) du Nord-Ouest I en janvier 2015 et le centre a pu ouvrir en mars 2015. La durée d'inclusion de l'étude est de 5 ans.

Actuellement 34 familles ont été incluses. Il y a eu peu de refus de la part des patients, mais il a été impossible d'inclure certains enfants qui n'avaient plus de contact avec leur père.

2.1.2.2.2 Les enfants de la cohorte OSV inclus dans StarSeq

Les 29 premiers patients recrutés dans la cohorte OSV ont été inclus dans l'étude StarSeq. Leurs caractéristiques phénotypiques sont résumées dans le tableau 10.

| | |
|---|------------------------|
| Total | 29 patients |
| Obésité syndromique | 28 |
| Enfant obèse consanguin | 1 |
| Origine géographique | |
| France métropolitaine | 24 (83%) |
| Martinique | 1 |
| Algérie | 1 |
| Maroc | 3 |
| Age | 3 à 17 ans |
| Sexe | |
| Masculin | 15 (52%) |
| Féminin | 14 (48%) |
| BMI (kg/m²) (médiane [min - max]) | 26,21 [20,98 - 40,16] |
| BMI (Z-score) (médiane [min - max]) | 2,50 [1,85 - 4,69] |
| Rebond d'adiposité avant l'âge de 6 ans | 18 (62%) |
| Rebond d'adiposité avant l'âge de 3 ans | 10 (34%) |
| Dysmorphie | 17 (59%) |
| Atteinte neurologique : | |
| Troubles neurosensoriels | 10 (34%) |
| Retard de la marche (> 18 mois) | 5 (17%) |
| Retard de langage | 21 (72%) |
| Troubles du comportement | 18 (62%) |
| Antécédents de convulsions | 4 (14%) |
| Comportement alimentaire : | |
| Hyperphagie | 20 (68%) |
| Grignotage | 19 (62%) |
| Compulsions alimentaires | 12 (41%) |

Tableau 10 : Caractéristiques phénotypiques des 29 patients de la cohorte OSV inclus dans l'étude StarSeq.

Quatre enfants, dont le BMI se situait juste sur la courbe IOTF 30 au moment de l'inclusion n'avaient en fait pas de surpoids réel en terme de Z-score de BMI, avec des Z-scores respectifs de 1,85 – 1,87 – 1,91 et 1,94. Pour 3 d'entre eux, le rebond d'adiposité était à 6 ans. Le 4^{ème} enfant (Z-score à 1,87) était une adolescente de 13 ans, originaire du Maroc et pour qui nous n'avions pas d'âge précis de rebond d'adiposité, la reconstitution de la courbe de croissance des premières années de vie ayant été impossible.

2.1.2.3 Autres patients inclus dans le protocole

Les autres échantillons d'ADN (120 au total) sont issus de :

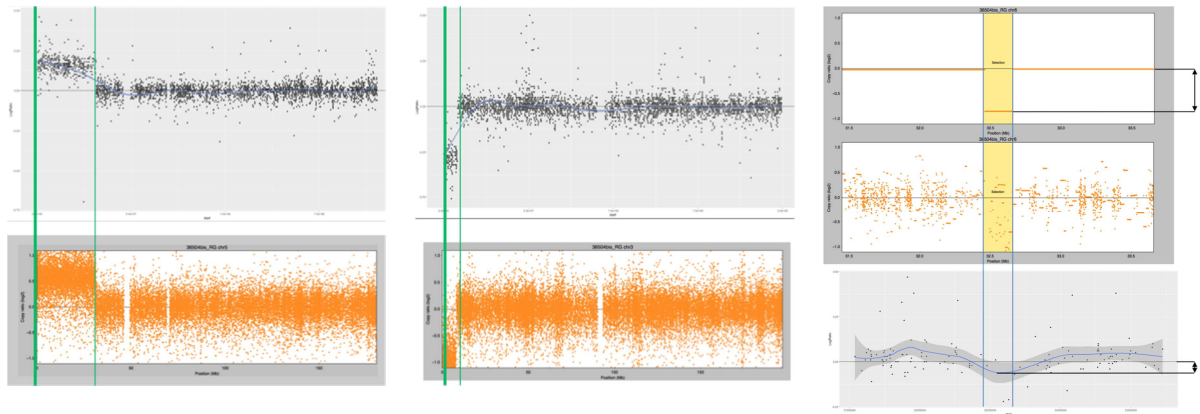
- 3 patients témoins, issus de la cohorte D.E.S.I.R. (215) : sujets de la population générale, non obèses, et dont les analyses par puce à ADN Illumina n'avaient pas détecté de CNV
- 12 patients obèses, recrutés préalablement par le CNRS UMR 8199
- 33 parents de la cohorte OSV
- 1 échantillon déjà séquencé dans l'étude d'optimisation pour lequel nous avons voulu améliorer la qualité des résultats.

2.2 Résultats

Ne seront présentés ici que des résultats partiels car les analyses sont encore en cours. Pour montrer la validité de la technique, je montrerai les résultats des premiers individus séquencés dans l'étude d'optimisation: 3 premiers patients « tests» issus de la cohorte CNV et 3 témoins. Puis seront montrés au cas par cas quelques patients pour qui le diagnostic et la prise en charge médicale vont pouvoir être modifiés grâce aux résultats trouvés par ce nouveau protocole.

2.2.1 Résultats de l'étude d'optimisation

Pour les 6 premiers individus séquencés, nous avons retrouvé tous les CNV qui avaient été détectés par la CGH Array, avec une profondeur moyenne de séquençage de 85x. Nous avons aussi pu mettre en évidence des CNV de plus petite taille, non détectés par la CGH Array classique (Figure 11).



A : Duplication sur le chromosome 5
151737-31162900 (31Mb) :
=> Retrouvée par la CGH Array : 410
sondes (en haut, en gris)
=> Retrouvée par la StarSeq : 3903
sondes (en bas en orange)

B : Délétion sur le chromosome 3
93949-7960638 (7Mb)
=> Retrouvée par la CGH Array :
135 sondes (en haut, en gris)
=> Retrouvée par la StarSeq : 1004
sondes (en bas en orange)

C : Délétion sur le chromosome 3
32461829-32658592 (196 kb)
=> NON retrouvée par la CGH
Array : 4 sondes (en bas, en gris)
=> Retrouvée par la StarSeq : 39
sondes (en haut, en orange)

Figure 11 : Patient O1 : CNV détectés par la StarSeq.

Nous avons également détecté des mutations ponctuelles et des CNV de petite taille avec la même précision que le séquençage d'exome standard (99% dans notre expérience). Pour le patient O2 par exemple, nous avons retrouvé les 2 CNV connus : une délétion de 101 kb en 15q21.3 (chr15:55516058-55617054) et une duplication en 17p13.3 de 630,49 kb (5976-636461). Nous avons aussi détecté une délétion plus petite de 69.68 kb qui avait échappé à la CGH array (chr2:168598785-168668465). Enfin nous avons retrouvé également une mutation hétérozygote responsable du syndrome de Rett chez cette patiente, *MECP2* : c.622C>T, p.Gln208*.

2.2.2 Résultats individuels

Les résultats de 3 patients seront présentés et discutés ici:

1. Un enfant chez qui nous avons mis en évidence une nouvelle mutation de *MC4R*, non décrite dans la littérature
2. Un enfant chez qui nous avons retrouvé une mutation connue de *MC4R* mais aussi une mutation de *BRCA1* et *BRCA2*
3. Un enfant chez qui nous avons retrouvé une mutation de *PTEN*

2.2.2.1 Patient 1 : Obésité et trouble spécifique du langage oral : une nouvelle mutation de MC4R

La patiente est une petite fille de 7 ½ ans, 2^{ème} enfant d'un couple non apparenté.

La mère, caucasienne, mesure 173 cm, pesait 130 kg, soit un IMC de 43 kg/m² avant sa chirurgie bariatrique (ByPass). Le père, d'origine algérienne, mesure 180 cm, pèse 66 kg, soit un IMC de 20 kg/m². La sœur de 13 ans mesure 150 cm, pèse 63 kg, soit un IMC de 28 kg/m² (obésité), elle a pris du poids à partir de l'âge de 8 ans. Elle n'a pas d'antécédents particuliers et une scolarité normale.

L'enfant est née à l'issue d'une grossesse normale, par césarienne programmée pour macrosomie fœtale. Au terme de 39 SA, le poids de naissance était de 4070 g (97^{ème} percentile), la taille de naissance de 52 cm (94^{ème} percentile). Il n'y a pas eu de difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine, le développement psychomoteur était initialement considéré comme normal mais la marche était acquise à 18 mois. Il y a eu un retard d'acquisition de la propreté et le langage s'est développé tardivement. Elle a été scolarisée à 3 ans ½ et a redoublé la grande section de maternelle. Elle présente maintenant un trouble spécifique du langage oral expressif, avec un trouble des praxies linguales, un trouble d'articulation et un trouble phonologique important qui gêne l'intelligibilité de son discours. L'enfant a d'ailleurs une grande conscience de ses troubles. Les compétences cognitives sont dans la norme faible (QI verbal à 76, QI de performance à 80).

A 7 ans ½, elle mesurait 126.5 cm, pèse 43 kg, soit un IMC à 27 kg/m² (obésité), avec un rebond d'adiposité à l'âge de 4 ans. Les parents décrivaient une hyperphagie prandiale et de nombreux grignotages, sans compulsions alimentaires. L'examen général, notamment neurologique était normal, sans anomalie cutanée. L'EEG réalisé était normal. Elle était adressée au Centre de Génétique Chromosomique dans le cadre de son retard de langage.

Nous avons retrouvé chez elle une délétion hétérozygote dans le gène *MC4R* entraînant un codon STOP : (NM_005912.2 (*MC4R*): c.202del, p.Ala68Glnfs*2). Cette mutation n'a à notre connaissance encore jamais été identifiée. Cette mutation est survenue de novo, elle n'a pas été retrouvée chez les parents notamment chez la mère, pourtant obèse. La sœur n'a pas été testée.

Plus de 160 mutations de *MC4R* ont été décrites, touchant la totalité de la protéine (216) (Figure 12). Cette nouvelle mutation entraîne une protéine MC4R tronquée à partir du

70^{ème} acide aminé (sur un total de 332), au niveau du premier domaine transmembranaire, et est donc fortement délétère.

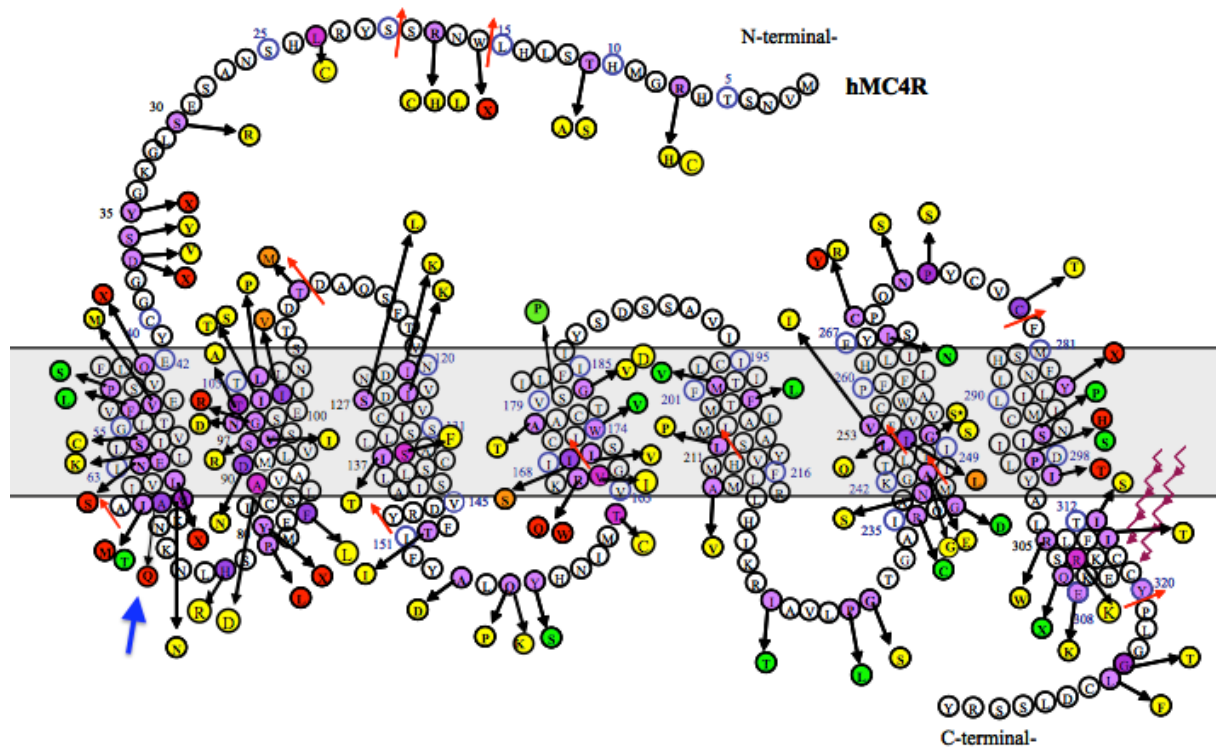


Figure 12 : Mutations connues de MC4R (adultes et enfants obèses).

Adapté de H.Huvenne (216). Les couleurs correspondent à l'effet fonctionnel. En rouge, absence de protéine ou rétention intra-cellulaire complète du récepteur. En orange, polymorphismes. En jaune, effet fonctionnel démontré. En vert, absence d'effet fonctionnel ou non démontré. Flèche rouge, décalage du cadre de lecture. La flèche bleue indique la nouvelle mutation A68Qfs*2.

