

Comment diagnostiquer une obésité génétique ?

Obésité génétique : de quoi parle-t-on ?

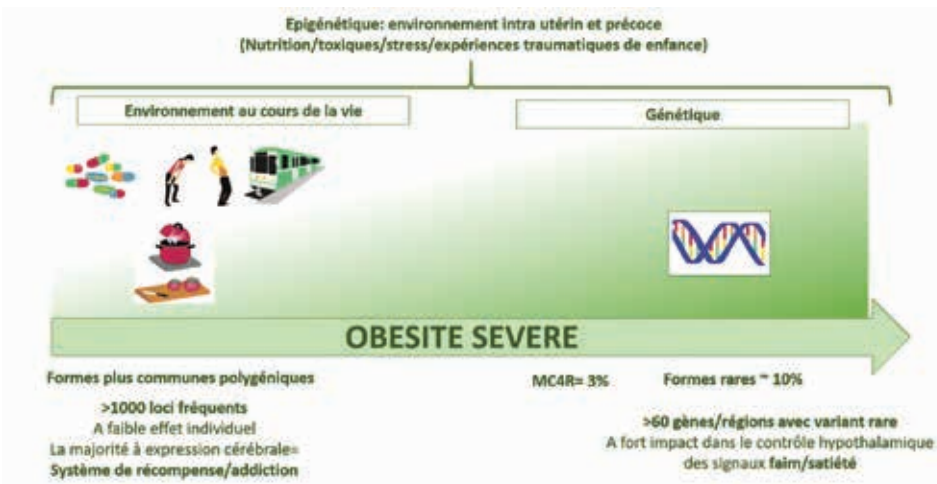
Les obésités dites communes sont d'origine **polygénique**, c'est-à-dire qu'il existe une **prédisposition génétique** à la prise de poids, liée à plusieurs gènes. De nombreux polymorphismes génétiques interagissent avec des facteurs environnementaux à risque d'induire une prise de poids (sédentarité, alimentation hyper-énergétique, stress, etc.) et confèrent un risque élevé de développer une obésité. L'individu a souvent des antécédents familiaux d'obésité. Il n'est pas recommandé de faire de diagnostic génétique dans ce cas.

Dans des formes plus rares, un seul gène ou une région chromosomique est altéré, à l'origine des obésités dites **monogéniques et/ou syndro-**

mique. On parle d'obésité monogénique quand l'anomalie concerne un gène de la voie des mélanocortines et d'obésité syndromique quand l'obésité est associée à d'autre(s) anomalie(s) développementale(s). Mais ces formes se recoupent car elles ont en commun une anomalie génétique à l'origine d'un **dysfonctionnement de la voie hypothalamique** leptine/mélanocortines, impliquée dans la régulation du comportement alimentaire (signaux de faim et satiété) et de la dépense énergétique. On estime que ces formes plus rares représentent environ 10 % des formes d'obésité sévère, celles-ci touchant 6 % de la population française) mais cette prévalence est sûrement sous-estimée compte tenu des difficultés d'accès au séquençage génétique.



Pr Christine POITOU BERNERT
PU-PH de Nutrition au GHU Sorbonne-Pitié Salpêtrière
Coordinatrice du Centre de Référence Maladies Rares (CRM) adultes PRADORT (Syndrome de Prader-Willi et autres obésités rares avec troubles du comportement alimentaire), travaille depuis 20 ans sur ce questionnement au sein du Centre Spécialisé de l'Obésité Île de France Centre



Pourquoi est-il important d'identifier une cause génétique ?

Le diagnostic étiologique génétique permet d'intégrer le patient dans un **parcours de soin adapté** avec une prise en charge globale, médicale, rééducative et socio-éducative précoce. Chez l'enfant, **la guidance parentale** est indispensable pour aider à réguler le comportement alimentaire et éviter l'aggravation de l'obésité au cours du temps.

Il permet de **déculpabiliser et de mieux faire reconnaître l'obésité comme une maladie**, l'obésité étant fréquemment stigmatisée et associée à un manque de volonté. L'annonce est alors vécue comme un soulagement après un parcours parfois long et constitué souvent de ruptures, d'errances diagnostiques et d'échec de prise en charge. La reconnaissance du handicap s'il existe est alors aussi facilitée.

Parfois un diagnostic génétique aboutit à un traitement ciblé sur la voie hypothalamique (setmélanotide par exemple). Enfin, chez l'adulte pour lequel une chirurgie bariatrique peut être discutée, une information éclairée est nécessaire car la chirurgie peut être moins efficace voire plus risquée.

Quand et comment repérer une obésité génétique rare ?

Un diagnostic génétique doit se discuter devant une obésité dite complexe, c'est-à-dire : précoce, sévère, réfractaire aux prises en soin, avec altération du comportement alimentaire apparue tôt dans la vie et plus ou moins associée à des anomalies développementales.

