

Génétique des obésités monogéniques

Genetics of monogenic obesities

C. Poitou^{1, 3}, B. Dubern², K. Clément^{1, 3}

¹ Pôle endocrinologie et nutrition,
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
AP-HP, Paris.

² Inserm Nutriomique U872 (équipe 7),
Université Pierre-et-Marie-Curie - Paris 6,
Centre de recherche des Cordeliers,
Paris.

³ Service de nutrition
et de gastro-entérologie pédiatrique,
Hôpital Trousseau, AP-HP, Paris.

Résumé

Le développement d'une obésité est parfois lié à des anomalies génétiques rares. On distingue les obésités syndromiques et les formes monogéniques. Les obésités syndromiques sont associées à d'autres anomalies du développement (retard mental, dysmorphie, malformations, atteintes neurosensorielles), la plus fréquente étant le syndrome de Prader-Willi, dont l'une des caractéristiques majeures est la présence de troubles du comportement alimentaire incontrôlables. La prise en charge de ces obésités est rendue difficile par la co-existence d'atteintes souvent pluriviscérales et d'anomalies comportementales.

La mise en évidence de formes monogéniques d'obésité a permis de progresser dans la compréhension des mécanismes de régulation centrale du poids. En effet, les anomalies génétiques en cause affectent le plus souvent des facteurs clés de la régulation du poids, intervenant dans la voie de la leptine et des mélanocortines, cible essentielle de la leptine dans l'hypothalamus. Ces obésités se caractérisent par un début précoce, généralement dans l'enfance, avec une prise de poids rapide et sévère.

L'approche clinique est importante, car elle permet d'orienter vers une origine génétique pour, ainsi, permettre un éventuel diagnostic moléculaire et une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire.

Mots-clés : Obésité syndromique – maladies monogéniques – syndrome de Prader-Willi – mélanocortines de type 4 (MC4-R) – leptine.

Summary

The development of obesity is sometimes related to rare genetic abnormalities. This is the case in syndromic obesities and in monogenic rare mutations. Syndromic obesities are associated with developmental abnormalities (mental retardation, dysmorphic features, malformations, sensorineural deficiency, etc.). The most frequent of these obesity syndromes is the Prader-Willi syndrome, one of whose major characteristics is the presence of uncontrollable eating disorders. The clinical care of these patients is complex, complicated by the coexistence with plurivisceral abnormalities and behavioral disorders and necessitates the involvement of multiple clinical expertises.

Identification of monogenic forms of obesity has led to progress in understanding mechanisms of central body weight regulation. Indeed, the genetic mutations mostly affect key factors related to the leptin and the melanocortin hypothalamic pathways, involved in energy homeostasis regulation. All mutations in these candidate genes lead to hyperphagia and severe obesity occurring soon after birth.

A careful clinical observation is important to highlight evidence for a genetic origin. This approach is essential for molecular diagnostic and future research and allows development of specialized and multidisciplinary care.

Key-words: Syndromic obesity – monogenic diseases – Prader-Willi syndrome - type 4 – melanocortins (MC4-R) – leptin.

Correspondance :

Christine Poitou

Pôle endocrinologie et nutrition
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière
47-83, boulevard de l'hôpital
75951 Paris cedex 13
christine.poitou-bernert@psl.aphp.fr

Introduction

L'obésité est associée à de nombreux syndromes génétiques rares [1]. Ces syndromes comprennent, outre l'obésité, des signes caractéristiques, comme un retard mental ou des anomalies neurosensorielles. Les plus connus sont les syndromes de Prader-Willi, Cohen, Alström et Bardet-Biedl, dont certains gènes responsables ont été localisés et caractérisés. Néanmoins, la rareté de ces maladies et leur hétérogénéité rendent difficiles les études moléculaires et la caractérisation des gènes en cause.

Une autre stratégie, qui s'est soldée par un succès important, a été de cibler des sujets atteints d'obésité massive et précoce pour des gènes candidats impliqués dans les formes génétiques d'obésité du rongeur. Ces découvertes ont été possibles grâce à l'approche moléculaire associée à l'analyse fine de situations cliniques. Contrairement aux exemples précédents, l'anomalie génétique en cause affecte des facteurs clés du contrôle de la régulation du poids, impliquant la leptine (chef d'orchestre contrôlant la régulation du poids et plusieurs voies endocrines) et la voie des mélanocortines, voie cible de la leptine dans l'hypothalamus.

