

ARTICLE

Reconnaître les obésités syndromiques

L'obésité de l'enfant est un motif fréquent de consultation en endocrinologie pédiatrique puisque 3 à 4 % des enfants vivant actuellement en France sont obèses[1]. Le plus souvent, l'obésité dite « commune » est le diagnostic retenu. On explique celle-ci par l'existence de facteurs de risques environnementaux et sociétaux favorisant un excès d'apport et un défaut de dépenses caloriques sur un terrain génétiquement prédisposé.

Cependant, dans sa démarche diagnostique, le pédiatre doit savoir reconnaître une obésité syndromique, à la fois parce que son diagnostic permet d'apporter aux parents une information souvent déculpabilisante et parce que ce diagnostic peut conduire à proposer une prise en charge spécifique. Parmi les causes d'obésité autres que l'obésité commune, on distingue les obésités endocriniennes (syndrome de Cushing, syndrome hypothalamique), les obésités monogéniques et les situations où l'obésité fait partie d'un syndrome. Le diagnostic d'obésité syndromique est classiquement retenu devant une obésité associée à au moins un autre signe tel qu'un retard mental, une dysmorphie faciale, une malformation congénitale majeure. Les obésités monogéniques rapportées dans la littérature peuvent être associées à d'autres signes, comme un hypogonadisme, un retard de développement, une grande taille. Elles

motivent la démarche diagnostique que nous proposons dans cet article.

Les signes d'appel en consultation

Devant un enfant venant consulter pour une obésité, les éléments à l'interrogatoire ou lors de l'examen clinique devant alerter le praticien et pouvant le conduire au diagnostic d'obésité syndromique sont les suivants :

- Hypotonie néonatale
- Retard du développement et retard mental non étiqueté
- Syndrome dysmorphique
- Trouble précoce du comportement alimentaire
- Rebond d'adiposité très précoce (avant 3 ans)
- Hypogonadisme (micropénis, retard pubertaire)
- Malformation congénitale majeure

En pratique, les signes les plus évidents à observer et pouvant conduire au diagnostic d'obésité syndromique sont i) un retard du développement et/ou un retard mental ou ii) une adiposité très précoce.

- i. Devant un retard du développement ou un retard mental et une obésité, la question se pose d'une obésité s'intégrant dans un syndrome avec retard mental ou d'une obésité commune associée à un retard mental d'origine non encore

connue. Les autres éléments de l'examen, notamment l'existence de signes dysmorphiques, peuvent alors orienter le diagnostic vers une obésité syndromique.

- ii. Dans le cas d'une obésité avec adiposité très précoce (< 3 ans), des troubles précoces du comportement alimentaire et/ou la notion d'un hypogonadisme chez un garçon orientent le diagnostic vers une mutation d'un gène sur la voie de la régulation de la prise alimentaire (leptine, récepteur de la leptine, pro-opiomélanocortine, prohormone convertase 1, récepteur de la mélanocortine 4).

Les obésités syndromiques à connaître

Dans la situation des obésités précoces (âge <3 ans) sévères (BMI>3 SDS), une obésité dite monogénique, car expliquée par la mutation d'un seul gène, doit être évoquée. Le tableau ci-dessous rassemble les anomalies génétiques classiques décrites dans la littérature. Au sein d'une cohorte de patients ayant une obésité précoce sévère, les mutations les plus fréquemment retrouvées sont les mutations du gène MC4R (5-6 %) [2] et du gène du récepteur de la leptine (3%) [3]. Le tableau page 42 rassemble les obésités syndromiques les plus fréquemment évoquées. Dans ce groupe, on distingue les

Gènes impliqués	Signes associés à l'obésité très précoce	Mode de transmission
LEP (leptine)	Hypogonadisme, infections fréquentes, leptine indétectable	autosomique récessif
LEPR (leptine récepteur)	Hypogonadisme	autosomique récessif
POMC (pro-opiomélanocortine)	Hypo-pigmentation, déficit isolé en ACTH	autosomique récessif
PCSK1 (prohormone-convertase1)	Hypoglycémie post-prandiale, hypogonadisme, déficit en glucocorticoïdes, augmentation de la proinsuline, malabsorption néonatale	autosomique récessif
MC4R (récepteur 4 de la mélanocortine)	Accélération de la croissance, taille finale augmentée	autosomique dominant

Obésités monogéniques responsables d'obésité précoce sévère [5].