La mutation *MC4R* explique l'obésité de notre patiente mais pas de prime abord son trouble du langage qui n'est pas habituellement rapporté. Toutefois, il est intéressant de noter que dans les modèles murins, *MC4R* est également exprimé dans la langue, les muscles faciaux et muscles de la mâchoire (217), des organes certes impliqués dans les comportements alimentaires mais aussi essentiels à une articulation normale. Or pour notre patiente, son trouble du langage est surtout un trouble des praxies linguales et un trouble d'articulation. A

notre connaissance, si le comportement alimentaire des patients mutés pour *MC4R* a beaucoup été étudié, leur expression orale n'a pas été étudiée systématiquement. Cela pourrait être une piste de recherche extrêmement intéressante et il faudrait peut-être proposer un bilan orthophonique poussé à ces patients.

2.2.2.2 Patient 2 : Mutation de MC4R et mutations de BRCA1 et BRCA2

La patiente est une petite fille de 4 ½ ans, 2^{ème} enfant d'un couple non apparenté, d'origine caucasienne, en bonne santé. La mère mesure 156 cm, pèse 68 kg, soit un IMC de 28 kg/m². Le père mesure 176 cm, pèse 90 kg, soit un IMC de 29 kg/m². La sœur de 10 ans a une croissance normale.

Elle est née à l'issue d'une grossesse normale, à terme, par voie basse, extraction instrumentale à cause d'une macrosomie fœtale. Au terme de 41 SA +3 jours, le poids de naissance était de 4505g (99^{ème} percentile), la taille de naissance de 54 cm (98^{ème} percentile). Elle n'a pas présenté d'hypotonie néonatale, le développement psychomoteur était initialement normal (tenue assise vers 7 mois, marche à 14 mois), mais elle a présenté un retard de langage puis des troubles du comportement et une instabilité psychomotrice pour laquelle elle est traitée par Sertraline. L'IRM cérébrale réalisée dans ce cadre est normale. A l'âge de 2 ans, elle a bénéficié d'explorations endocriniennes en raison d'une gynécomastie bilatérale, bilan revenu normal. Elle présente une avance staturo-pondérale (Figure 13) avec un rebond d'adiposité à 3 ans. A 4 ans ½, elle mesurait 114 cm (+2,5 DS), pesait 27 kg, soit un IMC à 21,5 kg/m² (obésité). Les parents décrivaient de nombreux grignotages et des compulsions alimentaires. A l'examen, il existait quelques traits dysmorphiques discrets : synophys et hypertrichose.

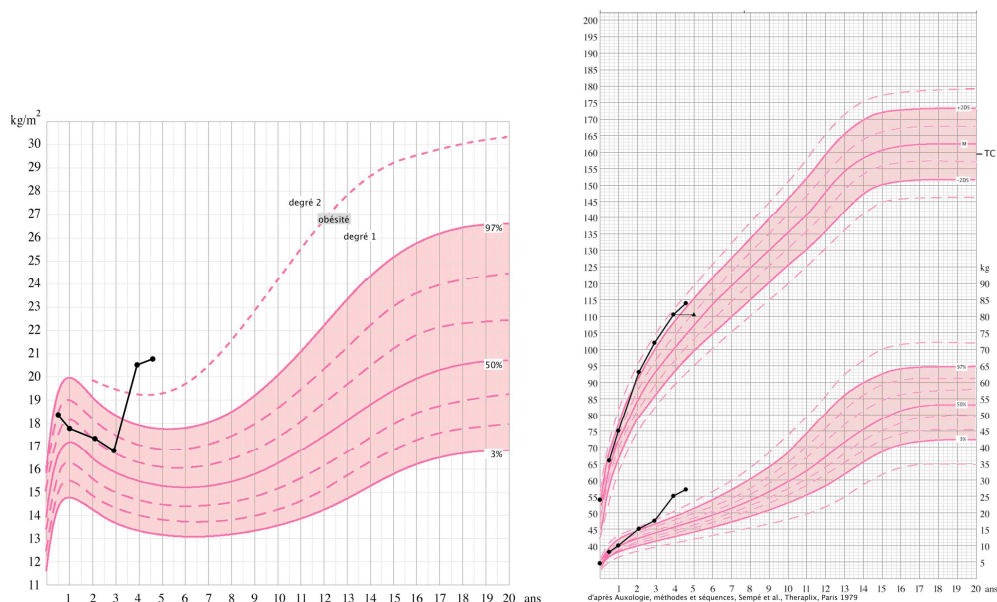


Figure 13: Courbes de croissance de la patiente 2 (BMI et croissance staturo-pondérale).

Les analyses génétiques ont retrouvé plusieurs mutations ponctuelles, mais pas de CNV significatifs:

- Une mutation très rare hétérozygote (fréquence inférieure à 0.0001 dans la population générale) de *MC4R* : c.52C>T, p.Arg18Cys, déjà décrite dans la littérature comme pathogène (218)
- 2 mutations très rares hétérozygotes (fréquence inférieure à 0.0001 dans la population générale) mais de signification incertaine : l'une dans *BRCA1* et l'autre dans *BRCA2* :
 - o pour *BRCA1*: c.4417A>G, p.Ile1473Val : 1 cas "uncertain significance" est rapporté dans ClinVar et 2 programmes in silico sur 5 annoncent la mutation délétère (alors que les autres disent qu'elle ne l'est pas).
 - o Pour *BRCA2*: c.179A>G, p.Asn60Ser : 2 cas "likely benign" et 2 cas "conflicting interpretations of pathogenicity" rapportés dans ClinVar et 2 programmes in silico sur 5 annoncent la mutation délétère (alors que les autres disent qu'elle ne l'est pas).

La mutation de *MC4R*, si elle n'explique pas l'ensemble du phénotype, explique au moins l'obésité et son comportement alimentaire. Dans l'étude de Vaisse (218), elle était retrouvée chez un patient présentant un obésité morbide. Cette mutation modifie la séquence d'acides aminés dans la partie N-terminal extra-cellulaire du récepteur MC4R. D'après les études fonctionnelles réalisées par Vaisse en 2000, elle n'avait pas d'impact majeur sur l'activité du récepteur ni sur son affinité de liaison avec son ligand α -MSH. Les auteurs suggéraient que cette région soit pourtant indispensable à une autre propriété de MC4R qui restait à étudier. Srinivasan (219) a ensuite montré que les mutations dans le domaine N-terminal entraînent une diminution significative de l'activité constitutive du récepteur mais n'ont pas d'effet sur la réponse à l' α -MSH, sur la liaison d'AGRP ou sur l'expression à la surface cellulaire.

Les mutations de *BRCA1* et de *BRCA2* sont d'interprétation difficile ici mais peuvent avoir des conséquences majeures en terme de prise en charge de l'enfant et de sa famille si elles s'avèrent être pathogènes. Une mutation délétère dans le gène *BRCA1* entraîne un risque de cancer du sein avant 70 ans de 51 à 75 % et de l'ovaire de 22 à 51 % alors qu'ils sont de 10 et 1 % dans la population générale. Dans certaines familles, quand certains critères de l'anamnèse font suspecter une forme héréditaire, on propose à la patiente un conseil oncogénétique spécialisé (220). Les personnes asymptomatiques atteintes d'une mutation de

BRCA1 ou *BRCA2* se voient proposer une prise en charge spécifique coordonnée, protocolisée et multidisciplinaire. Le suivi clinique mammaire doit être biannuel dès l'âge de 20 ans et le suivi radiologique mammaire débute dès l'âge de 30 ans avec mammographie, échographie mammaire et IRM tous les ans. Une chirurgie prophylactique (mastectomie préventive) est discutée au cas par cas. Pour le risque ovarien, une échographie pelvienne est réalisée annuellement à partir de l'âge de 35 ans et l'annexectomie prophylactique est recommandée à partir de 40 ans après validation pluridisciplinaire (220). Dans cette famille, on ne connaît pas d'antécédents de cancer du sein ou de l'ovaire. Nous avons prévu de nous rapprocher de nos collègues oncogénéticiens pour nous aider dans l'interprétation de ce résultat.

2.2.2.3 Patient 3 : mutation PTEN et délétion 16p11.2

Le patient est un garçon de 6 ans, 2^{ème} enfant d'un couple non apparenté.

Son père mesure 192 cm, pèse 137 kg (BMI à 37 kg/m²), est suivi pour une hypertension artérielle et une hernie ombilicale et inguinale opérées, sans complication. Du côté paternel, le patient a un demi-frère adulte de 195 cm, sans antécédents, une demi-soeur de 175 cm, en bonne santé également.

Sa mère mesure 162 cm, pesait 160 kg (BMI à 61 kg/m²) avant une chirurgie bariatrique par By Pass. Elle a pour antécédents un goitre multinodulaire avec micro-carcinome papillaire thyroïdien de 3 mm à expression vésiculaire, nécessitant une thyroïdectomie à l'âge de 26 ans et un fibrome utérin de 7 cm. Par ailleurs elle est porteuse à l'état hétérozygote d'une délétion du gène *NEMO* emportant les exons 4 à 10 (Xq28) responsable d'incontinentia pigmenti (conseil génétique fait suite au diagnostic d'incontinentia pigmenti chez sa propre sœur). Enfin en janvier 2017 elle a présenté un œdème papillaire sur hypertension intracrânienne nécessitant une ventriculo-citernostomie en urgence. L'IRM cérébrale montrait une hyperplasie vermienne typique de la maladie de Lhermitte-Duclos.

Sa grande sœur est en bonne santé, mais avec une obésité à partir de l'âge de 6 ans. Elle n'est pas porteuse de la délétion du gène *NEMO*.

L'enfant est né à l'issue d'une grossesse normale (pas de diabète gestationnel, bilan thyroïdien équilibré), accouchement spontané au terme de 35 semaines d'aménorrhée + 5 jours (99^{ème} percentile), par voie basse, présentation céphalique. L'enfant était macrosome : poids de naissance 3 kg 615 (99^{ème} percentile), taille de naissance 54 cm (99^{ème} percentile), périmètre crânien à la naissance 34 cm (82^{ème} percentile). Il a présenté une anoxie périnatale (Apgar à 4 à 1 et 3 minutes, nécessitant une ventilation au masque pendant 5 minutes) sur hyperthermie maternelle et anomalies du rythme cardiaque fœtal en fin de travail, sans convulsions néonatales, avec récupération progressive. Le bilan infectieux était négatif. L'échographie trans-fontanelle était normale, potentiels évoqués auditifs normaux. Le développement psychomoteur était par la suite normal avec une marche à 17 mois, un développement du langage normal. A l'âge de 8 mois, en raison d'une augmentation régulière du périmètre crânien vers +4 DS, il a bénéficié d'un scanner cérébral qui était normal.

A l'âge de 3 ans et 2 mois, il mesurait 110 cm (+4 DS), pesait 23,6 kg soit un IMC à 19,4 kg/m² (> +3DS), le PC était à 57,5 cm (+4DS). Il n'existait pas de tâches cutanées

notées à l'époque, pas de macroglossie, pas d'asymétrie corporelle. L'examen somatique général était normal, la verge était mesurée à 5 cm avec ces testicules infantiles de 3 ml. La tension artérielle était normale à 10/7 cmHg. Le bilan hormonal réalisé dans le cadre de son avance staturale était normal : gonadotrophines et testostérone prépubère, androgènes surrénaliens et 17 hydroxy-progestérone normaux, bilan thyroïdien normal (TSH à 2.21 mUI/L ; FT4 à 10.5 ng/L). Le bilan lipidique était normal (cholestérol total 1.59 g/L ; triglycérides 0.40 g/L). La glycémie à jeun était à 0.63 g/L avec une insulïnémie en regard basse à 0.81 mUI/L, hémoglobine glyquée à 5.3%. Les résultats de l'HGPO sont les suivants :

| T | Glycémie (g/L) | insulïnémie (mUI/L) |
|----------|-----------------------|----------------------------|
| T0 | 0,6 | 0,1 |
| T60 | 0,99 | 6 |
| T90 | 1,08 | 7,5 |
| T120 | 1,07 | 7,8 |
| T180 | 0,75 | 1,1 |
| T240 | 0,54 | 0,5 |

L'IGF1 était à 38 ng/ml (normes 25-146), l'IGF-BP3 était à 2 mg/L (normes 0,70-5,20).

Devant la normalité du bilan initial, une surveillance simple alors était proposée.

En janvier 2016 (à l'âge de 5 ans 4 mois), il s'est présenté aux urgences pédiatriques pour un tableau de douleur abdominale aigüe sans fièvre. L'échographie abdominale montrait une masse abdominale hyperéchogène sus vésicale de 74x58x80 mm, avec en son centre une partie plus hypoéchogène. Le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien retrouvait la formation graisseuse mal délimitée, mesurée à 140x45x123 mm au sein du mésentère avec un aspect de torsion de la masse du mésentère et au niveau cervical une formation graisseuse de 40x25x52 mm. Il n'y avait pas de masse thoracique. L'IRM abdomino-pelvienne montrait un aspect de lipomatose diffuse concernant le mésentère et le mésocolon droit et transverse et par ailleurs une intégrité du foie, de la rate, des surrénales, du pancréas et des reins. La biopsie de la masse correspondait à du tissu adipeux non spécifique, sans critère de malignité. L'examen anathomopathologique de la pièce après exérèse chirurgicale retrouvait du tissu adipeux constitué d'adipocytes de grande taille associés à quelques cellules géantes résorptives et des histiocytes, parcouru de cloisons fibreuses, avec remaniements nécrotiques et hémorragiques mais sans cellules suspectes ni de contingent myxoïde. Les suites opératoires étaient simples. Actuellement il va bien, l'IRM de contrôle à 9 mois de la chirurgie montre une discrète majoration du lipome cervical gauche sans caractère d'atypie et une prolifération graisseuse persistante de l'abdomen.

