

Obésité infantile: nouveautés thérapeutiques ciblées

Dre INGE RUIZ^a, Dre THÉRÈSE BOUTHORS^a, SYLVIE BORLOZ^a, Dr MICHAEL HAUSCHILD^a,
Dre ALBANE MAGGIO^{b,*} et Pre VALÉRIE M SCHWITZGEBEL^{c,d,*}

Rev Med Suisse 2023; 19: 374-9 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.815.374

L'obésité est une maladie chronique, associée à de multiples complications à court et à long termes, présente chez 4% des enfants et adolescents en Suisse. Un dépistage et une intervention multidisciplinaire précoces sont essentiels pour éviter la persistance de la maladie à l'âge adulte. Les courbes de croissance et de l'IMC sont les outils indispensables pour repérer la maladie et orienter l'étiologie. Ainsi, une obésité d'apparition précoce, de caractère sévère et accompagnée d'une hyperphagie oriente le clinicien vers le diagnostic d'obésité monogénique. Un diagnostic moléculaire précis permet de connaître le gène défectueux et offre, dans certains cas, un traitement ciblé très efficace pour le patient: la leptine en cas de mutation du gène *LEP*, ou le setmélanotide dans les défauts de la voie de signalisation du *MC4R* (*LEPR*, *POMC*, *PCSK1*).

Obesity in infancy: new precision treatment

*Obesity is a chronic disease, which leads to multiple short- and long-term complications. 4% of Swiss children and adolescents are obese. A prompt diagnosis and multicomponent lifestyle intervention is mandatory to avoid persistence of the disease into adulthood. Growth and BMI charts are still the essential tools to diagnose and define the etiology of obesity. A precocious and severe obesity, accompanied by hyperphagia, will raise the suspicion of monogenic obesity. The precise molecular diagnosis enables in some patients the use of a specific treatment. Leptine in case of *LEP* gene defects, or setmelanotide when the affected gene is part of the *MC4R* signaling pathway (*LEPR*, *POMC*, *PCSK1*).*

DÉFINITION ET PRÉVALENCE

L'obésité est définie par un excès de graisse corporelle par rapport aux normes pour l'âge et le genre. La mesure de la graisse corporelle n'étant pas aisée dans la pratique courante, la corpulence est communément évaluée grâce au calcul de l'IMC qui prend en compte le poids du sujet par rapport à sa taille (IMC = poids (kg)/taille² (cm)). Les normes proposées par l'OMS sont les courbes de percentiles les plus souvent

utilisées en Suisse et en Europe. Selon les dernières statistiques de Promotion Santé Suisse, en 2020, 13,2% des enfants et adolescents d'âge scolaire souffraient d'un surpoids et 4% d'obésité. Cette prévalence globale de 17,2% de jeunes en surpoids ou obèses semble, comme dans d'autres pays d'Europe, montrer une stabilisation, voire même une légère diminution depuis environ une dizaine d'années, puisque la prévalence en Suisse était de 18,5% en 2010. Les statistiques en Suisse manquent pour les enfants d'âge préscolaire, mais la prévalence se situe entre 1 et 11% dans les pays européens.¹

IDENTIFICATION PRÉCOCE DES FACTEURS DE RISQUE

La détection précoce des facteurs de risque et de la prise de poids excessive, par le pédiatre ou le médecin de premier recours, est un point crucial pour la prévention et le diagnostic différentiel de l'obésité pédiatrique. En effet, peu de familles consultent pour ce problème à un âge précoce car la surcharge pondérale n'est reconnue par les parents que tardivement, une fois que l'enfant a déjà dépassé les normes supérieures des courbes de l'IMC. Or, nous savons qu'un diagnostic et une prise en charge précoces ont démontré leur efficacité.² Pour le praticien, il s'agit donc de reconnaître l'origine de l'obésité: dite «commune» (polygénique), endocrinienne, syndromique ou monogénique. Le **tableau 1** présente les caractéristiques de chacune de ces entités. Il est à noter qu'un élément essentiel différenciant une obésité commune d'une monogénique est la présence d'une hyperphagie précoce.