	Manifestations	Incidences/Modes de transmission	Mécanismes génétiques
Mutations géniques			
Syndrome de Bardet-Biedl	Rétinite pigmentaire Polydactylie post-axiale Difficultés d'apprentissage inconstantes et de sévérités variables Hypogonadisme hypogonadotrophique chez les garçons Malformations génito-urinaires complexes chez les filles Atteinte rénale Ataxie et troubles de la coordination	1/125000 à 1/175000 naissances Autosomique récessif	Mutations génétiques 14 gènes impliqués (BBS1 à BBS14) Notion de transmission sous un mode triallélique dans certaines familles
Syndrome d'Alström [7]	Obésité précoce avant l'âge de 3 ans Dystrophie des cônes et des bâtonnets ; surdité Insulinorésistance/diabète sucré Cardiomyopathie dilatée Atteinte rénale ; atteinte hépatique; Infections pulmonaires récidivantes Hypogonadisme (garçons) ;Dysménorrhée et/ou hyperandrogénisme (filles) Retard des acquisitions	Autosomique récessif	Mutation du gène ALMS1 localisé en 2p13
Syndrome de Cohen	Dysmorphie cranio faciale (visage hypotonique, cheveux bas implantés, nez avec pointe bulbair, micrognathie, lèvre supérieures fines, philtrum court et émoussé, incisives centrales et supérieures proéminentes, microcéphalie) Myopie forte/Dystrophie rétinienne Retard mental variable ; sociabilité excessive Obésité tronculaire avec extrémités effilées (adolescence) Neutropénie Hyperlaxité articulaire	Autosomique récessif	Mutation du gène COH1 localisé en 8q22
Anomalies d'empreinte			
Syndrome de Prader-Willi	Hypotonie néonatale sévère avec difficultés de succion Syndrome dysmorphique caractéristique Prise de poids difficile pendant la première année de vie puis obésité sévère précoce avec hyperphagie et obsession de la nourriture Retard psychomoteur ; troubles du comportement Troubles psychiatriques spécifiques Petite taille, déficit en hormone de croissance ; hypogonadisme Scoliose	1/15000 à 1/20000 naissances Autosomique dominant Sporadique	Anomalie d'empreinte génomique en 15q11-q13 Del paternel (53%) DUP maternelle (42%) Défaut de mécanismes régissant l'empreinte (5%) [8]
Ostéodystrophie héréditaire d'Albright	Faciès rond Brachymétopie /brachymétopie des IVème et Vème doigts Calcifications sous-cutanées Retard psychomoteur Pseudo hypoparathyroïdie (hypocalcémie, hyperphosphorémie, élévation de la PTH) ; résistance à la TSH	Autosomique dominant	Anomalie d'empreinte génomique Gène GNAS en 20q13.2-q13.3

	Manifestations	Incidences/Modes de transmission	Mécanismes génétiques
Syndromes microdélétionnels			
Disomie uniparentale maternelle du Chromosome 14	Retard de croissance pré et post-natal, petite taille Difficultés alimentaires, obésité après la petite enfance Hypotonie, hyperlaxité articulaire Petites mains Anomalies faciales inconstantes (bosses frontales, palais haut, philtrum court) Hydrocéphalie et macrocéphalie Retard psychomoteur modéré	Autosomique dominant Sporadique	Anomalie d'empreinte génomique de la région 14q32.3 DUP mat (70-80%) Délétion de l'allèle paternel ou duplication de l'allèle maternel (10%) Hypométhylation de l'allèle maternel (12%) Délétion paternelle du centre d'empreinte (<2%)
Délétion 2q37	Dysmorphie faciale (front proéminent, cheveux épars, sourcils épars et arqués, visage rond avec joues pleines, énoptalmie, filtrum court, oreilles dysplasiques) Phénotype proche de l'ODA sur le plan osseux Hypotonie initiale Troubles du comportement Malformations (cardiaques, digestives, urogénitales)	Autosomique dominant	Gène impliqué : HDAC4
Délétion 6q16	Phénotype « Prader-Willi like » (hypotonie néonatale, difficultés d'alimentation puis hyperphagie) Face ronde ; micrognathisme Strabisme, troubles de la réfraction Malformations cardiaques ou cérébrales Troubles du comportement Obésité après 3-4 ans	Autosomique dominant	Gène impliqué : SIM1
Délétion 16p11.2	Retard des acquisitions ; troubles du comportement, traits autistiques Epilepsie	2% dans cohorte d'obésité syndromique [9,10]	Gène impliqué : SH2B1 ?
Autres mécanismes			
Syndrome de l'X fragile « Prader-Willi like » [11]	Retard mental Visage rond ; mains et pieds petits et larges Hyperpigmentation cutanée localisée (péri-orbitaire, axillaire, génitale) Hypogonadisme (pas de macroorchidie postpubertaire) Hyperactivité avec trouble de l'attention Développement de l'obésité entre 5 et 7 ans sans hyperphagie	1/4000 Lié à l'X	Extension de triplets Gène FRM1

Obésités syndromiques les plus connues, classées en fonction des mécanismes génétiques, d'après [6].

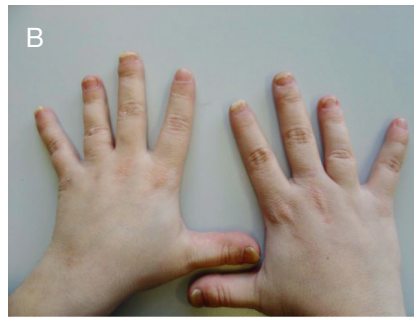
syndromes d'origine génique, chromosomique ou en lien avec une anomalie d'empreinte. Parmi les obésités syndromiques, le syndrome de Prader-Willi est le plus connu des pédiatres endocrinologues. Le développement de sa prise en charge, sous l'impulsion des centres de référence nationaux et basée sur la multidisciplinarité doit servir d'exemple pour les prises en charge des autres obésités syndromiques.