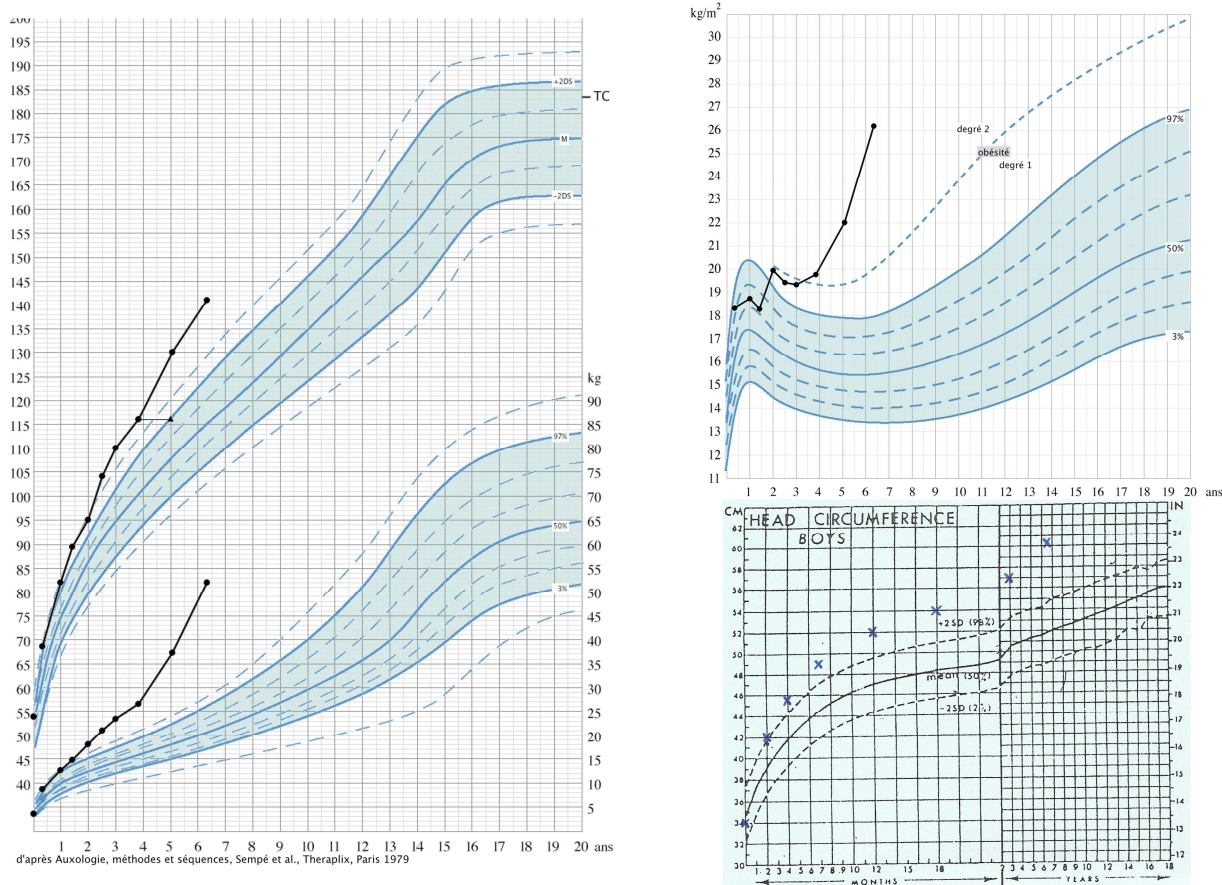


Figure 14 : Courbes de croissance du patient 3 (croissance staturo-pondérale, BMI et périmètre crânien).

Analyses génétiques :

Nous avons retrouvé chez notre patient une mutation pathogène du gène *PTEN* située dans l'exon 5 : c.388C>T soit R130X, introduisant un codon stop et aboutissant à une protéine tronquée.

Par ailleurs, nous avons retrouvé une délétion en 16p11.2 de 587 kB environ (chr16:29612182-30199443).

Les analyses chez les parents sont en cours.

Discussion :

Le gène *PTEN* (*Phosphatase and Tensin homolog*) connu aussi sous le nom *MMAC1* (*mutated in multiple advanced cancers 1*) est un gène suppresseur de tumeurs, codant pour une phosphatase lipidique de 403 acides aminés, PTEN. Il est constitué de 9 exons et est situé sur le chromosome 10 en 10q23. PTEN est un inhibiteur de la voie phosphatidylinositol-3-

kinase (PI3K)-Akt- mammalian target of rapamycin (mTOR) qui joue un rôle majeur dans la croissance cellulaire. La perte de fonction de PTEN active ainsi la croissance, la migration, la prolifération et la survie cellulaire (221). Les mutations somatiques de *PTEN* sont bien connues et fréquentes dans certains cancers : on les retrouve dans 30 à 40% des glioblastomes, dans 50% des cancers de l'endomètre, dans les mélanomes, les cancers de la prostate, et aussi, de façon moins fréquente, dans d'autres localisations : vessie, poumons, ovaires, colon, lymphomes.... (222). Les mutations germinales de *PTEN* sont rares et associées à plusieurs syndromes de prédisposition aux cancers regroupés sous le terme de syndromes tumoraux hamartomateux liés à *PTEN* (PTHS pour *PTEN hamartoma tumor syndromes*), ce qui englobe le syndrome de Cowden (CS), la maladie de Lhermitte-Duclos, le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) et le syndrome de Protée (Tableau 11).

| Syndromes | Prévalence de mutation de <i>PTEN</i> | Manifestations cliniques principales | Risque tumoral |
|---|---------------------------------------|---|---------------------------|
| Syndrome de Cowden (CS) | 80 % | Trichilemmomes, papillomatose cutanéomuqueuse, macrocéphalie | Sein, thyroïde, endomètre |
| Maladie de Lhermitte-Duclos | 83 % | Ataxie, épilepsie, élargissement du cervelet, hypertension intracrânienne | Non démontré |
| Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) | 60 % | Macrocéphalie, retard mental, hamartomes, hémangiomes, lipomes, macules pigmentées du pénis | Non démontré |
| Syndrome de Protée | ? | nævi cérébriformes de tissu conjonctif, croissance excessive asymétrique | Non démontré |

Tableau 11: Syndromes tumoraux hamartomateux liés à *PTEN* (d'après (221))

Le syndrome de Cowden a été décrit pour la première fois en 1963 chez une femme de 20 ans présentant des hamartomes multiples, une fibrokystose mammaire avec transformation maligne précoce, un goitre multinodulaire, des lésions muqueuses papillomateuses et une histoire familiale de formes a minima (223). Il associe, notamment, des atteintes cutanéomuqueuses pathognomoniques, des lésions tumorales hamartomateuses bénignes diverses (lipomes, névromes, polypes digestifs, fibromes...), à un risque néoplasique

augmenté au plan mammaire, thyroïdien et génito-urinaire qui en fait toute la gravité. Les patients atteints du CS ont un risque de 50% de développer un cancer du sein pour les femmes, avec un âge moyen au diagnostic de 36 à 46 ans. Le risque de cancer thyroïdien est de 10% (tous sexes confondus), celui du cancer de l'endomètre de 5 à 10% (221). Le SC, de transmission autosomique dominante, présente une pénétrance liée à l'âge, très élevée après 20 ans (80%). Il est associé aux mutations perte de fonction constitutionnelles du gène *PTEN*, retrouvées chez 80% des patients atteints. La prévalence est estimée à 1/200 000 mais est vraisemblablement sous-estimée du fait de la variabilité d'expression phénotypique et de la non-spécificité des signes cliniques, notamment dermatologiques, rendant le diagnostic difficile. Des critères diagnostiques ont été proposés en 2010 par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (224) et révisés en 2011 par Tan (225). Ils sont présentés dans le tableau 12. Selon ces critères, la mère de notre patient a un CS, même si nous n'en avons pas encore la confirmation génétique.

| |
|--|
| Critères pathognomoniques |
| <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Lhermitte-Duclos - Lésions cutanéomuqueuses : trichilemmomes faciaux (> 2 prouvés par biopsie), kératose acrale, papules papillomateuses - Lésions muqueuses - Troubles du spectre autistique et macrocéphalie |
| Critères majeurs |
| <ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein - Cancer thyroïdien (non médullaire) - Macrocéphalie (> 97^{ème} percentile) - Cancer de l'endomètre - Lésions cutanéomuqueuses : trichilemmomes (1 prouvé par biopsie), kératose palmo-plantaire multiple, papules faciales multiples, pigmentation maculaire du gland. - Hamartomes gastro-intestinaux ou ganglioneuromes multiples |
| Critères mineurs |
| <ul style="list-style-type: none"> - Autres atteintes thyroïdiennes (goitre multi nodulaire, adénomes) - Retard mental (QI < 75) - Hamartome gastro-intestinal ou ganglioneurome unique - Maladie fibrokystique du sein - Lipomes - Fibromes - Tumeurs génito-urinaires (notamment carcinome rénal à cellules claires) - Malformations génito-urinaires - Fibromes utérins - Troubles du spectre autistique |
| <p><i>Le diagnostic de CS est porté sur la présence de (NNCN) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lésions cutanéomuqueuses pathognomoniques seules si elles associent : <ul style="list-style-type: none"> => soit six papules faciales dont au moins trois trichilemmomes, => soit une papillomatose gingivale et une kératose acrale => soit > 6 lésions de kératose palmo-plantaire <ul style="list-style-type: none"> - 2 critères majeurs dont la macrocéphalie - 1 critère majeur et 3 critères mineurs - 4 critères mineurs |
| <p><i>En cas d'histoire familiale de CS, le diagnostic est porté sur la présence de :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 critère pathognomonique - 1 critère majeur - 2 critères mineurs - antécédents de BRRS |

Tableau 12 : Critères diagnostiques du CS

Décrit pour la première fois en 1971 comme l'association d'une lipomatose, une angiomatose et une macrocéphalie (226), le BRRS était également connu sous d'autres noms : le syndrome de Bannayan-Zonana, le syndrome de Ruvalcaba-Mhyre et le syndrome de Riley-Smith. Le BRRS se caractérise par une macrocéphalie, des hamartomes bénins, des macules pigmentées du gland, des lipomes, des hémangiomes et un autisme ou un retard de développement. D'autres caractéristiques phénotypiques peuvent être associées telles qu'une thyroïdite de Hashimoto, un palais ogival, une croissance excessive d'apparition prénatale ou postnatale, une macrosomie, une hypotonie, une hyperlaxité ligamentaire, des fentes palpébrales inclinées vers le bas, des bosses frontales proéminentes, des hypoglycémies, des convulsions et des taches cutanées café-au-lait (221). La plupart des patients BRRS ont des antécédents familiaux similaires et la transmission est autosomique dominante. Cependant, il existe des cas sporadiques. Les mutations germinales de *PTEN* sont retrouvées chez 60% des patients atteints de BRRS. Contrairement au CS, il n'existe pas de critères internationaux validés pour le diagnostic de BRRS. Mais l'équipe de Tan (225) a défini des critères sur lesquels il faut rechercher les mutations de *PTEN* dans la population pédiatrique (Tableau 13).

| Signes cliniques | Prévalence dans la cohorte pédiatrique <i>PTEN</i> - de Tan (225) |
|---|---|
| 1. Macrocéphalie (> 2DS) | 100 % |
| 2. Associée à au moins un des 4 éléments suivants : | |
| 2.1. Autisme ou retard de développement | 82 % |
| 2.2. Atteinte dermatologique : lipomes, trichilemmomes, papillomes intra-buccaux, macules pigmentées du pénis | 60 % |
| 2.3. Atteinte vasculaire : malformations artério-veineuses, hémangiomes | 29 % |
| 2.4. Polypes gastro-intestinaux | 14 % |
| Par ailleurs, la survenue de cancer thyroïdien ou de cancer des cellules germinales (testiculaire ou dysgerminome) à un âge pédiatrique doit faire discuter l'indication de séquençage de <i>PTEN</i> . | |

Tableau 13 : Critères pédiatriques de séquençage de *PTEN*.

Il existe de nombreuses similitudes entre le CS d'apparition plutôt à l'âge adulte et le BRRS, d'âge pédiatrique (macrocéphalie, hamartomes, lésions cutanées, pathologies thyroïdiennes), et le BRRS est souvent considéré comme une variante phénotypique du CS sous sa forme pédiatrique. En 1997, l'équipe de Eng (227) avait mis en évidence dans 11 familles certaines mutations de *PTEN*, dont notamment la mutation R130X, correspondant phénotypiquement au sein de la même famille, à des CS ou des BRRS. Plus de 100 mutations ont été décrites, situées tout au long du gène sauf dans l'exon 9, plus de 60 % des mutations à l'origine d'un CS sont situées dans les exons 5, 7 et 8, dont 38 % dans le seul exon 5, qui ne représente que 20 % de la séquence codante (228).

Les 4 sujets de notre famille sont obèses, surtout la mère (BMI à 61 kg/m²). On a vu dans la première partie qu'une délétion 16p11.2 multiplie par 43 le risque d'obésité sévère et était retrouvée chez 0,7% des adultes obèses (obésité morbide) de la cohorte de Walters (148). Dans l'étude de Bochukova (149), les patients porteurs de cette délétion présentaient une obésité sévère associée ou non à un retard mental ou une schizophrénie. Tous présentaient une insulino-résistance majeure. Cette délétion explique l'obésité de notre patient. Les analyses chez les parents obèses eux aussi sont en cours. Dans une étude récente de 15 patients CS par l'équipe de Gloyn (229), porteurs de mutations de *PTEN*, les BMI des sujets atteints sont significativement plus élevés que ceux des témoins (médiane à 32, extrêmes de 23 à 42 kg/m²) et surtout leur sensibilité à l'insuline est accrue. Cela s'explique par l'hyper-activation de la voie PI3K-Akt, impliquée dans la voie de signalisation de l'insuline (229). On retrouve cette hypersensibilité à l'insuline chez notre patient, comme en témoignent les résultats de son HGPO. On peut la suspecter aussi chez la mère qui malgré son obésité morbide, n'a jamais présenté de troubles de la tolérance glucidique, pas même un diabète gestationnel. Par ailleurs, si on retrouve chez elle également la délétion 16p11.2, cela expliquerait son obésité morbide, bien plus sévère que chez les patients mutés *PTEN* de la série de Gloyn.