INTERVENTIONS FAMILIALES ET COMPORTEMENTALES PRÉCOCES

L'obésité dite «commune» peut être en partie prévenue par une mise en place précoce de bonnes habitudes de vie familiale (activité physique, alimentation, écrans, sommeil, etc.). Cette prévention est primordiale, car la prise de poids excessive durant les premières années est associée à un risque augmenté d'obésité plus tard dans la vie. Comme pour l'obésité commune, un environnement sain, qui implique la coopération de toute la famille, est primordial pour un enfant présentant une hyperphagie dans le cadre d'une obésité d'origine génétique.

RECONNAÎTRE L'HYPERPHAGIE

L'hyperphagie est souvent difficile à reconnaître. L'anamnèse alimentaire détaillée par une diététicienne peut permettre de

^aUnité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, Service de pédiatrie, Département femme-mère-enfant, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne,

^bConsultation santé et mouvement, Service des spécialités pédiatriques, Département de pédiatrie, gynécologie et obstétrique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14,

^cUnité d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques, Service de développement et de croissance, Département de pédiatrie, gynécologie et obstétrique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^dCentre facultaire du diabète, Université de Genève, 1211 Genève 4

inge-lore.ruiz-arana@chuv.ch | therese.bouthors@chuv.ch | sylvie.borloz@chuv.ch
michael.hauschild@chuv.ch | albane.maggio@hcuge.ch | valerie.schwitzgeb@unige.ch

*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

l'identifier au moment des repas et aussi entre les repas avec du chapardage et la consommation cachée d'aliments. L'outil décrit à la **figure 1**, à utiliser avec les enfants, peut servir comme indicateur de l'hyperphagie.

PRISE EN CHARGE DIÉTÉTIQUE ET DU MODE DE VIE

Une collaboration interdisciplinaire est nécessaire pour garantir des messages communs pour la famille et l'enfant.

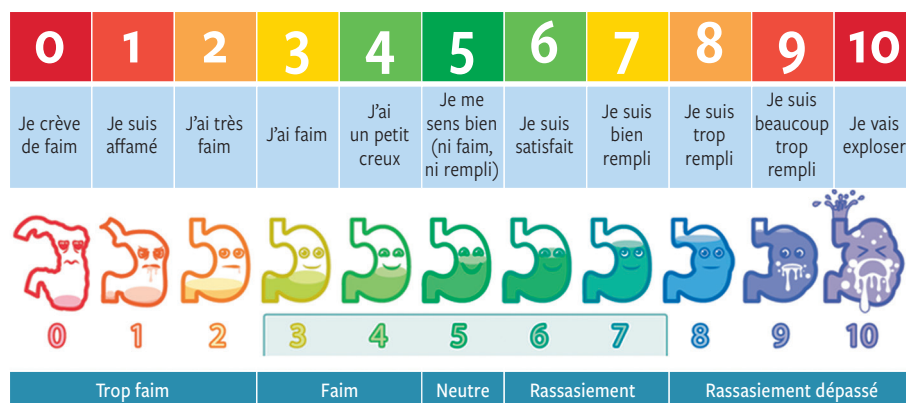
TABEAU 1 Aide au diagnostic différentiel des différents types d'obésités

^a Il y a aujourd'hui un consensus selon lequel l'héritabilité du surpoids serait de 40 à 70%, si l'un ou les deux parents présentent une obésité. L'héritabilité indique quelle part de la variation phénotypique observée au sein d'une population est liée à des facteurs génétiques.
CGH: Array Comparative Genomic Hybridization.