Obésités syndromiques

Le terme d'obésité syndromique est appliqué aux syndromes dont l'obésité est l'une des constellations de nombreux symptômes, d'ordre endocrinien, neurosensoriel, comportemental et de développement. Le site internet *Orphanet* (www.orpha.net/) les répertorie et fournit aux médecins et chercheurs une aide au diagnostic qui n'est pas toujours aisée. Les progrès des études moléculaires ont permis d'identifier quelques gènes impliqués dans ces maladies, mais ils expliquent de façon incomplète la grande hétérogénéité phénotypique les caractérisant.

Le syndrome de Prader-Willi

Parmi les syndromes les plus connus, le syndrome de Prader-Willi (SPW), est l'une des plus fréquentes maladies génétiques liées à l'obésité. Cette patholo-

gie est reconnue comme une maladie à transmission autosomique dominante, mais secondaire au phénomène d'empreinte transmise par l'allèle paternel. Le SPW est caractérisé par :

- une hypotonie néonatale ;
- une hyperphagie et impulsivité alimentaire sévère ;
- des troubles du comportement ;
- des traits dysmorphiques ;
- un retard mental ;
- une obésité progressive ;
- un hypogonadisme.

La cause moléculaire la plus commune des SPW est la suppression, par délétion génomique ou par anomalie fonctionnelle, d'une région chromosomique située sur le chromosome 15 (15q11.2-q12). Au moins trois gènes, dans cette région, ont été reconnus, et codent pour différentes protéines dont les fonctions ne sont pas complètement comprises. L'on pense que plusieurs gènes sont affectés et expliquent le phénotype multiple des sujets atteints de SPW. Les gènes affectés codent, par exemple, pour des petites protéines des ribosomes, des protéines en doigt de zinc, impliquées dans la transcription des gènes (*ZNF127AS*, *PAR5*, *PARSN*, *IPW*, et *PAR1*), ainsi que pour la necdine, une protéine impliquée dans la croissance cellulaire. Des anomalies hormonales ont été observées dans le SPW, telles qu'une synthèse excessive de ghréline, qui augmente l'appétit par activation des neurones hypothalamiques à neuropeptide Y.

Le syndrome de Bardet-Biedl

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) est une maladie à transmission autosomique récessive rare, qui se caractérise, outre l'obésité, par :

- une dystrophie rétinienne ;
 - une polydactylie ;
 - des anomalies rénales ;
 - parfois un hypogonadisme ;
 - parfois des troubles d'apprentissage.
- L'approche génétique, dans les familles affectées par le syndrome, a révélé que plusieurs gènes différents sont impliqués – une douzaine au moins –, mais sont tous liés au fonctionnement des cils primaires. Le concept de ciliopathie (maladie des cils primaires) a été introduit. Ces cellules ciliées sont impliquées dans le

développement des mammifères, contribuant notamment à la symétrie droite/gauche et permettant aux organes (cœur, foie, poumons) d'avoir une position correcte. Les structures ciliées permettent de transmettre des messages de signalisation de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. On comprend donc que des dysfonctionnements dans ces processus, mettant en jeu les cellules ciliées, puissent contribuer aux altérations des épithéliums pigmentaires essentiels à la vision et aux anomalies de positionnement de certains organes, tels que le rein. Il reste cependant à mieux comprendre en quoi ces dysfonctionnements conduisent à l'obésité.

Le mode de transmission a été un sujet de controverse, car il existe des situations cliniques où des patients porteurs d'une mutation homozygote n'expriment pas l'obésité. L'équipe de Katsanis [2] a rapporté que, dans certaines familles, il faut être porteur de deux mutations récessives et d'une troisième hétérozygote pour exprimer le phénotype.

Le syndrome d'Alström

Le syndrome d'Alström présente des similitudes cliniques avec le BBS. Il est maintenant reconnu comme une ciliopathie.