Chez notre patient, le diagnostic de BRRS n'avait pas été suspecté cliniquement, malgré l'association macrocéphalie + lipomatose, sans doute car son développement psychomoteur est complètement normal, contrairement à 80 % des cas de BRRS. L'enfant et sa mère présentaient également une atteinte cutanéomuqueuse discrète, mais d'allure tellement banale qu'elle était passée inaperçue. Il a notamment 3 macules pigmentées péniennes de 1 à 2 mm chacune mais qui n'avaient pas été repérées. Nous n'avions donc pas pensé à séquencer spécifiquement *PTEN*. C'est notre approche globale de NGS qui a permis

de faire le diagnostic. Il en est de même chez sa mère, qui a été suivie par plusieurs spécialistes différents, mais à qui aucune analyse génétique (autre que l'incontinentia pigmenti) n'avait été proposée. Rétrospectivement, il existait plusieurs signes cliniques chez elle évocateurs d'un CS, notamment le carcinome thyroïdien à l'âge de 26 ans. C'est surtout sa maladie de Lhermitte-Duclos qui aurait du faire évoquer le diagnostic. L'IRM a été faite alors que les analyses génétiques étaient déjà en cours chez son fils, mais le neurochirurgien qui l'a prise en charge (et qui ignorait l'histoire de son fils), ne lui a pas proposé de recherches génétiques, alors que le dossier avait bien été présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Si la maladie de Lhermitte-Duclos est un critère pathognomonique sur CS, elle reste une maladie rare, extrêmement méconnue des cliniciens. Sur le site orphanet (www.orpha.net), portail de référence des maladies rares, la description est laconique et le gène *PTEN* est simplement évoqué : « L'étiologie n'est pas claire ; des mutations germinales dans le gène suppresseur de tumeurs *PTEN* ont été identifiées chez certains patients ». Pourtant le diagnostic de CS a d'importantes répercussions en terme de prise en charge, de par le risque cancéreux. Dans une étude prospective parue en 2012 (230), portant sur 295 patients porteurs de mutation de *PTEN* (CS et BRRS confondus), le risque cumulatif avec l'âge de cancer du sein était de 85%, de 35% pour la thyroïde, 28% pour l'endomètre, 9% pour le colon, 33% pour le rein, et 6% pour le mélanome. Des recommandations de suivi régulier ont été proposées par l'équipe de Tan (230) et vont pouvoir être appliquées à nos patients (Tableau 14).

| | Enfant < 18 ans | Homme adulte | Femme adulte |
|---|--|--|---|
| Bilan initial | Anamnèse et examen clinique complet Echographie thyroïdienne Examen dermatologique Examen neurologique et tests neuropsychologiques | Anamnèse et examen clinique complet Echographie thyroïdienne Examen dermatologique | Anamnèse et examen clinique complet Echographie thyroïdienne Examen dermatologique |
| Surveillance du risque cancéreux | | | |
| <i>Dès le diagnostic</i> | Examen cutané annuel Echographie thyroïdienne annuelle | Examen cutané annuel Echographie thyroïdienne annuelle | Examen cutané annuel Echographie thyroïdienne annuelle |
| <i>A partir de 30 ans*</i> | Cf recommandations adultes | | Mammographie annuelle Biopsie endométriale annuelle ou échographie trans-vaginale annuelle |
| <i>A partir de 40 ans*</i> | Cf recommandations adultes | Coloscopie biannuelle Echographie ou IRM rénale biannuelle | Coloscopie biannuelle Echographie ou IRM rénale biannuelle |
| <i>Chirurgie prophylactique</i> | Non | Non | Discussion au cas par cas d'une mastectomie/hystérectomie. |

** la surveillance débute 5 ans avant l'âge le plus précoce de survenue de cancer dans la famille mais ne doit pas commencer après l'âge recommandé.*

Tableau 14: Recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation de PTEN (d'après (230)).

Ce cas clinique illustre l'utilité de notre nouvelle technique de séquençage pour l'émergence d'une médecine personnalisée. En une seule manipulation, nous avons pu faire le diagnostic d'une maladie rare chez un enfant (et chez sa mère indirectement), maladie à laquelle nous n'aurions pas forcément pensé sur les seuls critères cliniques définis pour le séquençage du gène concerné. Et ce diagnostic aura d'importantes conséquences sur la prise en charge de la famille pour essayer d'éviter certains cancers précoces.

2.3 Discussion : apport du protocole StarSeq pour le diagnostic génétique des obésités syndromiques

Les premiers résultats de cette étude présentés ici montrent d'abord la faisabilité de notre nouveau protocole NGS, grâce auquel nous pouvons en une seule manipulation identifier à la fois des CNV pathogènes et des mutations causales. Dans la cohorte des patients témoins CNV, nous avons retrouvé tous les CNV détectés par la CGH Array, et des CNV de plus petite taille, qui échappent à la CGH Array classique. Nous avons également détecté des mutations ponctuelles avec la même précision que le séquençage d'exome standard. Cette démarche unique et globale est une grande nouveauté dans la prise en charge des patients suspects de maladie génétique. On l'a vu dans les quelques exemples tirés des premiers résultats. Très souvent, en clinique, le diagnostic génétique est long, parfois en plusieurs étapes. Mais notre protocole permet d'aller beaucoup plus vite. Pour une des patientes de la cohorte témoin CNV par exemple, les analyses génétiques avaient été faites en 2 temps : devant des troubles du comportement à type de trouble envahissant du développement, elle avait d'abord bénéficié d'une CGH-array, qui avait retrouvé une délétion 15q21.3 et une duplication 17p13.3 (héritées du père) de significativité incertaine et d'une recherche d'un X-fragile, revenue négative. L'analyse moléculaire du gène *MECP2*, permettant le diagnostic de syndrome de Rett, avait été faite secondairement. Avec notre nouveau protocole, la mutation et les CNV ont été retrouvés en un seul temps et de façon tout aussi fiable. Si on imagine dans l'avenir l'utiliser de façon aussi routinière que les puces, le diagnostic pourrait être beaucoup plus rapide, mais aussi sans doute plus précis. Ce protocole a permis de faire un diagnostic complet pour notre patient 3 : nous avons retrouvé une mutation *PTEN*, gène que nous n'avions pas pensé à séquencer de façon classique sur les seuls éléments cliniques, et nous avons aussi retrouvé la délétion 16p11.2 qui explique son obésité. Mais dans une démarche diagnostique classique, si on avait séquencé le gène *PTEN* et retrouvé la mutation qui explique une grande partie du phénotype, nous n'aurions certainement pas demandé une puce ensuite à la recherche d'un éventuel CNV supplémentaire. A l'inverse, si nous avions commencé par la puce et mis en évidence la délétion 16p11.2, serions-nous allés plus loin ? Cela dépend sans doute de l'expérience du clinicien. Ou le diagnostic aurait été plus tardif, quand d'autres symptômes, voire un cancer, seraient apparus chez l'enfant, ou chez sa mère et nous auraient finalement amenés à séquencer *PTEN*... Cette rapidité et cette précision de diagnostic sont des éléments importants dans la prise en charge des familles : diminuer l'attente des résultats peut diminuer aussi

l'angoisse liée à ce délai, et trouver, et nommer, l'explication du phénotype permet de lever les doutes subsidiaires et de proposer le plus vite possible une prise en charge personnalisée. Cette démarche globale paraît d'autant plus importante que plusieurs de nos patients (le patient 3 mais aussi d'autres patients de la cohorte, dont les résultats encore en cours d'analyse n'ont pas été montrés ici) n'ont pas un phénotype simplement expliqué par une seule et unique anomalie génétique. Leur pathologie syndromique est oligofactorielle : certains CNV de grande taille, qui seraient identifiés par la CGH-array expliquent parfois une partie des symptômes, mais la StarSeq retrouve des CNV plus petits et des mutations ponctuelles qui complètent le phénotype. Ces enfants semblent avoir plusieurs étiologies génétiques en même temps, qui ensemble expliquent le tableau clinique.

Evidemment ce genre de technologie génère quantité d'informations, qu'il faut bien analyser et trier avant de les communiquer aux familles : il n'est pas question d'ajouter un autre stress en révélant au patient des « incidentalomes » anxiogènes. Pour notre patiente 1, les mutations de *BRCA1* et *BRCA2* retrouvées sont de significativité incertaine. Nous n'en parlerons à la famille qu'après discussion avec les onco-généticiens, pour avoir une conduite claire à proposer si nécessaire. Si les mutations s'avèrent pathogènes et donc à haut-risque de cancer du sein, un conseil génétique poussé et spécialisé sera nécessaire pour prendre en charge cette famille et éviter si possible un cancer précoce.

En revanche, toutes ces mutations retrouvées dans notre étude et qui modifient profondément la prise en charge de l'enfant concerné devront pour l'instant, conformément à la loi, être confirmées par des méthodes de référence : en effet, il est précisé dans l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales (231) qu' « *un examen ayant été réalisé dans le cadre de la recherche doit être validé par un laboratoire autorisé et un praticien agréé pour être rendu au prescripteur, dans la mesure du possible sur nouveau prélèvement* ». Mais on peut imaginer que dans l'avenir notre protocole puisse être utilisé en pratique clinique courante afin de faciliter le diagnostic quand on suspecte chez un patient une maladie génétique.

DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Nous l'avons vu tout au long de ce travail de thèse, l'obésité infantile n'est pas seulement une maladie sociétale, c'est aussi, et avant tout, une maladie génétique pour laquelle l'environnement n'a qu'un rôle révélateur, et non causal à l'échelle individuelle. Si on considère que 13% de la population mondiale est obèse (232), et que 5% des obésités sont monogéniques ou syndromiques, c'est même la maladie génétique la plus fréquente au monde, avec une fréquence de 1/150, bien loin devant le 1/4000 de la mucoviscidose, maladie génétique référencée comme la plus fréquente dans les populations occidentales. Il faut donc rechercher les anomalies génétiques et en faire le diagnostic surtout quand la clinique ou l'histoire familiale plaident en faveur d'une origine génétique. A notre sens, il faut rechercher une forme monogénique d'obésité chez tout enfant présentant une obésité précoce (avant l'âge de 3 ans) avec hyperphagie, surtout si elle est associée à un retard de développement psychomoteur, et chez tout enfant obèse issu d'une famille consanguine.

L'utilisation des nouvelles technologies de séquençage a considérablement facilité le diagnostic génétique. En 1977, lorsque Sanger mis au point pour la première fois la technique du séquençage manuel (233), il fallait environ 5 jours, pour séquencer 800 bases. Aujourd'hui, avec les progrès en séquençage haut débit, il est possible de séquencer 1 giga base (Gb) en quelques heures, sachant que chez l'Homme, le génome nucléaire représente 3,2 Gb, auquel s'ajoutent 16 kb d'ADN mitochondrial. Jusqu'à ces dernières années, devant une suspicion clinique de maladie génétique, la méthode de diagnostic moléculaire la plus utilisée était le séquençage Sanger d'un ou de plusieurs gènes candidats, sélectionnés pour être potentiellement en cause dans la pathologie du patient, soit parce qu'ils avaient été préalablement décrits chez d'autres patients phénotypiquement semblables ou parce que les données physiopathologiques étaient compatibles avec leur implication. Avec le développement du NGS, la stratégie diagnostique peut actuellement être repensée. Il n'est plus nécessaire de se restreindre à quelques gènes candidats. Suivant la stratégie développée et selon les plates formes disponibles, il existe plusieurs types d'approches haut-débit correspondant à des échelles d'analyses différentes. Dans tous les cas, une vérification de la mutation identifiée par NGS est pratiquée par séquençage Sanger, qui reste la méthode de référence. Selon le contexte clinique, on peut en premier lieu s'intéresser à un groupe de gènes particuliers responsables d'une pathologie. C'est le NGS utilisant un « panel de gènes ». Le panel est constitué de gènes déjà décrits dans la littérature comme étant la cause

de la pathologie en question. Le séquençage d'exome (WES pour *Whole Exome Sequencing*) permet lui une approche sans a priori, en séquençant toutes les régions codantes du génome. Mais il génère un gros volume de données (20 000 à 50 000 variants nucléotidiques), plus difficiles à analyser et nécessitant l'utilisation de filtres successifs, informatiques puis familiaux afin de confirmer l'implication de l'un ou l'autre de ces variants. Les résultats sont néanmoins prometteurs en pratique clinique, les premières études pédiatriques montrant un taux de diagnostic génétique d'au moins 25% dans le champs des déficiences intellectuelles par exemple, alors que la grande majorité des patients restaient sans diagnostic moléculaire avec les approches classiques (234). Le séquençage du génome entier (WGS pour *Whole Genome Sequencing*) est pour l'instant limité au domaine de la recherche et n'est pas utilisé en diagnostic. Toute la difficulté des techniques globales (WES et WGS) est l'interprétation des variants. Si le variant est déjà décrit dans la littérature, touchant un gène connu pour être impliqué dans la pathologie l'interprétation est facile. Mais si le variant est inconnu, il faut estimer son caractère pathogène : les insertions, délétions et mutations non-sens sont en général considérées comme pathogènes, ainsi que les mutations touchant l'épissage. Les mutations iso-sémantiques, sans conséquence sur la séquence protidique sont considérées comme non-pathogènes. L'analyse des mutations faux-sens est plus difficile car l'effet peut être très variable. Il faut d'abord s'appuyer sur des logiciels informatiques de prédiction de pathogénicité qui rapportent la fréquence des variants dans la population générale. L'interprétation finale dépend ensuite de l'orientation clinique précise et de l'étude de la ségrégation familiale.

Quand une forme monogénique d'obésité est suspectée, la démarche classique, proposée en 2010 par notre équipe (235) mais encore utilisée dans la pratique clinique, est de discuter le phénotype précis pour essayer de prioriser le séquençage Sanger des gènes connus (Figure 15). Cette démarche est longue et coûteuse, surtout si les gènes initialement suspectés ne sont finalement pas en cause et qu'il faut séquencer successivement plusieurs gènes.