Obésité commune	Obésité endocrinologique	Obésité syndromique	Obésité monogénique
Prévalence			
4% de la population générale des enfants entre 4-15 ans	Chez les enfants avec obésité: • Hypothyroïdie: 14% • Hypercorticisme: 0,9%	-	Chez les enfants avec obésité sévère: 7% (dont 2-5% MC4R)
Facteurs de risque/points d'appel			
<ul style="list-style-type: none"> Niveau socio-économique défavorisé Origine étrangère (issus de l'immigration) Obésité chez les parents^a Facteurs gestationnels (IMC maternel préconceptionnel, prise de poids excessive durant la grossesse, diabète gestationnel, exposition à des toxines, tabac, hormones, etc.) Petit pour l'âge gestationnel Prise de poids rapide durant la petite enfance 	Ralentissement de la croissance et prise de poids concomitante	<ul style="list-style-type: none"> Obésité sévère avant l'âge de 5 ans Retard du développement psychomoteur Petite taille Signes dysmorphiques Hyperphagie Hypogonadisme hypogonadotrope Autres anomalies associées 	<ul style="list-style-type: none"> Obésité sévère avant l'âge de 1-3 ans Hyperphagie Hypogonadisme hypogonadotrope
Causes			
<ul style="list-style-type: none"> Multifactorielle Environnement «obésogène» Polygénique 	<ul style="list-style-type: none"> Hypothyroïdie Syndrome de Cushing Lésion hypothalamique (cranio-pharyngiome) 	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome de Prader-Willi Syndrome de Bardet-Biedl Syndrome de l'X fragile Ostéodystrophie héréditaire d'Albright Syndrome d'Alström Syndrome de Cohen 	Génétique (tableau 2)
Croissance staturale			
Normale ou accélérée	Le plus souvent ralentie	Ralentie	Accélérée pour MC4R
Développement pubertaire			
Précoce	-	-	Phénotype selon quel gène est atteint (tableau 2)
Examens			
Dépistage des complications	<ul style="list-style-type: none"> Hormones thyroïdiennes Test de suppression à la dexaméthasone ou le taux de cortisol libre urinaire sur 24 h 	<ul style="list-style-type: none"> Étude de la méthylation de l'ADN Séquençage de l'exome Caryotype CGH 	<ul style="list-style-type: none"> Dosage de la leptine Recherche de mutation sur les gènes cibles (tableau 2)

FIG 1 Outil pour l'évaluation de l'hyperphagie

Échelle de mesure de faim et de satiété



(Tirée de www.coachtiffanyrn.com, traduite et adaptée par S. Krayenbuhl, CHUV, Lausanne).

TABLEAU 2 Gènes et syndromes impliqués dans l'obésité monogénique et traitement ciblé

AD: autosomal dominant; AR: autosomal récessif; CH: hétérozygote composite; TA: tension artérielle; FDA: Food and Drug Administration, États-Unis; EMA: agence européenne du médicament.

Gènes	Transmission/prévalence	Phénotype	Traitements
LEP	AR, CH < 1/1 000 000	L'obésité débute à 0,3 ± 0,04 an, hyperphagie extrême, infections fréquentes, hypogonadisme	• Métréleptine (essai clinique) • Setmélanotide (essai clinique)
LEPR	AR, CH	L'obésité débute à 0,9 ± 0,13 an, hyperphagie extrême, hypogonadisme, dysfonctions neuroendocrines	Setmélanotide (validé dès 6 ans par la FDA et l'EMA)
MC4R	AD 1-5/10 000	L'obésité débute à 4 ± 3,25 ans, hyperphagie, TA normal-basse, croissance accélérée	• Setmélanotide (essai clinique) • Liraglutide (approuvé dans le traitement de l'obésité en Suisse)
MRAP2	AR	Hyperphagie, hyperglycémie, hypertension	-
POMC	AR < 1/1 000 000	Hyperphagie, insuffisance surrénale, cheveux roux	Setmélanotide (validé dès 6 ans par la FDA et l'EMA)
PCSK1	AR < 1/1 000 000	Entéropathie (diarrhée chronique), hypoglycémie postprandiale, endocrinopathie par défaut de clivage de prohormones	Setmélanotide (validé dès 6 ans par la FDA et l'EMA)
SIM1	AR	Retard développemental	Setmélanotide (essai clinique)
ADCY3	AR, intermédiaire	Hyperphagie	-
SH2B1	AR < 1/1 000 000	Hyperinsulinémie, retard langage, troubles du comportement	Setmélanotide (essai clinique)
NTRK2 (TRKB)	AR	Hyperphagie, retard développemental, hyperactivité	-
BDNF	AR	Hyperphagie, retard développemental, diminution de la nociception	-
KSR2	AR	Hyperphagie, résistance à l'insuline sévère	-
PHIP	AR < 1/1 000 000	Retard développemental, signes dysmorphiques	-
GNAS	AR, empreinte paternelle	Petite taille, pseudohypoparathyroïdie, brachydactylie	-
Syndromes génétiques			
Syndrome de Prader Willi	AD 1-9/100 000	Hypotonie néonatale, retard croissance, retard développemental	Setmélanotide (essai clinique)
Syndrome de Bardet Biedl	AR	Dystrophie rétinienne, dysfonction rénale, dysmorphie extrémités	Setmélanotide (essai clinique)
Syndrome d'Alström	AR 1-9/1 000 000	Dystrophie rétinienne, surdité, dysfonctions rénale, hépatique, pulmonaire	Setmélanotide (essai clinique)