L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright

L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright (OMIM 103580), également connue sous le nom de pseudo-hypoparathyroïdie de type 1A, est un autre exemple de maladie autosomique dominante transmise par la mère. Elle est caractérisée par :

- une petite taille ;
- une obésité ;
- une brachydactylie ;
- des malformations du crâne et de la face ;
- parfois, des anomalies du développement.

Ce syndrome associe une résistance à diverses hormones, dont une résistance à l'action de la parathormone.

Une mutation située dans le gène *GNAS1* a été identifiée. Ce gène code pour la sous-unité alpha de la protéine Gs, une sous-unité importante des récepteurs membranaires couplés aux protéines G. Certaines de ces protéines sont

Génétique

susceptibles d'être impliquées dans les circuits hypothalamiques qui contrôlent le bilan énergétique.

La nécessité d'études génétiques

Ces exemples soulignent la nécessité d'études dans les familles touchées par ces syndromes, afin de caractériser les gènes responsables de ces maladies rares. Bien que certains de ces gènes aient été identifiés, il est nécessaire de décrire les liens physiopathologiques entre leurs produits protéiques et le développement des maladies dont les traits cliniques sont multiples, mais qui présentent également des points communs (rétinopathie, retard mental).

Obésités monogéniques rares par déficit de la voie leptine/mélanocortine

À partir de la combinaison de l'approche moléculaire et de l'analyse clinique fine d'anomalies biologiques ou hormonales, chez des sujets souffrant d'obésité massive et précoce, de nouvelles formes d'obésités génétiques ont été décrites. Elles concernent des gènes également impliqués dans les obésités monogéniques du rongeur. Les anomalies génétiques en cause affectent des facteurs clés de la régulation du poids, intervenant dans la voie de la leptine (chef d'orchestre contrôlant la régulation du poids et plusieurs voies endocrines) et la voie des mélanocortines (figure 1), cible essentielle de la leptine dans l'hypothalamus. Des mutations des gènes de la leptine, de son récepteur et de la pro-opiomélanocortine (POMC) (cible centrale de la leptine) entraînent des situations d'obésité exceptionnelle à pénétrance complète et de transmission autosomique récessive.

- Trois familles porteuses de mutations sur le gène de la leptine ont été reconnues [3], initialement en Angleterre, ainsi qu'une famille avec trois patientes affectées d'une mutation sur le récepteur de la leptine [4]. D'autres cas ont été décrits, également en Europe, ainsi qu'au Canada, chez des sujets également d'origine pakistanaise. Farooqi *et al.* [5] ont étudié 300 patients atteints d'obésité très sévère à début

précoce, et ont rapporté que, dans ces cas extrêmes d'obésité, des mutations du récepteur de la leptine pouvaient être observées chez 3 % des patients. Huit patients ont été décrits dans cette étude, dont sept étaient homozygotes et un hétérozygote pour des mutations sur le récepteur de la leptine.

Six familles porteuses d'une mutation sur la pro-opiomélanocortine (POMC) [6], ainsi que deux patients porteurs d'une mutation sur la proconvertase 1 (PC1), enzyme de clivage de la POMC [7], ont été rapportés. Ces mutations sont responsables d'une obésité précoce et sévère, et d'anomalies endocrines. Les courbes de poids des patients affectés sont caractérisées par une obésité sévère, qui se développe dès les premiers mois de vie. Ce profil doit donc attirer l'attention. Les patients porteurs d'une mutation sur la leptine, ou son récepteur, ont un impubérisme ou une

puberté retardée par hypogonadisme central, et une insuffisance thyroïdienne d'origine centrale qui s'améliore avec l'âge. Une insuffisance de sécrétion somatotrope peut être observée chez certains patients porteurs d'une mutation sur le récepteur de la leptine. Un déficit en POMC entraîne, chez des enfants, une insuffisance surrénalienne aiguë dès la naissance, liée au déficit en hormone adrénocorticotrope (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) (hormone issue du clivage de la POMC par une proconvertase). Ces enfants ont des cheveux roux du fait de l'absence d'*alpha-mélanocyte stimulating hormone* (α MSH) sur les récepteurs aux mélanocortines périphériques impliqués dans la pigmentation. Ce phénotype est cependant inconstant [8].