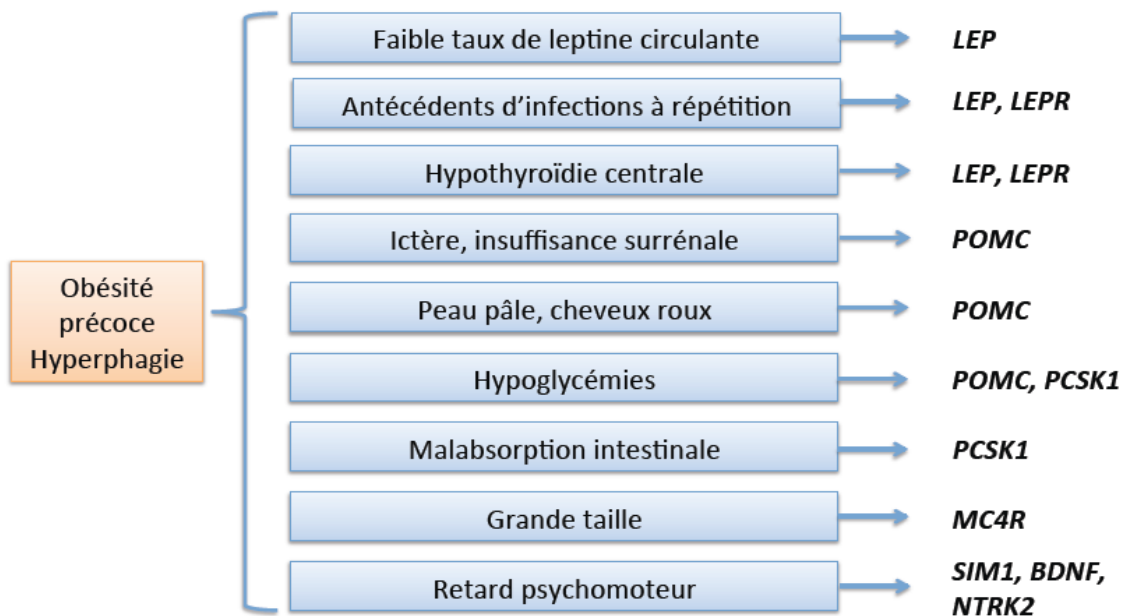


Figure 15 : Démarche proposée en 2010 pour prioriser le séquençage Sanger des gènes de l'obésité monogénique en fonction du phénotype (d'après (235)).

Néanmoins, cette méthode est en passe de devenir obsolète grâce à l'utilisation des nouvelles technologies de séquençage haut-débit qui permettent de séquencer en un minimum de temps un maximum de gènes connus pour un coût moindre. Notre équipe a ainsi mis au point en 2014 le séquençage d'un panel de 43 gènes du diabète et de l'obésité monogéniques basé sur un enrichissement par PCR dans des microgouttes lipidiques (Thunderstorm-RainDance) couplé au NGS (MiSeq-Illumina) (236). Cette technique pourrait être utilisée dans le domaine clinique car elle permet par une approche multigénique, de fournir un diagnostic moléculaire rapide, peu coûteux (200 euros environ) et qualitativement aussi bon que le séquençage Sanger. Notre nouveau protocole StarSeq va plus loin, permettant en une seule étape de rechercher les CNV et les mutations ponctuelles.

L'identification de la mutation ou de l'anomalie génétique en cause est une première étape scientifique. Elle est nécessaire à la prise en charge médicale de la maladie. Elle est surtout essentielle pour les familles : nommer la maladie, c'est l'identifier, se la représenter

pour mieux la combattre. Le diagnostic précis est souvent accueilli avec soulagement, même s'il s'agit d'une mauvaise nouvelle. Pour citer Arnold Munich lors de son audition en 2014 par le Comité Consultatif National d'Éthique, « nommer la maladie participe du projet thérapeutique ». Elle permet aussi d'entrevoir des perspectives thérapeutiques à court, moyen ou long terme. Une nouvelle médecine est en train d'émerger, issue des progrès de la génomique, permettant d'adapter la prise en charge aux caractéristiques génétiques du patient, appelée « médecine de précision » ou « médecine personnalisée ».

Le terme de « médecine personnalisée » est un concept récent tel qu'il est employé aujourd'hui. Certes la médecine a toujours été personnalisée dans le sens où le médecin soigne le patient dans une relation duelle personnelle, prenant en compte la subjectivité du patient et son caractère unique et adaptant au mieux le traitement et sa posologie en fonction de paramètres connus (poids, âge, antécédents...). Mais l'expression « médecine personnalisée » désigne depuis une quinzaine d'années une autre dimension de la médecine, plus scientifique (237,238). Elle vise à proposer le traitement le plus adapté au patient en se basant sur les caractéristiques moléculaires de sa maladie, dont la connaissance est rendue possible grâce à l'utilisation de nouvelles technologies dans les domaines de la génomique et de la protéomique. Son objectif est de donner le bon traitement, au bon moment, au bon sujet, en limitant au maximum les effets secondaires, à l'inverse de l'approche « One-size-fits-all » de la médecine curative universelle pratiquée habituellement. Plusieurs autres dénominations ou termes approchant sont également utilisés : « médecine sur mesure », « médecine génomique » basée principalement sur la personnalisation des traitements à partir de l'information génétique, « médecine stratifiée » dans laquelle les individus sont catégorisés selon certaines de leurs caractéristiques et les traitements sont ensuite ciblés selon ces éléments. Enfin, relevant le caractère ambigu du mot « personnalisée » (« personalized medicine»), certains auteurs, et notamment aux Etats-Unis le National Research Council, préfèrent utiliser le terme de « médecine de précision » (« precision medicine ») (239) pour désigner cette pratique.

En cancérologie, l'adaptation du traitement en fonction des caractéristiques moléculaires de la tumeur est maintenant une pratique courante. C'est pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) qu'a été développée pour la première fois une thérapie efficace à partir des données moléculaires des cellules cancéreuses. Jusque dans les années 1980, la LMC était une maladie incurable et mortelle. L'avènement des thérapies ciblées a bouleversé le traitement de la maladie et son pronostic, dont la survie à 5 ans n'était

que de 20%. Actuellement, grâce au développement de l'imatinib (GLIVEC™), mis au point en fonction de la connaissance de la physiologie et des données fondamentales de la biologie cellulaire, et qui cible spécifiquement la protéine BCR-ABL des cellules cancéreuses, responsable de la croissance et de la prolifération cellulaire anormale, on observe des rémissions de plus de 10 ans et la guérison de certains malades.

Les thérapies ciblées sont aussi une réalité dans certaines formes de diabète monogéniques : diabète néonatal et diabète MODY. Chez les enfants présentant un diabète néonatal par anomalie du canal K⁺-ATP de la cellule bêta-pancréatique, par mutations activatrices de *ABCC8* ou de *KCNJ11* qui maintiennent ce canal toujours ouvert, le traitement par sulfonyles a été essayé avec succès, permettant l'arrêt progressif de l'insuline, et un meilleur équilibre glycémique sous traitement oral que par insulinothérapie avec amélioration de l'hémoglobine glyquée chez la majorité des patients (240). Les sulfonyles sont des antagonistes des canaux K⁺-ATP : ils se fixent sur la sous-unité SUR1 et maintiennent le canal fermé. Le traitement médical est donc spécifiquement adapté à l'anomalie génétique retrouvée. La posologie en revanche est très variable d'un individu à l'autre, selon la mutation mais aussi pour une même mutation, à l'intérieur même d'une famille, sans que l'on puisse expliquer pourquoi. Il semble aussi que certaines mutations de *KCNJ11* à l'origine d'un diabète néonatal syndromique (associé à un retard mental et une épilepsie), répondent mal voire pas du tout au traitement par sulfonyles (240,241) contrairement aux mutations liées à un diabète transitoire. Les sulfonyles sont aussi spécifiquement efficaces dans certaines formes particulières de diabète MODY : les MODY 12 et 13 liés respectivement à une mutation de *ABCC8* et de *KCNJ11* (203,209). En 2011, lors de mon travail de Master 2 dans le laboratoire, nous avons identifié dans une famille MODY-X, encore non élucidée sur le plan génétique, un treizième gène en cause dans les diabètes MODY (« MODY 13 ») : *KCNJ11*, qui n'avait été décrit jusque là que dans des diabètes néonataux (203). La découverte de cette mutation *KCNJ11*-E227K avait ouvert des perspectives thérapeutiques nouvelles pour la famille concernée: on pouvait espérer qu'un traitement par sulfonyles serait efficace. Un des patients traités par sulfamides hypoglycémisants seuls avait d'ailleurs un diabète extrêmement bien équilibré avec une HbA1c à 5,7% au bout de 25 ans d'évolution de la maladie. Enfin une jeune fille de 20 ans avait pu remplacer avec succès le lourd traitement par injections d'insuline sous-cutanées pluriquotidiennes par la prise orale de sulfamides.

Dans la prise en charge de l'obésité aussi, le principe de la médecine personnalisée commence à émerger.. Pour l'obésité monogénique, syndromique ou non, une prise en charge de plus en plus ciblée est possible. Nous avons vu plus haut toute la spécificité de la prise en charge des enfants porteurs d'un syndrome de Prader-Willi par exemple. Pour ces enfants présentant une forme particulière d'obésité, il est important de faire le diagnostic le plus tôt possible, afin de les orienter rapidement vers un centre spécialisé, compétent pour les prendre en charge. Il existe en France des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) qui permettent de mieux prendre en charge ces pathologies complexes : 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... Dans ces centres, des 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 médico-sociale en fonction des incapacités décrites dans la maladie. Le contact avec les associations de patients, qu'il faut présenter aux parents, est également primordial pour l'acceptation de la maladie et l'accompagnement au quotidien. Certes il ne s'agit pas là de médecine personnalisée au sens moléculaire du terme, mais d'une prise en charge personnalisée d'un enfant et de sa famille par des professionnels compétents dans la pathologie donnée.

Outre cette prise en charge globale, il existe maintenant pour deux formes d'obésité monogénique des thérapies ciblées: la leptine recombinante chez les patients ayant une déficience congénitale en leptine et plus récemment le setmelanotide chez ceux ayant une mutation de *POMC*. Comme nous l'avons vu dans la première partie, ces thérapies, même si elles ne concernent qu'un très petit nombre de patients, sont disponibles et ont montré leur efficacité. Elles constituent un premier pas vers une prise en charge médicamenteuse ciblée de l'obésité monogénique.

Pour l'obésité commune polygénique, le seul traitement ayant montré une efficacité certaine est la chirurgie bariatrique. Le diagnostic moléculaire d'une obésité monogénique peut permettre de préciser l'indication de chirurgie bariatrique : globalement, l'obésité monogénique ou syndromique est plutôt considérée comme une contre-indication à la chirurgie. En France par exemple, l'HAS contre-indique la chirurgie bariatrique pour les enfants Prader-Willi, sauf cas exceptionnel discuté par le centre de référence. Dans une étude rétrospective de 2008, les résultats en terme de perte de poids étaient médiocres et le taux de complications plus élevé que chez les autres patients obèses (242). Quatre études plus récentes ont montré au contraire une très (voire trop) importante perte de poids (jusqu'à –

79%) et peu de complications post-opératoires, y compris chez les adolescents, avec entre 2 et 5 ans de recul (243–246). Mais pour l’instant, le traitement de référence reste la prise en charge globale médicale multidisciplinaire associée au traitement par hormone de croissance et l’indication de chirurgie ne doit être posée qu’au cas par cas, et par le centre de référence. Pour les patients porteurs de mutations de *LEPR*, le nombre de cas est encore très restreint (4 patients décrits), et les résultats parfois contradictoires en terme de perte de poids (247) mais aucune complication majeure n’a été décrite. En revanche, les patients porteurs de mutations *MC4R* répondent moins bien à la chirurgie bariatrique, avec plus de complications post-opératoires que les patients non mutés (248). Ainsi, le génotypage plus systématique de *MC4R*, gène le plus fréquemment muté chez les obèses, pourrait permettre de mieux poser l’indication de la chirurgie.

Comme pour toute avancée technologique majeure, le séquençage haut-débit soulève de nouvelles questions et est actuellement au cœur d’un débat éthique et philosophique sur les enjeux et les dangers de ses mésusages potentiels. En France, la pratique de la génétique clinique est soumise aux lois de bioéthique. L’analyse des caractéristiques génétiques d’un individu ne peut être réalisée qu’à des fins médicales, judiciaires ou de recherche scientifique, et ce uniquement dans des laboratoires autorisés. Cette pratique est encadrée par les articles 16-10 et suivants du code civil et l’article 1131 du code de la santé publique: « *L’examen des caractéristiques génétiques d’une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales ne peuvent être pratiqués que dans des laboratoires de biologie médicale autorisés à cet effet* » (249). L’article 16-10 du code civil stipule que « *le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l’examen, après qu’elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l’examen. Il est révocable sans forme et à tout moment* » (250). Mais quand un patient, suspect d’une maladie génétique, bénéficie d’une étude NGS, on peut bien sûr découvrir la mutation causale de sa pathologie mais aussi de nombreux variants de significativité incertaine. Que dire à la famille d’un enfant dont l’étude génétique, prescrite pour l’exploration d’une déficience intellectuelle ou d’un trouble des apprentissages, révèle un gène de prédisposition aux tumeurs, potentiellement présent chez d’autres membres asymptomatiques de la famille ? Cette possibilité doit être expliquée avant le prélèvement et fait partie du consentement. Dans notre cohorte OSV par exemple, nous demandons aux parents de se prononcer sur leur désir ou non d’être tenus informés :

Cas particulier :

Les techniques employées (analyses chromosomiques, séquençage de gènes...) peuvent révéler d'autres particularités que celles recherchées pouvant avoir des conséquences sur la santé. Les signataires pourront en être informés uniquement en cas de bénéfice direct pour le patient ou sa famille en l'état actuel des connaissances, c'est-à-dire en cas de possibilité de prévention et/ou de traitement. Le signataire reconnaît avoir compris l'ensemble de ces informations et souhaite être informé de ces affections : **oui** **non**