Quelle démarche diagnostique ?

Devant une possible situation d'obésité monogénique, les examens suivants peuvent guider le diagnostic :

- Dosage de leptine. L'absence de leptine orientera vers une mutation du gène LEP. En situation de mutation du récepteur de la leptine, les taux de leptine sont ceux d'enfants présentant une obésité sans anomalie de récepteur [3].

- Exploration d'un hypogonadisme central retrouvé cliniquement
- Dosage du cortisol et de l'ACTH en cas de suspicion de mutation de la POMC ou de PCSK1
- Recherche d'une mutation MC4R : cette étude est la première à réaliser en absence de signe d'orientation spécifique devant une obésité très précoce et compte tenu de la fréquence des mutations retrouvées



(A) et (B) Brachymétacarpie IV-V chez un enfant porteur d'une ostéodystrophie d'Albright ; (C) Brachydactylie généralisée dans un syndrome de Bardet-Biedl ; (D) Jeune fille présentant un syndrome de Cohen

dans des populations ciblées.

L'exploration d'une obésité syndromique sera guidée par le syndrome suspecté à l'examen clinique. Les manifestations retrouvées dans les obésités syndromiques concernent en premier lieu les troubles du métabolisme phospho-calcique, les atteintes ophtalmologiques, les anomalies fonctionnelles ou malformatives urinaires et les malformations cardiaques. On peut proposer une liste d'examen à pratiquer devant une forte suspicion d'obésité syndromique sans orientation spécifique à l'examen clinique :

- Calcémie, phosphorémie, PTH, vit D
- TSH, T4L
- Glycosurie, protéinurie
- Echographie rénale
- Echographie cardiaque
- Electrorétinogramme/ Fond d'œil

Si ces différents examens n'orientent pas plus le diagnostic et ne conduisent pas vers une étude moléculaire spécifique, il paraît intéressant à ce stade de rappeler les recommandations concernant la démarche diagnostique devant un retard mental non étiqueté. Cette démarche repose sur la réalisation d'une recherche d'anomalies structurales de l'ADN (délétions, dupli-

cation) par cytogénétique moléculaire pan-génomique (CGH-Array pour « hybridation génomique comparative sur matrice ordonnée en micro-réseau ») [4]. Le rendement de cette technique en situation de retard mental non étiqueté est de 10 à 20 %. Appliquée à une cohorte de 100 patients présentant cliniquement une obésité syndromique, cette méthode d'analyse nous a permis de trouver des anomalies de nombres de copies pouvant expliquer l'obésité syndromique chez 23 % des enfants [5]. On peut rappeler ici que l'imputabilité de résultats d'analyse par CGH-array requiert la comparaison des analyses faites chez l'enfant avec celles faites chez les deux parents, ce qui est parfois difficile à organiser dans la pratique de la consultation pour obésité pédiatrique. La réalisation de puces explorant de façon systématique l'exome ciblé sur des régions précises du génome responsables d'obésité est une option diagnostique d'avenir. L'étude de l'exome « tout génome » sera aussi une source de connaissances nouvelles pour les obésités syndromiques dont le gène n'a pas encore été identifié.

Chez le garçon, devant une normalité de la CGH-array, une recherche d'X fragile peut être proposée, notamment devant des anté-

cédents de dysthyroïdie et de ménopause précoce chez des femmes de la famille.

Pascal Barat

Endocrinologie et diabétologie
pédiatrique
Hôpital des Enfants
CHU Bordeaux

Sophie Naudion

Service de génétique
CHU Bordeaux

RÉFÉRENCES

1. Castetbon K. [Recent prevalence of child and adolescent overweight and obesity in France and abroad]. *Arch Pediatr* 2015; 22(1): 111-5.
2. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, 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.
3. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007; 356(3): 237-47.
4. Verloes A, Heron D, Billette de Villemeur T, et al. [Diagnostic investigations for an unexplained developmental disability]. *Arch Pediatr* 2012; 19(2): 194-207.
5. Ramachandrapa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest* 2011; 121(6): 2080-6.
6. Delrue MA, Naudion S, Tauber M. Syndromes avec obésité. In: Doin, ed. *Syndromes dysmorphiques*. Wolters Kluwer France ed; 2013: 113.
7. Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alstrom syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(12): 1193-202.
8. Bar C, Diene G, Molinas C, Casper C, Tauber M. Birth incidence of Prader-Willi syndrome in France. *European Society of Paediatric Endocrinology*. Barcelona; 2015. p. P2-500.
9. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463(7281): 666-70.
10. Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature* 2010; 463(7281): 671-5.
11. De Vries BB, Niermeijer MF. The Prader-Willi-like phenotype in fragile X patients: a designation facilitating clinical (and molecular) differential diagnosis. *J Med Genet* 1994; 31(10): 820.