- La PC1 participe également à la régulation du métabolisme glucidique. En effet, une patiente affectée d'une muta-

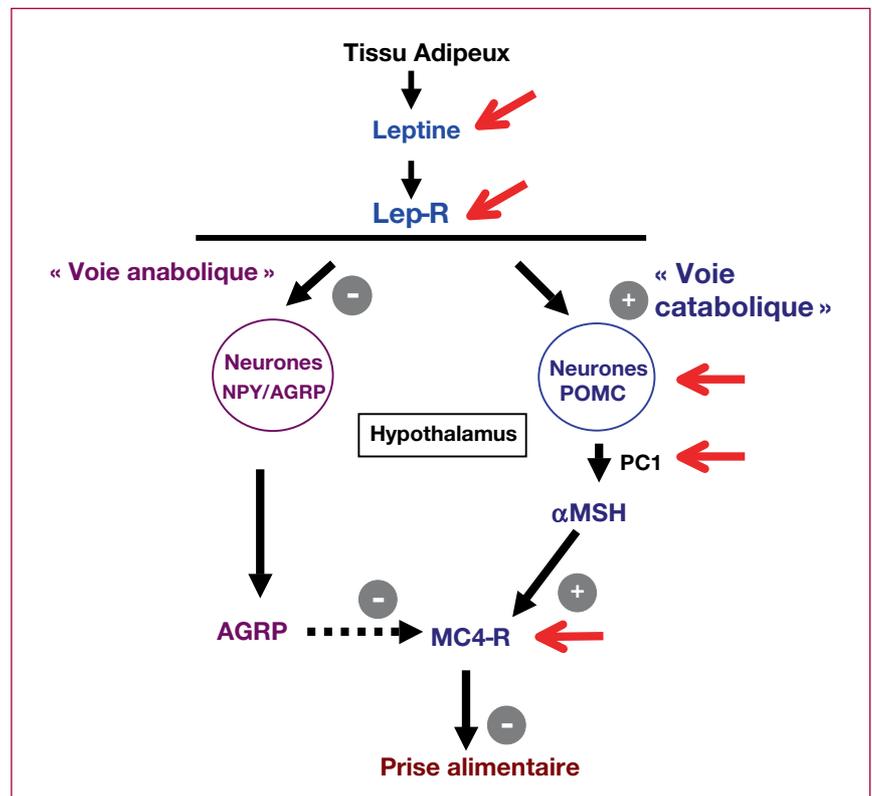


Figure 1 : Obésités monogéniques : voies de la leptine et des mélanocortines.

→ : localisation des mutations responsables d'obésité monogénique chez l'homme ; Lep-R : récepteur de la leptine ; POMC : pro-opiomélanocortine ; α MSH : *alpha-melanocyte stimulating hormone* ; AGRP : *Agouti Related Protein* ; MC4-R : récepteur de type 4 aux mélanocortines ; NPY : neuropeptide Y ; PC1 : proconvertase 1.

tion de PC1 souffre d'une obésité associée à une infertilité et à des malaises hypoglycémiques post-prandiaux. Les malaises post-prandiaux tardifs sont, dans ce cas, expliqués par l'accumulation de la pro-insuline par défaut de PC1, enzyme également impliquée dans la maturation de l'insuline. L'absence de maturation de la POMC due à la mutation de PC1 entraîne également le blocage de la voie des mélanocortines, entraînant une obésité sévère. Des troubles digestifs (avec parfois un syndrome de malabsorption), plus rarement observés en cas de mutation PC1, sont également expliqués par un défaut de maturation de nombreux peptides digestifs.

- D'autres obésités rares ont été décrites chez l'homme, permettant d'identifier de nouvelles pistes physiopathologiques. Des anomalies chromosomiques peuvent être rencontrées, comme, par exemple, le cas d'une patiente ayant une obésité sévère dès les premiers mois de vie et porteuse d'une translocation *de novo* entre les chromosomes 1p22.1 et 6q16.2. Cette translocation entraîne une délétion du gène *SIM1* sur le chromosome 6. Ce gène code pour un facteur de transcription impliqué dans le développement des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, eux-mêmes impliqués dans le contrôle de la balance énergétique.