(Adapté des réf. 9,12).

Les messages principaux pour les parents pour la gestion de l'hyperphagie sont:

- Maintenir un cadre bienveillant autour des repas familiaux en respectant des horaires réguliers, un volume suffisant dans l'assiette avec des légumes à chaque repas afin de diminuer l'anxiété autour des repas (figure 2).
- Limiter l'accès aux aliments industriels ultratransformés et à ceux sucrés afin de diminuer l'attraction pour le goût très sucré et/ou très salé.³
- Aménager l'environnement pour réduire l'accès aux aliments (moins de stocks, pas d'aliments visibles, fermeture de la cuisine ou des armoires).
- Anticiper les situations à risque de débordement alimentaire comme les repas à l'extérieur (école, anniversaire, restaurant) et rassurer l'enfant sur ce à quoi il aura droit sans changer d'avis ensuite. Tout cela dans l'idée de la maxime «pas de doute, pas d'espoir, pas de déception».
- Favoriser une activité physique régulière et solliciter le soutien d'un maître de sport en activités physiques adaptées ou un physiothérapeute si besoin.

Les autres mesures préventives sont la limitation de l'accès aux écrans et de garantir un temps de sommeil suffisant.

FIG 2 Assiette type de repas équilibré



(© Société Suisse de Nutrition SSN, Promotion Santé Suisse, Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires OSAV/2015 (www.sge-ssn.ch/fr)).

DE QUOI DÉPEND LE SUCCÈS DES INTERVENTIONS PRÉCOCES?

Chez les enfants et adolescents atteints d'une obésité « commune », les interventions multidisciplinaires sur l'activité physique, la diète et le comportement réduisent significativement l'IMC, le z-score de l'IMC et le poids comparés aux soins standards⁴ (figure 3). L'effet du traitement multidisciplinaire est plus prononcé chez les enfants de moins de 6 ans.^{5,6} Il est intéressant de noter que dans le groupe d'âge des 6-11 ans, une intervention multidisciplinaire, seulement sur les parents et pas sur l'enfant, a un effet comparable à une intervention parent-enfant. Cela souligne l'importance de