En pratique, tous les parents de notre étude ont coché « oui ». Nous avons été confrontés à cette situation pour la patiente 2, chez qui 2 mutations de *BRCA1* et *BRCA2* de significativité incertaine ont été retrouvées. Pour l'instant, en l'absence d'antécédents familiaux de cancer, nous préférons attendre l'avis des onco-généticiens avant de nous prononcer et nous n'en avons pas informé la famille. Pour ces gènes, si la pathogénicité de la mutation est établie, il existe un consensus de surveillance validé (vu plus haut) que nous pouvons proposer et, les parents ayant signé en ce sens, nous informerons la famille. Mais que dire quand on identifie un facteur de risque, un gène de susceptibilité à une maladie plurifactorielle ? Pour l'instant, dans les études NGS, les familles ne sont informées que s'il y a une possibilité de prise en charge thérapeutique curative ou préventive de la maladie révélée. En revanche certaines sociétés privées proposent sur internet de séquencer l'ADN de leurs clients pour 199 dollars et de leur donner en quelques semaines un pourcentage de risque de telle ou telle maladie, entretenant la confusion entre un test à valeur diagnostique qui permet d'identifier un individu à risque dans une famille porteuse d'une maladie génétique et une estimation d'un risque relatif calculé à partir d'un très grand nombre de sujets, qui ne veut pas dire grand-chose à l'échelle individuelle. C'est ce genre de pratique, interdite en France, qui pose question aujourd'hui. Car après tout, l'incidentalome, la découverte fortuite de quelque chose qu'on ne cherchait pas, n'est pas propre à la génétique et ce problème n'est pas nouveau en médecine. Que faire par exemple, des micronodules repérés par des échographies ou des IRM devenues de « trop » bonne qualité ? Ce qui effraie en génétique, c'est l'idée d'un déterminisme de l'individu, comme si connaître son génome était connaître son avenir. A cela s'ajoute un immense enjeu économique, déjà présent dans les années 2000 quand un consortium international public luttait avec une société privée pour que le séquençage du génome humain reste patrimoine de l'humanité, non commercialisable. Mais le fait est que le NGS génère de gigantesques bases de données concernant la santé des personnes (« big data ») qui représentent des enjeux éthiques considérables, notamment dans le domaine du droit à la vie privée et qui intéressent fortement les firmes pharmaceutiques et les sociétés d'assurance... Le risque est alors grand que l'essor de ces nouvelles technologies innovantes, si porteuses

d'espoir sur le plan thérapeutique, ne transforme la génétique en une médecine inhumaine si elles sont utilisées sans garde-fou. Le Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) a rendu l'année dernière un avis (*Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit*, avis n°124 du 21 janvier 2016 (251)) permettant de mener cette réflexion, afin que les progrès technologiques soient utilisés au mieux et uniquement pour le bien des malades.

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva. (WHO/NUT/NCD/98.1). 1997.
2. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr.* 1991;45(1):13-21.
3. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320(7244):1240.
4. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr.* 1984;39(1):129-35.
5. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes.* 2006;30(S4):S11-7.
6. Organisation mondiale de la santé. Global status report on noncommunicable diseases 2014: attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility. Geneva: World Health Organization; 2014.
7. Matta J, Zins M, Feral-Pierssens AL, Carette C, Ozguler A, Goldberg M, et al. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;35-36:640-6.
8. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France. Disponible sur: <https://sftp.rch.cm/france>
9. Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Obésité: dépistage et prévention chez l'enfant. Paris: INSERM; 2000.
10. Castetbon K. L'évolution récente des prévalences de surpoids et d'obésité chez l'enfant et l'adolescent en France et au niveau international. *Arch Pédiatrie.* 2015;22(1):111-5.
11. Aeberli I, Henschen I, Molinari L, Zimmermann M. Stabilization of the prevalence of childhood obesity in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13046
12. Moraes L, Lissner L, Sjöberg A. Stable prevalence of obesity in Swedish schoolchildren from 2008 to 2013 but widening socio-economic gap in girls. *Acta Paediatr.* 2014;103(12):1277-84.
13. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the united states, 1988-1994 through 2013-2014. *JAMA.* 2016;315(21):2292-9.
14. OMS | Quelles sont les causes du surpoids et de l'obésité chez les jeunes? Disponible sur: http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_why/fr/
15. Bammann K, Gwozdz W, Lanfer A, Barba G, De Henauw S, Eiben G, et al. Socioeconomic factors and childhood overweight in Europe: results from the multi-centre IDEFICS study. *Pediatr Obes.* 2013;8(1):1-12.
16. Chardon O, Guignon N, de Saint Pol T. La santé des élèves de grande section de maternelle en 2013: des inégalités sociales dès le plus jeune âge. *Dir Rech Etudes Eval Stat Etudes Résultats.* juin 2015;(0920).
17. Wang Y, Zhang Q. Are American children and adolescents of low socioeconomic status at increased risk of obesity? Changes in the association between overweight and family income between 1971 and 2002. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(4):707-716.
18. Organization Mondiale de la Santé. Ensemble de recommandations sur la

commercialisation des aliments et des boissons non alcoolisées destinés aux enfants. 2010. Disponible sur: <http://apps.who.int/>

19. Must A, Tybor DJ. Physical activity and sedentary behavior: a review of longitudinal studies of weight and adiposity in youth. *Int J Obes* 2005;29 Suppl 2:S84-96.
20. Marshall SJ, Biddle SJH, Gorely T, Cameron N, Murdey I. Relationships between media use, body fatness and physical activity in children and youth: a meta-analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2004;28(10):1238-46.
21. Dennison BA, Erb TA, Jenkins PL. Television viewing and television in bedroom associated with overweight risk among low-income preschool children. *Pediatrics*. 2002;109(6):1028-35.
22. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is Sleep Duration Associated With Childhood Obesity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity*. 2008;16(2):265-74.
23. Blaine B. Does depression cause obesity?: A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. *J Health Psychol*. 2008;13(8):1190-7.
24. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PloS One*. 2016;11(6):e0157240.
25. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 28 mars 2009;373(9669):1083-96.
26. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J, Group IETFC, others. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059-1062.
27. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes*. 2014;38(S2):S4-14.
28. Druet C, Dabbas M, Baltakse V, Payen C, Jouret B, Baud C, et al. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(6):672-8.
29. Mimoun E, Aggoun Y, Pousset M, Dubern B, Bouglé D, Girardet J-P, et al. Association of Arterial Stiffness and Endothelial Dysfunction with Metabolic Syndrome in Obese Children. *J Pediatr*. 2008;153(1):65-70.e1.
30. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009;119(4):628-47.
31. Gettys FK, Jackson JB, Frick SL. Obesity in pediatric orthopaedics. *Orthop Clin North Am*. 2011;42(1):95-105, vii.
32. Flaherman V. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child*. 2006;91(4):334-9.
33. Dubern B, Tounian P, Medjadhi N, Maingot L, Girardet J-P, Boulé M. Pulmonary function and sleep-related breathing disorders in severely obese children. *Clin Nutr*. 2006;25(5):803-9.
34. Tsiros MD, Olds T, Buckley JD, Grimshaw P, Brennan L, Walkley J, et al. Health-related quality of life in obese children and adolescents. *Int J Obes*. 2009;33(4):387-400.
35. Ingerski LM, Modi AC, Hood KK, Pai AL, Zeller M, Piazza-Waggoner C, et al. Health-Related Quality of Life across Pediatric Chronic Conditions. *J Pediatr*. 2010;156(4):639-44.
36. Latner JD, Stunkard AJ. Getting worse: the stigmatization of obese children. *Obes*

Res. 2003;11(3):452-6.

37. Puhl RM, Latner JD. Stigma, obesity, and the health of the nation's children. *Psychol Bull.* 2007;133(4):557-80.
38. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting Obesity in Young Adulthood from Childhood and Parental Obesity. *N Engl J Med.* 1997;337(13):869-73.
39. The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA.* 2010;304(18):2042-7.
40. Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. *Int J Obes.* 2012;36(1):1-11.
41. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 2001;358(9291):1400-4.
42. Jansen E, Mulkens S, Jansen A. Do not eat the red food!: Prohibition of snacks leads to their relatively higher consumption in children. *Appetite.* 2007;49(3):572-7.
43. Haute Autorité de Santé - Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent (actualisation des recommandations 2003). Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_964941/fr/surpoids-et-obesite-de-l-enfant-et-de-l-adolescent-actualisation-des-recommandations-2003
44. Synthèse PNNS - Activité physique et obésité de l'enfant. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_PNNS_-_Activite_physique_et_obesite_de_l_enfant.pdf
45. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C, et al. Treatment of Pediatric Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4600-5.
46. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 1 mars 2013;273(3):219-34.
47. Black JA, White B, Viner RM, Simmons RK. Bariatric surgery for obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(8):634-44.
48. Pratt JSA, Lenders CM, Dionne EA, Hoppin AG, Hsu GLK, Inge TH, et al. Best Practice Updates for Pediatric/Adolescent Weight Loss Surgery. *Obes Silver Spring Md.* 2009;17(5):901-10.
49. Haute Autorité de Santé - Définition des critères de réalisation des interventions de chirurgie bariatrique chez les moins de 18 ans. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2010309/fr/definition-des-criteres-de-realisation-des-interventions-de-chirurgie-bariatrique-chez-les-moins-de-18-ans
50. Sibutramine (Sibutral®): Suspension de l'autorisation de mise sur le marché - Communiqué - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé: Disponible sur: <http://www.anism.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Sibutramine-Sibutral-R-Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-Communiqué>
51. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002;110(8):1093-103.
52. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med.* 2016;375(3):240-6.
53. Begg DP, Woods SC. The endocrinology of food intake. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(10):584-97.

54. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661–71.
55. Rui L. Brain regulation of energy balance and body weight. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(4):387–407.
56. Schneeberger M, Gomis R, Claret M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *J Endocrinol*.;220(2):T25–46.
57. Yeo GSH, Heisler LK. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci*. 2012;15(10):1343–9.
58. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289–95.
59. Oswal A, Yeo G. Leptin and the Control of Body Weight: A Review of Its Diverse Central Targets, Signaling Mechanisms, and Role in the Pathogenesis of Obesity. *Obesity*. 2010;18(2):221–9.
60. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity – A review. *Neuropeptides*. 2006;40(6):375–401.
61. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*. 2005;6(3):221–34.
62. Ramos EJB, Meguid MM, Campos ACL, Coelho JCU. Neuropeptide Y, α -melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. *Nutrition*. 2005;21(2):269–79.
63. Silvestri C, Di Marzo V. The Endocannabinoid System in Energy Homeostasis and the Etiopathology of Metabolic Disorders. *Cell Metab*. 2013;17(4):475–90.
64. Berthoud H-R, Münzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1728–38.
65. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA*. 1986;256(1):51–4.
66. Nan C, Guo B, Warner C, Fowler T, Barrett T, Boomsma D, et al. Heritability of body mass index in pre-adolescence, young adulthood and late adulthood. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(4):247–53.
67. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):398–404.
68. Carnell S, Haworth CMA, Plomin R, Wardle J. Genetic influence on appetite in children. *Int J Obes*. 2008;32(10):1468–73.
69. Silventoinen K, Hasselbalch AL, Lallukka T, Bogl L, Pietiläinen KH, Heitmann BL, et al. Modification effects of physical activity and protein intake on heritability of body size and composition. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(4):1096–103.
70. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4183–97.
71. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993;91(2):398–402.
72. Horsthemke B, Wagstaff J. Mechanisms of imprinting of the Prader-Willi/Angelman region. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(16):2041–52.
73. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(1):12–20.
74. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews*(®) University of Washington, Seattle; 1993. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>

75. Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, et al. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet.* 2013;45(11):1405–8.
76. Bervini S, Herzog H. Mouse models of Prader–Willi Syndrome: A systematic review. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(2):107–19.
77. de Smith AJ, Purmann C, Walters RG, Ellis RJ, Holder SE, Van Haelst MM, et al. A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Hum Mol Genet.* 2009;18(17):3257–65.
78. Bieth E, Eddiry S, Gaston V, Lorenzini F, Buffet A, Conte Auriol F, et al. Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader–Willi Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(2):252–5.
79. Tauber M, Cavallé J. Le syndrome de Prader-Willi. *Obésité.* 2011;6(3):161–71.
80. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072–87.
81. Festen D a. M, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, Wit JM, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(6):919–25.
82. Molinas C, Cazals L, Diene G, Glattard M, Arnaud C, Tauber M. French database of children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *BMC Med Genet.* 2008;9:89.
83. Tauber M, Mantoulan C, Copet P, Jauregui J, Demeer G, Diene G, et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):47.
84. Einfeld SL, Smith E, McGregor IS, Steinbeck K, Taffe J, Rice LJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(9):2232–9.
85. Kuppens RJ, Donze SH, Hokken-Koelega ACS. Promising effects of oxytocin on social and food-related behaviour in young children with Prader-Willi syndrome: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 ;85(6):979-987
86. Meziane H, Schaller F, Bauer S, Villard C, Matarazzo V, Riet F, et al. An Early Postnatal Oxytocin Treatment Prevents Social and Learning Deficits in Adult Mice Deficient for Magel2, a Gene Involved in Prader-Willi Syndrome and Autism. *Biol Psychiatry.* 2015;78(2):85–94.
87. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999;36(6):437–46.
88. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews(®)University of Washington, Seattle*; 1993. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>
89. Bujakowska KM, Zhang Q, Siemiatkowska AM, Liu Q, Place E, Falk MJ, et al. Mutations in IFT172 cause isolated retinal degeneration and Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet.* 2015;24(1):230–42.
90. Schaefer E, Stoetzel C, Scheidecker S, Geoffroy V, Prasad MK, Redin C, et al. Identification of a novel mutation confirms the implication of IFT172 (BBS20) in Bardet–Biedl syndrome. *J Hum Genet.* 2016;61(5):447–50.
91. M’hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the Genetics of Bardet-Biedl Syndrome. *Mol Syndromol.* f2014;5(2):51–6.