Une mutation hétérozygote spontanée dans le gène *NTRK2* a été mise en évidence chez un patient atteint d'obésité précoce et d'hyperphagie, associées à un retard mental et à des anomalies des fonctions neurologiques [9]. Ce gène code pour le TrkB, le récepteur du *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), exprimé dans le système nerveux central, lui-même impliqué dans la régulation de la prise alimentaire. Des études ont montré que la mutation du gène *NTRK2* conduit à une altération fonctionnelle de TrkB, suggérant le rôle physiopathologique de ce variant. D'autres mutations de TrkB ont été retrouvées chez des patients présentant une obésité précoce et un retard de développement, mais leurs conséquences fonctionnelles et leurs implications dans l'obésité restent à démontrer.

- Ces situations d'obésité, même si elles sont exceptionnelles, méritent d'être repérées par les cliniciens, afin

En pratique clinique

- Devant toute obésité chez l'enfant ou chez l'adulte présentant – ou ayant présenté – une obésité précoce et massive, et/ou associée à un retard mental, un syndrome dysmorphique ou polymalformatif, des anomalies neurosensorielles (anomalies ophtalmologiques ou surdité) et/ou des anomalies hypothalamo-hypophysaires, la recherche d'une origine génétique doit être systématique.
- L'interrogatoire et l'examen clinique doivent être approfondis, à la recherche d'une dysmorphie, d'anomalies du développement, d'un syndrome malformatif, d'anomalies endocriniennes.
- Le diagnostic génétique doit être confié à des spécialistes (généticistes cliniciens ou membres du Centre de référence maladies rares, spécialisé dans les maladies rares avec obésité : www.chu-toulouse.fr/-centre-de-reference-du-syndrome-de-prader-will-i/).

d'identifier de nouveaux gènes ayant un rôle dans l'homéostasie énergétique et potentiellement candidats dans l'obésité commune. Plusieurs centres, en France, sont impliqués dans le dépistage moléculaire de ces formes rares, comme au groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, à Paris (www.cgmc-psl.fr/spip.php?rubrique45).

Obésités par mutation des gènes *MC4-R* et *MC3-R*

- **Le récepteur aux mélanocortines de type 4, MC4-R**, est un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé aux protéines G. Il s'agit d'un acteur important de la voie des mélanocortines, impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire. Il est exprimé principalement dans l'hypothalamus. L'importance de MC4-R dans le contrôle de l'homéostasie pondérale a été démontrée chez l'animal. Des souris présentant une invalidation génique de MC4-R développent une obésité sévère. Les souris hétérozygotes pour une telle invalidation sont également affectées et présentent une obésité intermédiaire. L'utilisation d'agonistes pharmacologiques de MC4-R chez le rongeur réduit la prise alimentaire et les antagonistes de ce récepteur l'augmentent [10]. À ce jour, plus d'une centaine de mutations différentes, entraînant un changement d'acide aminé dans la protéine, ont été décrites dans différentes populations d'enfants et d'adultes européens (en Allemagne, France, Grande-Bretagne,

Italie, Suisse) et aux États-Unis [11]. L'étude fonctionnelle des mutations de MC4-R a confirmé le rôle physiopathologique des mutations dans la survenue de l'obésité. Les études de liaison des ligands au récepteur, ou de la production d'AMP cyclique (AMPC) intracellulaire en réponse à l' α MSH, ont montré une grande hétérogénéité dans l'activation des différents mutants MC4-R en réponse à l' α MSH, allant d'une activation normale, ou partielle, à une absence totale d'activation. Un défaut de transport intracellulaire du récepteur muté, par rétention intracytoplasmique, est décrit pour la majorité des mutations de MC4-R retrouvées dans l'obésité infantile.