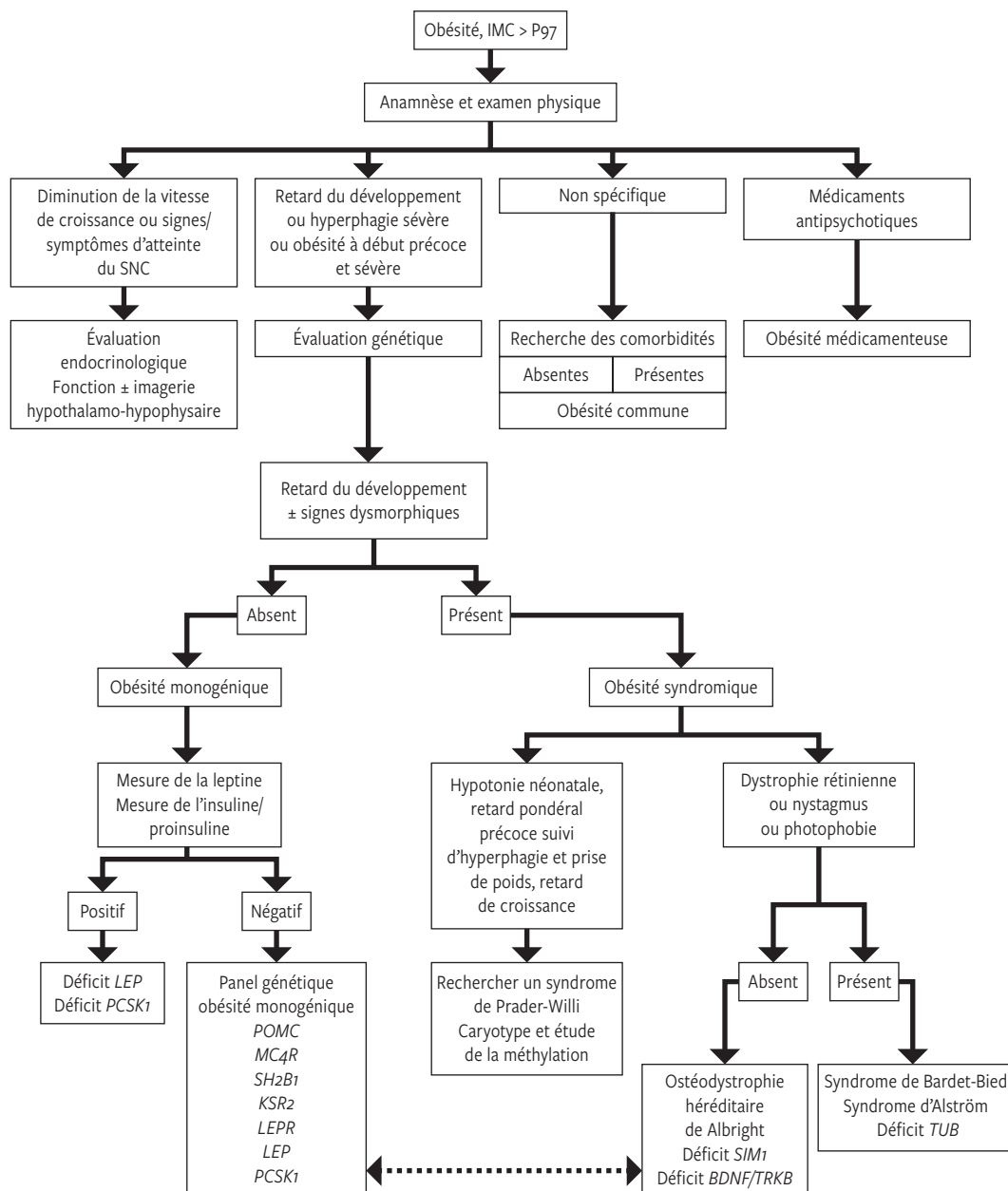
l'implication de la famille dans la prise en charge de l'obésité infantile.⁷ Les enfants atteints d'une obésité syndromique ou monogénique répondent quant à eux peu aux interventions multidisciplinaires et même à la chirurgie bariatrique. Le traitement pharmacologique ciblé est ainsi particulièrement important dans ces situations.⁸

QUAND FAUT-IL PENSER À UNE OBÉSITÉ D'ORIGINE MONOGÉNIQUE?

L'obésité monogénique peut se présenter dès la première année de vie (figure 4). Les gènes impliqués font partie de

FIG 3 Arbre décisionnel pour la prise en charge diagnostique de l'enfant obèse

P97: 97^e percentile.

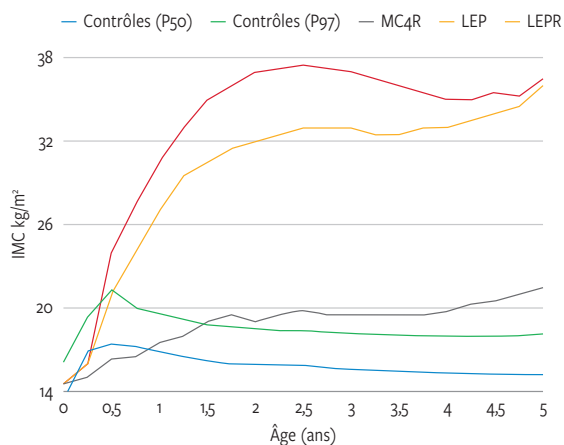


(Adaptée de réf. 13).