92. Rahmouni K, Fath MA, Seo S, Thedens DR, Berry CJ, Weiss R, et al. Leptin resistance contributes to obesity and hypertension in mouse models of Bardet-Biedl syndrome. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1458–67.
93. Seo S, Guo D-F, Bugge K, Morgan DA, Rahmouni K, Sheffield VC. Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling. *Hum Mol Genet.* 2009;18(7):1323–31.
94. Marion V, Stoetzel C, Schlicht D, Messaddeq N, Koch M, Flori E, et al. Transient ciliogenesis involving Bardet-Biedl syndrome proteins is a fundamental characteristic of adipogenic differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(6):1820–5.
95. Chennen K, Scerbo MJ, Dollfus H, Poch O, Marion V. Syndrome de Bardet-Biedl : cils et obésité: De la génétique aux approches intégratives. *médecine/sciences.* 2014;30(11):1034–9.
96. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425–32.
97. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 1995;83(7):1263–71.
98. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell.* 1996;84(3):491–5.
99. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature.* 1996;379(6566):632–5.
100. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997;387(6636):903–8.
101. Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie.* 2012;94(10):2111–5.
102. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3686–95.
103. Fischer-Posovszky P, von Schnurbein J, Moepps B, Lahr G, Strauss G, Barth TF, et al. A New Missense Mutation in the Leptin Gene Causes Mild Obesity and Hypogonadism without Affecting T Cell Responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2836–40.
104. Wabitsch M, Funcke J-B, Lennerz B, Kuhnle-Krahl U, Lahr G, Debatin K-M, et al. Biologically Inactive Leptin and Early-Onset Extreme Obesity. *N Engl J Med.* 2015;372(1):48–54.
105. Wabitsch M, Funcke J-B, von Schnurbein J, Denzer F, Lahr G, Mazen I, et al. Severe Early-Onset Obesity Due to Bioinactive Leptin Caused by a p.N103K Mutation in the Leptin Gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3227–30.
106. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999;341(12):879–884.
107. Farooqi IS, O’Rahilly S. 20 YEARS OF LEPTIN: Human disorders of leptin action. *J Endocrinol.* 2014;223(1):T63–70.
108. Paz-Filho G, Mastronardi CA, Licinio J. Leptin treatment: Facts and expectations. *Metabolism.* 2015;64(1):146–56.
109. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392(6674):398–401.

110. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med.* 2007;356(3):237–247.
111. Gill R, Cheung YH, Shen Y, Lanzano P, Mirza NM, Ten S, et al. Whole-Exome sequencing identifies novel *LEPR* mutations in individuals with severe early onset obesity: Exome Sequencing Identifies *LEPR* Mutations. *Obesity.* 2014;22(2):576–84.
112. Le Beyec J, Cugnet-Anceau C, Pépin D, Alili R, Cotillard A, Lacorte J-M, et al. Homozygous leptin receptor mutation due to uniparental disomy of chromosome 1: response to bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):E397-402.
113. Huvenne H, Le Beyec J, Pépin D, Alili R, Kherchiche PP, Jeannic E, 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(5):E757–66.
114. Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Philippe J, Durand E, Arshad M, et al. Novel *LEPR* mutations in obese Pakistani children identified by PCR-based enrichment and next generation sequencing. *Obesity.* 2014;22(4):1112–7.
115. Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Shabir F, Ayesha H, Philippe J, et al. Genetic variants in *LEP*, *LEPR*, and *MC4R* explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population: Monogenic Obesity in a Pakistani Population. *Obesity.* 2015;23(8):1687–95.
116. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by *POMC* mutations in humans. *Nat Genet.* 1998;19(2):155–7.
117. Clark AJL. 60 YEARS OF *POMC*: The proopiomelanocortin gene: discovery, deletion and disease. *J Mol Endocrinol.* 2016;56(4):T27–37.
118. Farooqi IS, Drop S, Clements A, Keogh JM, Biernacka J, Lowenbein S, et al. Heterozygosity for a *POMC*-Null Mutation and Increased Obesity Risk in Humans. *Diabetes.* 2006;55(9):2549–53.
119. Clément K, Dubern B, Mencarelli M, Czernichow P, Ito S, Wakamatsu K, et al. Unexpected Endocrine Features and Normal Pigmentation in a Young Adult Patient Carrying a Novel Homozygous Mutation in the *POMC* Gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4955–62.
120. Mendiratta MS, Yang Y, Balazs AE, Willis AS, Eng CM, Karaviti LP, et al. Early onset obesity and adrenal insufficiency associated with a homozygous *POMC* mutation. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011:5.
121. Kievit P, Halem H, Marks DL, Dong JZ, Glavas MM, Sinnayah P, 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(2):490–7.
122. Gottesdiener K, Van der Ploeg LHT, Fiedorek F, Hylan M, Louis W, Lasseter K. Analysis of the synthetic peptide setmelanotide (RM-493), a melanocortin-4 receptor (*MC4R*) agonist, on cardiovascular parameters in three phase 1b/2a studies. Presented at the Obesity Society Meeting 2015. <http://www.rhythmmtx.com/wp-content/uploads/2015/12/ObesityWeek-2015-Rhythm-Ph1b-Data-.pdf>. 2015.
123. Rhythm Receives FDA Breakthrough Therapy Designation for Setmelanotide for Treatment of *POMC* Deficiency Obesity. Rhythm Pharmaceuticals. Disponible sur: <http://www.rhythmmtx.com/news-resources/press-releases/rhythm-receives-fda-breakthrough-therapy-designation-for-setmelanotide-for-treatment-of-pomc-deficiency-obesity/>
124. Bischof JM, Van Der Ploeg LHT, Colmers WF, Wevrick R. *Magel2* -null mice are hyper-responsive to setmelanotide, a melanocortin 4 receptor agonist: Setmelanotide in

Magel2 mice. *Br J Pharmacol*. 2016;173(17):2614–21.

125. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet*. 1997;16(3):303–6.

126. Jackson RS, Creemers JWM, Farooqi IS, Raffin-Sanson M-L, Varro A, Dockray GJ, et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest*. 2003;112(10):1550–60.

127. Martín MG, Lindberg I, Solorzano-Vargas RS, Wang J, Avitzur Y, Bandsma R, et al. Congenital Proprotein Convertase 1/3 Deficiency Causes Malabsorptive Diarrhea and Other Endocrinopathies in a Pediatric Cohort. *Gastroenterology*. 2013;145(1):138–48.

128. Frank GR, Fox J, Candela N, Jovanovic Z, Bochukova E, Levine J, et al. Severe obesity and diabetes insipidus in a patient with PCSK1 deficiency. *Mol Genet Metab*. 2013;110(1–2):191–4.

129. Philippe J, Stijnen P, Meyre D, De Graeve F, Thuillier D, Delplanque J, et al. A nonsense loss-of-function mutation in PCSK1 contributes to dominantly inherited human obesity. *Int J Obes*. 2015;39(2):295–302.

130. Yeo GSH, Connie Hung C-C, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci*. 2004;7(11):1187–9.

131. Gray J, Yeo G, Hung C, Keogh J, Clayton P, Banerjee K, et al. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. *Int J Obes*. 2006;31(2):359–64.

132. Gray J, Yeo GS, Cox JJ, Morton J, Adlam A-LR, Keogh JM, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*. 2006;55(12):3366–3371.

133. Doche ME, Bochukova EG, Su H-W, Pearce LR, Keogh JM, Henning E, et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4732–6.

134. Michaud JL, Rosenquist T, May NR, Fan C-M. Development of neuroendocrine lineages requires the bHLH-PAS transcription factor SIM1. *Genes Dev*. 1998;12(20):3264–75.

135. Tolson KP, Gemelli T, Gautron L, Elmquist JK, Zinn AR, Kublaoui BM. Postnatal Sim1 Deficiency Causes Hyperphagic Obesity and Reduced Mc4r and Oxytocin Expression. *J Neurosci*. 2010;30(10):3803–12.

136. Kublaoui BM, Holder JL, Gemelli T, Zinn AR. Sim1 Haploinsufficiency Impairs Melanocortin-Mediated Anorexia and Activation of Paraventricular Nucleus Neurons. *Mol Endocrinol*. 2006;20(10):2483–92.

137. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet*. 1998;20(2):113–4.

138. Yeo GSH, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet*. 1998;20(2):111–2.

139. Santini F, Maffei M, Pelosini C, Salvetti G, Scartabelli G, Pinchera A. Chapter 4 Melanocortin - 4 Receptor Mutations In Obesity. In: *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier; 2009.

140. Dubern B, Clément K, Pelloux V, Froguel P, Girardet J-P, Guy-Grand B, et al. Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and α -melanocyte-stimulating hormone genes in severely obese children. *J Pediatr*. 2001;139(2):204–9.

141. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical

- Spectrum of Obesity and Mutations in the Melanocortin 4 Receptor Gene. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1085-95.
142. Lubrano-Berthelie C, Dubern B, Lacorte J-M, Picard F, Shapiro A, Zhang S, 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(5):1811-8.
143. Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J, et al. Prevalence of Melanocortin-4 Receptor Deficiency in Europeans and Their Age-Dependent Penetrance in Multigenerational Pedigrees. *Diabetes.* 2008;57(9):2511-8.
144. Dubern B, Bisbis S, Talbaoui H, Le Beyec J, Tounian P, Lacorte J-M, et al. Homozygous Null Mutation of the Melanocortin-4 Receptor and Severe Early-Onset Obesity. *J Pediatr.* 2007;150(6):613-617.e1.
145. Saeed S, Butt TA, Anwer M, Arslan M, Froguel P. High prevalence of leptin and melanocortin-4 receptor gene mutations in children with severe obesity from Pakistani consanguineous families. *Mol Genet Metab.* 2012;106(1):121-6.
146. Stranger BE, Forrest MS, Dunning M, Ingle CE, Beazley C, Thorne N, et al. Relative Impact of Nucleotide and Copy Number Variation on Gene Expression Phenotypes. *Science.* 2007;315(5813):848-53.
147. Bachmann-Gagescu R, Mefford HC, Cowan C, Glew GM, Hing AV, Wallace S, et al. Recurrent 200-kb deletions of 16p11.2 that include the SH2B1 gene are associated with developmental delay and obesity. *Genet Med.* 2010;12(10):641-7.
148. Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, Smith AJ de, Martinet D, Andersson J, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature.* 2010;463(7281):671-5.
149. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature.* 2010;463(7281):666-70.
150. Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, Harewood L, Walters RG, Kutalik Z, et al. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature.* 2011;478(7367):97-102.
151. Falchi M, El-Sayed Moustafa JS, Takousis P, Pesce F, Bonnefond A, Andersson-Assarsson JC, et al. Low copy number of the salivary amylase gene predisposes to obesity. *Nat Genet.* 2014 ;46(5):492-7
152. Mejía-Benítez MA, Bonnefond A, Yengo L, Huyvaert M, Dechaume A, Peralta-Romero J, et al. Beneficial effect of a high number of copies of salivary amylase AMY1 gene on obesity risk in Mexican children. *Diabetologia.* f 2015;58(2):290-4.
153. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity.* 2006;14(4):529-644.
154. Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat Rev Genet.* 2009;10(7):431-42.
155. Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, Lewis CM, Abkevich V, Adeyemo AA, et al. Meta-Analysis of Genome-wide Linkage Studies in BMI and Obesity. *Obesity.* 2007;15(9):2263-75.
156. Stutzmann F, Vatin V, Cauchi S, Morandi A, Jouret B, Landt O, et al. Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet.* 2007;16(15):1837-44.
157. Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy O, Bonnefond A, Hara T, Yengo L, et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature.* 2012;483(7389):350-4.
158. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and

- metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci*. 2016;130(12):943–86.
159. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*. 2007;316(5826):889–94.
160. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 2007;39(6):724–6.
161. Scuteri A, Sanna S, Chen W-M, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated with Obesity-Related Traits. *PLoS Genet*. 2007;3(7):e115.
162. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Brönnner G, Müller TD, et al. Genome Wide Association (GWA) Study for Early Onset Extreme Obesity Supports the Role of Fat Mass and Obesity Associated Gene (FTO) Variants. *PLOS ONE*. 2007;2(12):e1361.
163. Loos RJF, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008;40(6):768–75.
164. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42(11):937–48.
165. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197–206.
166. Sha B-Y, Yang T-L, Zhao L-J, Chen X-D, Guo Y, Chen Y, et al. Genome-wide association study suggested copy number variation may be associated with body mass index in the Chinese population. *J Hum Genet*. 2009;54(4):199–202.
167. Jarick I, Vogel CIG, Scherag S, Schafer H, Hebebrand J, Hinney A, et al. Novel common copy number variation for early onset extreme obesity on chromosome 11q11 identified by a genome-wide analysis. *Hum Mol Genet*. 2011;20(4):840–52.
168. Wheeler E, Huang N, Bochukova EG, Keogh JM, Lindsay S, Garg S, et al. Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nat Genet*. 2013;45(5):513–7.
169. El-Sayed Moustafa JS, Eleftherohorinou H, de Smith AJ, Andersson-Assarsson JC, Couto Alves A, Hadjigeorgiou E, et al. Novel association approach for variable number tandem repeats (VNTRs) identifies DOCK5 as a susceptibility gene for severe obesity. *Hum Mol Genet*. 2012;21(16):3727–38.
170. Dellava JE, Lichtenstein P, Kendler KS. Genetic Variance of Body Mass Index from Childhood to Early Adulthood. *Behav Genet*. 2012;42(1):86–95.
171. Rokholm B, Silventoinen K, Tynelius P, Gamborg M, Sørensen TIA, Rasmussen F. Increasing Genetic Variance of Body Mass Index during the Swedish Obesity Epidemic. Toland AE, éditeur. *PLOS ONE*. 2011;6(11):e27135.
172. Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet*. 1962;14(4):353.
173. Ravussin E, Valencia ME, Esparza J, Bennett PH, Schulz LO. Effects of a Traditional Lifestyle on Obesity in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1994;17(9):1067–74.
174. Esparza J, Fox C, Harper IT, Bennett PH, Schulz LO, Valencia ME, et al. Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima indians: low physical activity as a possible cause of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2000;24(1):55–9.
175. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595–601.
176. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*.

1999;318(7181):427–431.

177. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*. 1997;315(7104):341–7.

178. Het Hongerwinter onderzoek. Disponible sur: <http://www.hongerwinter.nl/>

179. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev*. 2006;82(8):485–91.

180. Roseboom TJ, Van Der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;185(1):93–98.

181. Veenendaal M, Painter R, de Rooij S, Bossuyt P, van der Post J, Gluckman P, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(5):548–54.

182. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(44):17046–17049.

183. Tobi EW, Sliker RC, Stein AD, Suchiman HED, Slagboom PE, van Zwet EW, et al. Early gestation as the critical time-window for changes in the prenatal environment to affect the adult human blood methylome. *Int J Epidemiol*. 2015;44(4):1211–23.

184. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65.

185. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–6.

186. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585–8.

187. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56–64.

188. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas M-E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 2016 ;20;8(1):42

189. Michaud JL, Boucher F, Melnyk A, Gauthier F, Goshu E, Lévy E, et al. Sim1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Hum Mol Genet*. 2001;10(14):1465–73.

190. Tolson KP, Gemelli T, Meyer D, Yazdani U, Kozlitina J, Zinn AR. Inducible neuronal inactivation of Sim1 in adult mice causes hyperphagic obesity. *Endocrinology*. 2014;en.2013-2125.

191. Gilhuis HJ, Ma van Ravenswaaij C, Hamel BJC, Gabreëls FJM. Interstitial 6q deletion with a Prader–Willi-like phenotype: a new case and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. 2000;4(1):39–43.

192. Faivre L, Cormier-Daire V, Lapierre JM, Colleaux L, Jacquemont S, Geneviève D, et al. Deletion of the SIM1 gene (6q16.2) in a patient with a Prader-Willi-like phenotype. *J Med Genet*. 2002;39(8):594–6.

193. Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J, et al. Detailed phenotype–genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader–Willi-like phenotype. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(12):1443–9.

194. Holder JL, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Hum Mol Genet*. 2000;9(1):101–8.

195. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghossaini M, Ramachandrappa S, Bersten DC, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *J Clin Invest*. 2013;123(7):3037–41.

196. Ramachandrappa S, Raimondo A, Cali AMG, Keogh JM, Henning E, Saeed S, et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. *J Clin Invest*. 2013;123(7):3042–50.
197. Zegers D, Beckers S, Hendrickx R, Van Camp JK, de Craemer V, Verrijken A, et al. Mutation screen of the SIM1 gene in pediatric patients with early-onset obesity. *Int J Obes*. 2014;38(7):1000–4.
198. Geets E, Zegers D, Beckers S, Verrijken A, Massa G, Van Hoorenbeeck K, et al. Copy number variation (CNV) analysis and mutation analysis of the 6q14.1–6q16.3 genes SIM1 and MRAP2 in Prader Willi like patients. *Mol Genet Metab*. 2016;117(3):383–8.
199. Montagne L, Raimondo A, Delobel B, Duban-Bedu B, Noblet FS, Dechaume A, et al. Identification of two novel loss-of-function SIM1 mutations in two overweight children with developmental delay: SIM1 Mutations and Developmental Delay. *Obesity*. 2014;22(12):2621–4.
200. El Khattabi L, Guimiot F, Pipiras E, Andrieux J, Baumann C, Bouquillon S, et al. Incomplete penetrance and phenotypic variability of 6q16 deletions including SIM1. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(8):1010–8.
201. Bonnefond A, Froguel P, Vaxillaire M. The emerging genetics of type 2 diabetes. *Trends Mol Med*. 2010;16(9):407–16.
202. Fajans SS, Bell GI. MODY History, Genetics, Pathophysiology, and Clinical Decision Making. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1878–84.
203. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, et al. Whole-Exome Sequencing and High Throughput Genotyping Identified KCNJ11 as the Thirteenth MODY Gene. *PLOS ONE*. 2012;7(6):e37423.
204. D'Amato E, Tammaro P, Craig TJ, Tosi A, Giorgetti R, Lorini R, et al. Variable phenotypic spectrum of diabetes mellitus in a family carrying a novel KCNJ11 gene mutation. *Diabet Med*. 2008;25(6):651–6.
205. Landau Z, Wainstein J, Hanukoglu A, Tuval M, Lavie J, Glaser B. Sulfonylurea-responsive diabetes in childhood. *J Pediatr*. 2007;150(5):553–5.
206. Støy J, Greeley SAW, Paz VP, Ye H, Pastore AN, Skowron KB, et al. Diagnosis and treatment of neonatal diabetes: an United States experience†. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(5):450–9.
207. Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K, Kawai M, Oishi M, Akazawa Y, et al. The C42R Mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) Gene as a Cause of Transient Neonatal Diabetes, Childhood Diabetes, or Later-Onset, Apparently Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3174–8.
208. Babenko AP, Polak M, Cavé H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2006;355(5):456–66.
209. Bowman P, Flanagan S, Edghill E, Damhuis A, Shepherd M, Paisey R, et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia*. 2012;55(1):123–7.
210. Klupa T, Kowalska I, Wyka K, Skupien J, Patch A-M, Flanagan SE, et al. Mutations in the ABCC8 (SUR1 subunit of the KATP channel) gene are associated with a variable clinical phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(3):358–62.
211. Riveline J-P, Rousseau E, Reznik Y, Fetita S, Philippe J, Dechaume A, et al. Clinical and Metabolic Features of Adult-Onset Diabetes Caused by ABCC8 Mutations. *Diabetes Care*. 2012;35(2):248–51.
212. Férec C, Scotet V, Beucher J, Corvol H. Génétique et gènes modificateurs, formes atypiques et rares. *Arch Pédiatrie*. 2012;19:S3–S7.
213. Bonnefond A, Durand E, Sand O, De Graeve F, Gallina S, Busiah K, et al. Molecular diagnosis of neonatal diabetes mellitus using next-generation sequencing of the whole exome.

PLOS ONE. 2010;5(10):e13630.

214. Fromer M, Moran JL, Chambert K, Banks E, Bergen SE, Ruderfer DM, et al. Discovery and Statistical Genotyping of Copy-Number Variation from Whole-Exome Sequencing Depth. *Am J Hum Genet.* 2012;91(4):597–607.
215. Balkau B. [An epidemiologic survey from a network of French Health Examination Centres, (D.E.S.I.R.): epidemiologic data on the insulin resistance syndrome]. *Rev d'épidémiologie Santé Publique.* août 1996;44(4):373–5.
216. Weiss RE, Refetoff S, éditeurs. Genetic diagnosis of endocrine disorders. Second edition. Amsterdam: Boston: Academic Press; 2016. 352 p.
217. Mountjoy KG, Jenny Wu C-S, Dumont LM, Wild JM. Melanocortin-4 receptor messenger ribonucleic acid expression in rat cardiorespiratory, musculoskeletal, and integumentary systems. *Endocrinology.* 2003;144(12):5488–96.
218. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest.* 2000;106(2):253–62.
219. Srinivasan S, Lubrano-Berthelier C, Govaerts C, Picard F, Santiago P, Conklin BR, et al. Constitutive activity of the melanocortin-4 receptor is maintained by its N-terminal domain and plays a role in energy homeostasis in humans. *J Clin Invest.* 15 oct 2004;114(8):1158–64.
220. Les prédispositions génétiques - Oncogénétique | Institut National Du Cancer Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Les-predispositions-genetiques>
221. Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(11):1289–1300.
222. Sansal I, Sellers WR. The Biology and Clinical Relevance of the PTEN Tumor Suppressor Pathway. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2954–63.
223. Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med.* 1963;58:136–42.
224. The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (2010). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Cancer (Version 1.2010). Disponible sur: <http://www.nccn.org>.
225. Tan M-H, Mester J, Peterson C, Yang Y, Chen J-L, Rybicki LA, et al. A Clinical Scoring System for Selection of Patients for PTEN Mutation Testing Is Proposed on the Basis of a Prospective Study of 3042 Proband. *Am J Hum Genet.* 2011;88(1):42–56.
226. Bannayan GA. Lipomatosis, angiomatosis, and macrencephalia. A previously undescribed congenital syndrome. *Arch Pathol.* 1971;92(1):1–5.
227. Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, Bennett MJ, Gorlin RJ, Ahmed SF, et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet.* 1999;8(8):1461–72.
228. Eng C. PTEN: One Gene, Many Syndromes. *Hum Mutat.* 2003;22(3):183–98.
229. Pal A, Barber TM, Van de Bunt M, Rudge SA, Zhang Q, Lachlan KL, et al. PTEN Mutations as a Cause of Constitutive Insulin Sensitivity and Obesity. *N Engl J Med.* 1 2012;367(11):1002–11.
230. Tan M-H, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):400–7.
231. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.
232. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19-

- 2 million participants. *The Lancet*. 2016;387(10026):1377–1396.
233. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74(12):5463–7.
234. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1502–11.
235. Choquet H, Meyre D. Genomic insights into early-onset obesity. *Genome Med*. 2010;2(6):36.
236. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Muller J, Saeed S, Arslan M, et al. Highly sensitive diagnosis of 43 monogenic forms of diabetes or obesity, through one step PCR-based enrichment in combination with next-generation sequencing. *Diabetes Care*. 2014;37(2):460–7.
237. Langreth BR, Waldholz M. New Era of Personalized Medicine Targeting Drugs For Each Unique Genetic Profile. *The Oncologist*. 1999;4(5):426–7.
238. Hood L, Heath JR, Phelps ME, Lin B. Systems Biology and New Technologies Enable Predictive and Preventative Medicine. *Science*. 2004;306(5696):640–3.
239. Katsnelson A. Momentum grows to make 'personalized' medicine more 'precise'. *Nat Med*. 2013;19(3):249–249.
240. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29(3):265–91.
241. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*. 2006;355(5):467–77.
242. Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, Cuffari C, Klish W. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(1):80–3.
243. Alqahtani AR, Elahmedi MO, Al Qahtani AR, Lee J, Butler MG. Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(1):100–10.
244. Alqahtani AR, Elahmedi M, Alqahtani YA. Bariatric surgery in monogenic and syndromic forms of obesity. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(1):37–42.
245. Fong AKW, Wong SKH, Lam CCH, Ng EKW. Ghrelin level and weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric mini-bypass for Prader-Willi syndrome in Chinese. *Obes Surg*. 2012;22(11):1742–5.
246. Musella M, Milone M, Leongito M, Maietta P, Bianco P, Pisapia A. The mini-gastric bypass in the management of morbid obesity in Prader-Willi syndrome: a viable option? *J Investig Surg Off J Acad Surg Res*. 2014;27(2):102–5.
247. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts*. 2016;158–73.
248. Bonnefond A, Keller R, Meyre D, Stutzmann F, Thuillier D, Stefanov DG, et al. Eating Behavior, Low-Frequency Functional Mutations in the Melanocortin-4 Receptor (*MC4R*) Gene, and Outcomes of Bariatric Operations: A 6-Year Prospective Study. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1384–92.
249. Code de la santé publique.
250. Code civil | Legifrance Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr>
251. CCNE, avis n°124. Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit. 2016.

ANNEXES

1 ARTICLE: Identification of two novel loss-of-function *SIM1* mutations in two overweight children with developmental delay

Louise Montagne¹⁻⁴, Anne Raimondo⁵, Bruno Delobel⁶, Bénédicte Duban-Bedu⁶, Fanny Stutzmann Noblet¹⁻³, Aurélie Dechaume¹⁻³, David C. Bersten⁵, David Meyre^{1-3,7}, Murray L. Whitelaw^{5†}, Philippe Froguel^{1-3,8†} and Amélie Bonnefond¹⁻³

¹European Genomic Institute for Diabetes, Lille, France; ²CNRS-UMR8199, Lille Pasteur Institute, Lille, France; ³Lille 2 University, Lille, France; ⁴Department of Pediatrics, Saint Antoine Pediatric Hospital, Saint Vincent de Paul Hospital, Catholic University of Lille, Lille, France; ⁵School of Molecular and Biomedical Science and Australian Research Council Special Research Centre for the Molecular Genetics of Development, University of Adelaide, Adelaide, Australia; ⁶Department of Cytogenetics-Medical Genetics, Saint Vincent de Paul Hospital, Catholic University of Lille, Lille, France; ⁷Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Canada; ⁸Department of Genomics of Common Disease, School of Public Health, Imperial College London, London, UK.

Obesity (2014) 22, 2621–2624. doi:10.1002/oby.20886

2 ARTICLE: Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene.

Amélie Bonnefond^{1,2*}, Julien Philippe^{1,2*}, Emmanuelle Durand^{1,2}, Aurélie Dechaume^{1,2}, Marlène Huyvaert^{1,2}, Louise Montagne^{1,2,3}, Michel Marre^{4,5}, Beverley Balkau^{6,7}, Isabelle Fajardy², Anne Vambergue^{2,8}, Vincent Vatin^{1,2}, Jérôme Delplanque^{1,2}, David Le Guilcher^{1,2}, Franck De Graeve^{1,2}, Cécile Lecoer^{1,2}, Olivier Sand^{1,2}, Martine Vaxillaire^{1,2} & Philippe Froguel^{1,2,9}

¹CNRS-UMR8199, Lille Pasteur Institute, Lille, France; ²Lille Nord de France University, Lille, France; ³Department of Pediatrics, Saint Antoine Pediatric Hospital, Saint Vincent de Paul Hospital, Catholic University of Lille, France; ⁴Department of Endocrinology, Diabetology and Nutrition, Bichat-Claude Bernard University Hospital, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; ⁵Inserm-U695, Paris 7 University, Paris, France; ⁶Inserm-U1018, Centre for research in Epidemiology and Population Health, Villejuif, France; ⁷Paris-Sud 11 University, Villejuif, France; ⁸EA 4489 "Perinatal Environment and Fetal Growth", Department of Diabetology, Huriez Hospital, CHRU Lille, Lille, France; ⁹Department of Genomics of Common Disease, School of Public Health, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London, UK.

*These authors contributed equally to this work.

PLoS ONE 7(6): e37423. doi:10.1371/journal.pone.0037423