L'élément clinique clé est le début de l'obésité dès l'enfance, que l'on définit au-delà de la courbe IOTF 30. Il est donc impératif de retracer l'histoire de l'obésité avec la courbe d'IMC de 0 à 18 ans en fonction du sexe¹. Si le carnet de santé est perdu, il est utile de demander des photos d'enfance par exemple avant 2 ans, entrée au CP vers 6 ans, puis au collège 11 ans.

Dans le cas des variants bi-alléliques des gènes majeurs de la voie leptine-mélanocortines (LEPR, POMC, PCSK1), l'obésité s'installe avant 2 ans. Dans les formes syndromiques comme les syndromes de Prader-Willi ou le Bardet-Biedl, l'obésité s'installe en général vers 5-6 ans et s'aggrave très nettement au moment de l'adolescence

et surtout de la prise d'autonomie du jeune adulte. Dans le cas de variants pathogènes MC4R, l'obésité s'installe le plus souvent avant la puberté.

QUELQUES REPÈRES

En fonction de l'âge de début, une origine génétique rare :

- » Est très probable si < 2 ans
- » Doit être évoquée si < 6 ans
- » Est peu probable si >12 ans
- » Entre 6 et 12 ans, l'origine génétique de l'obésité sera d'autant plus probable qu'il existe d'autres signes associés.

Le deuxième critère est la sévérité car ces formes génétiques rares sont associées à des obésités sévères (IMC>35 kg/m²), résistantes aux traitements habituels (reprise de poids rapide après une chirurgie par exemple).

Le troisième critère est la présence d'altérations du comportement alimentaire apparues dans l'enfance. Il

est donc important de retracer l'histoire du comportement alimentaire en interrogeant l'entourage. Les signaux de faim/rassasiement/satiété sont altérés précocement, puis d'autres troubles apparaissent : impulsivité alimentaire, perte de contrôle, alimentation émotionnelle, préoccupations alimentaires pouvant envahir la vie psychique et sont associées à des comportements de recherche de nourriture.

Enfin, **des signes en lien avec une atteinte hypothalamique** peuvent être présents (retard statural, retard pubertaire, hypogonadisme, troubles du sommeil, dysautonomie) et des **troubles du neurodéveloppement** (troubles du développement intellectuel ou adaptatifs ou du spectre de l'autisme par exemple).

Devant toute obésité sévère, il est important de retracer la trajectoire développementale du patient (apprentissages et acquisitions) et **d'identifier les expériences traumatiques de l'enfance** (score ACE).

¹ <https://afpa.org/outil/courbes-de-croissance-filles-francaises>
<https://afpa.org/outil/courbes-de-croissance-garcons-francais>

ObsGen, un outil numérique gratuit pour aider au diagnostic de l'obésité génétique

Obsgen, disponible gratuitement sur internet, aide à diagnostiquer les obésités génétiques. Créé par l'équipe du CRMR PRADORT, c'est un formulaire avec des questions cliniques destiné aux médecins (généraliste, pédiatre, endocrinologue, chirurgien bariatrique...).

L'outil a été conçu pour être utilisé **lors de vos consultations ou en hospitalisation et lorsque vous suspectez une obésité monogénique et/ou syndromique devant l'apparition précoce, la sévérité, des altérations du comportement alimentaire et/ou des signes hypothalamiques ou neuro-développementaux.**

À partir de l'observation clinique, cet outil permet d'orienter la prescription de tests génétiques. Il faut prévoir environ 10 minutes pour remplir ce questionnaire à l'aide du dossier médical du patient. Une fois complété avec l'accord oral du patient, l'outil génère une réponse et oriente vers un groupe de pathologies (par exemple, une anomalie d'un gène situé dans la voie hypothalamique des mélanocortines) et propose des contacts dans les laboratoires génétiques pouvant réaliser le diagnostic ainsi que des centres cliniques experts pouvant aider au diagnostic et l'évaluation du patient concerné.

ObsGEN en quelques mots

Lancé en mars 2019, ObsGEN c'est l'outil informatique en ligne d'aide au diagnostic génétique des obésités sévères et complexes. À partir de l'observation clinique, il permet d'orienter vers une cause génétique probable et d'aider à la prescription de tests génétiques.

<http://obs-gen.nutriomics.org>



Pour aller plus loin

- <https://pro.followsurg.com/lobesite-genetique-une-maladie-encore-sous-estimee-quelle-solution-pour-la-diagnostiquer/>
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Générique Obésités de causes rares https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280217/fr/generique-obesites-de-causes-rares
- Calcul du score ACE : <https://www.ifemdr.fr/wp-content/uploads/2018/12/questionnaire-sur-les-experiences-traumatiques-de-lenfance.pdf?x92995>