FIG 4 Trajectoires d'IMC typiques pour différentes obésités monogéniques

Courbes pour garçons.

LEP: mutation du gène *LEP*; LEPR: mutation du gène *LEPR*; MC4R: mutation du gène *MC4R*; P97: 97^e percentile; P50: 50^e percentile.



(Adaptée de réf. 14).

réseau qui contrôle l'appétit et la satiété. Le phénotype dépend du génotype (tableau 2). Le déficit en leptine ou de son récepteur figure parmi les obésités les plus sévères. Les trajectoires de l'IMC sont caractéristiques et peuvent aider à identifier les patients nécessitant une analyse génétique de manière précoce (figure 4). Les enfants présentant une mutation dans le gène *MC4R* développent leur obésité en moyenne vers l'âge de 4 ans (figure 4). Chez ceux qui associent une obésité et un déficit intellectuel, une recherche de cause génétique s'impose (tableau 2). D'autres obésités syndromiques sont mentionnées dans le tableau 2.

ANALYSE GÉNÉTIQUE

Les obésités d'origine monogénique font partie des maladies rares, définies par une prévalence de moins de 1 sur 3000 enfants. La demande d'analyses génétiques auprès des assurances maladie doivent se faire par le formulaire «maladie orpheline». Ce formulaire peut être téléchargé sur le site suivant: https://sgmg.ch/storage/app/media/Downloads/Antrag%20Orphan/V4_Antrag-Orphan-FR_Version-01.06.2022.pdf. L'analyse de l'ensemble des gènes impliqués dans cette entité se fait par le biais d'un exome ciblé (panel de gènes).

TRAITEMENT DE PRÉCISION DES OBÉSITÉS MONOGÉNIQUES

L'importance du diagnostic d'une obésité monogénique découle de la possibilité d'introduire un traitement ciblé qui dépend du gène défectueux (tableau 2). Les patients avec un déficit congénital en leptine peuvent être substitués par de la leptine (métréleptine), ce qui abolit l'hyperphagie avec une normalisation du poids et permet le développement pubertaire. Toutefois, la leptine exerce un effet procancéreux, par l'activation de la prolifération cellulaire et un effet anti-apoptotique,⁹ avec un risque accru de lymphome, maladie

développée par 3 patients traités. Le setmélanotide est un agoniste du MC4R (récepteur des mélanocortines de type 4), ce médicament est donc proposé dans toutes les obésités monogéniques liées à un défaut dans la voie de signalisation du MC4R, afin de diminuer l'hyperphagie (tableau 2). L'efficacité du setmélanotide chez les individus avec une mutation de *MC4R* dépend du type de mutation. Ce médicament est autorisé à partir de l'âge de 6 ans dans l'Union européenne.

ANALOGUES DU GLP1

Un traitement de pointe pour l'obésité commune et pour certaines obésités monogéniques

En dehors des situations exceptionnelles des obésités monogéniques, de nombreux patients souffrent d'une obésité sévère, avec une évolution inquiétante malgré le suivi multidisciplinaire. Le GLP1 est une hormone sécrétée par le tube digestif en réponse au passage du chyme, et qui, grâce à son action au niveau des récepteurs hypothalamiques et au niveau intestinal en diminuant la motilité intestinale, participe à la sensation de satiété. C'est ainsi qu'il apparaît que le GLP1 participe à la perte pondérale après chirurgie bariatrique. En effet, sa sécrétion est significativement augmentée après ce type de chirurgie. Par ailleurs, son effet stimulateur de la sécrétion et de la biosynthèse de l'insuline au niveau pancréatique en a fait un traitement efficace du diabète de type 2. En Suisse, les analogues du GLP1 sont utilisés pour le traitement de l'obésité chez les adultes depuis 2016 (remboursé depuis 2020). Depuis 2021, suite à une grande étude pédiatrique randomisée contre placebo montrant leur efficacité chez les adolescents (diminution supérieure à 5% de l'IMC pour 43,3% des patients traités par liraglutide à la semaine 56 vs 18,7% des patients du groupe placebo), leur prescription est autorisée dès 12 ans pour les patients avec une obésité, en complément de mesures hygiénodététiques et en l'absence d'un trouble du comportement alimentaire avéré.¹⁰ Outre leur effet chez les patients atteints d'obésité «commune», les analogues du GLP1 permettent aussi une perte de poids significative chez les patients atteints de mutations de *MC4R*.¹¹ À l'heure actuelle, le remboursement n'est pas obligatoire selon la LaMal et doit donc faire l'objet d'une demande par le spécialiste.