La fréquence de ces mutations a été évaluée entre 0,5 et 2 % des obésités, et pourrait atteindre 4 % des formes les plus graves. Dans ces familles, l'obésité a un mode de transmission souvent autosomique dominant. La pénétrance de la maladie est incomplète et l'expression variable, et l'on observe une aggravation de l'obésité transgénérationnelle, suggérant l'influence des changements environnementaux sur l'expression du phénotype. Les sujets porteurs des mutations MC4-R ne sont pas toujours obèses et, lorsqu'ils le sont, la gravité de la maladie est variable. Une étude récente, montrant que les mutations MC4-R résultent en une forte prédiction à l'obésité, suggère également le rôle non négligeable de l'environnement, ainsi que celui d'autres facteurs génétiques, qui pourraient moduler l'expression clinique. Les sujets porteurs de mutation de MC4-R ont souvent une obésité familiale

Génétique

Les points essentiels

- Les obésités monogéniques sont caractérisées par un début précoce et sévère de la prise de poids.
- Les obésités syndromiques associent une obésité sévère avec des anomalies du développement (retard mental, dysmorphies, malformations).
- Le site *Orphanet* (www.orpha.net) répertorie les obésités syndromiques et fournit une aide au diagnostic.
- Le syndrome de Prader-Willi est l'une des plus fréquentes obésités syndromiques, associant, entre autres, une hypotonie néonatale et des troubles du développement et du comportement, notamment alimentaire.

à début précoce, mais l'analyse clinique ne permet pas de repérer ces formes d'obésités.

- **Le récepteur de type 3 aux mélanocortines (MC3-R)** a, de même, également été impliqué dans l'obésité. Son invalidation chez la souris entraîne un tableau d'obésité, avec augmentation de la masse grasse et diminution de la masse maigre, et ce, malgré une hypophagie relative [12]. Chez l'homme, le rôle des mutations de MC3-R reste discuté. Quelques mutations avec changement d'acide aminé dans la protéine sont décrites, mais leur fréquence n'est pas significativement différente de

celle retrouvée dans les populations témoins [13, 14]. Aucun phénotype spécifique de la présence de telles mutations n'a été mis en évidence.

- **Les obésités liées à MC4-R et MC3-R** sont dites non syndromiques et se situent entre les formes exceptionnelles d'obésité monogénique et les formes polygéniques d'obésité commune. Le diagnostic peut être réalisé par le séquençage du gène dans différents centres français et en Europe.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Conclusion

Les modèles monogéniques d'obésité ont apporté beaucoup, en particulier dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques centraux du contrôle de l'appétit. Dans certains cas rares (essentiellement les déficits en leptine), les patients ont pu recevoir des traitements adaptés leur permettant de contrôler leur poids. Les obésités génétiques, même si elles sont exceptionnelles, méritent d'être repérées par les cliniciens afin :

- d'une part, de mettre en place une prise en charge spécifique et multidisciplinaire ;
- d'autre part, de préciser le rôle des anomalies géniques dans le phénotype « obésité ».

Afin d'avancer dans la compréhension des bases moléculaires et la physiopathologie de tous ces syndromes, il est nécessaire que des réseaux d'études de ces maladies rares existent. Par ailleurs, il existe des associations de malades qui permettent une collaboration active avec les équipes médicales et une prise en charge précoce des patients (www.orpha.net/).

Références

- [1] Goldstone AP, Beales PL. Genetic obesity syndromes. *Front Horm Res* 2008;36:37-60.
- [2] Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 2001;293:2256-9.
- [3] Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-8.
- [4] Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
- [5] 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;356:237-47.
- [6] Krude H, Biebermann H, Luck W, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19:155-7.
- [7] Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997;16:303-6.
- [8] Dubern B, Lubrano-Berthelot C, Mencarelli M, et al. Mutational analysis of the pro-opiomelanocortin gene in French obese children led to the identification of a novel deleterious heterozygous mutation located in the alpha-melanocyte stimulating hormone domain. *Pediatr Res* 2008;63:211-6.
- [9] Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci* 2004;7:1187-9.
- [10] Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997;88:131-41.
- [11] Santini F, Maffei M, Pelosini C, et al. Melanocortin-4 receptor mutations in obesity. *Adv Clin Chem* 2009;48:95-109.
- [12] Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, et al. Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nat Genet* 2000;26:97-102.
- [13] Mencarelli M, Walker GE, Maestrini S, et al. Sporadic mutations in melanocortin receptor 3 in morbid obese individuals. *Eur J Hum Genet* 2008;16:581-6.
- [14] Calton MA, Ersoy BA, Zhang S, et al. Association of functionally significant Melanocortin-4 but not Melanocortin-3 receptor mutations with severe adult obesity in a large North American case-control study. *Hum Mol Genet* 2009;18:1140-7.