CONCLUSION

Les avancées dans la compréhension de la physiopathologie de l'obésité «commune» et monogénique ont permis le développement de traitements pharmacologiques ciblés au cours des dernières années. Les enfants atteints d'une obésité monogénique répondent peu aux interventions multidisciplinaires. Leur identification et un diagnostic moléculaire sont essentiels pour une prise en charge adaptée.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

I. Ruiz: <https://orcid.org/0000-0002-4728-2127>

T. Bouthors: <https://orcid.org/0000-0002-0062-7423>

S. Borloz: <https://orcid.org/0000-0002-6199-1413>

M. Hauschild: <https://orcid.org/0000-0002-1940-8730>

A. Maggio: <https://orcid.org/0000-0002-9110-4467>

V. Schwitzgebel: <https://orcid.org/0000-0002-8015-950X>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'outil essentiel pour diagnostiquer et différencier une obésité «commune» d'une monogénique est l'analyse de la trajectoire de l'enfant sur la courbe de l'IMC
- Les obésités monogéniques s'accompagnent souvent de caractéristiques cliniques précises selon le gène atteint. L'hyperphagie est le symptôme dominant chez tous les patients et une échelle numérique permet de l'évaluer
- Les mutations du gène *MC4R* sont les défauts moléculaires les plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints d'une obésité monogénique. Le setmélanothide peut être utilisé selon le type de mutation, et les patients bénéficient également des traitements utilisés dans l'obésité «commune» comme les analogues du GLP1
- Les patients atteints d'un défaut au niveau des gènes *LEPR*, *POMC* et *PCSK1* peuvent être traités par le setmélanothide, qui peut aussi être essayé par défaut sur d'autres gènes, comme le *MC4R*. Les patients porteurs d'une mutation dans le gène *LEP* seront traités par la leptine
- La présence d'un retard du développement ou des signes dysmorphiques doivent faire évoquer une obésité syndromique

1 van Stralen MM, te Velde SJ, van Nassau F, et al. Weight status of European preschool children and associations with family demographics and energy balance-related behaviours:

a pooled analysis of six European studies. *Obes Rev.* 2012;13 Suppl 1:29-41.

2 *Boutelle KN, Rhee KE, Liang J, et al. Effect of Attendance of the Child

on Body Weight, Energy Intake, and Physical Activity in Childhood Obesity Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):622-8.

3 **Beslay M, Srour B, Méjean C, et al. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. *PLoS Med.* 2020;17(8):e1003256.

4 Colquitt JL, Loveman E, O'Malley C, et al. Diet, physical activity, and behavioural interventions for the treatment of overweight or obesity in preschool children up to the age of 6 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(3):CD012105.

5 Mead E, Brown T, Rees K, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD012651.

6 Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD012691.

7 Loveman E, Al-Khudairy L, Johnson RE, et al. Parent-only interventions for childhood overweight or obesity in children aged 5 to 11 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD012008.

8 Kühnen P, Biebermann H, Wie-

gand S. Pharmacotherapy in Childhood Obesity. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(2):177-92.

9 **Hinney A, Körner A, Fischer-Pososvsky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(10):623-37.

10 Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2117-28.

11 Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, et al. Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist. *CMET.* 2018;28(1):23-32.e3.

12 Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022;23(2):120-33.

13 *Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2017;102(3):709-57.

14 Kohlsdorf K, Nunziata A, Funcke JB, et al. Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. *Int J Obes (Lond).* 2018;42(9):1602-9.

* à lire

** à lire absolument