

# Obésités génétiques : diagnostic et prise en charge en 2019

**Christine Poitou**

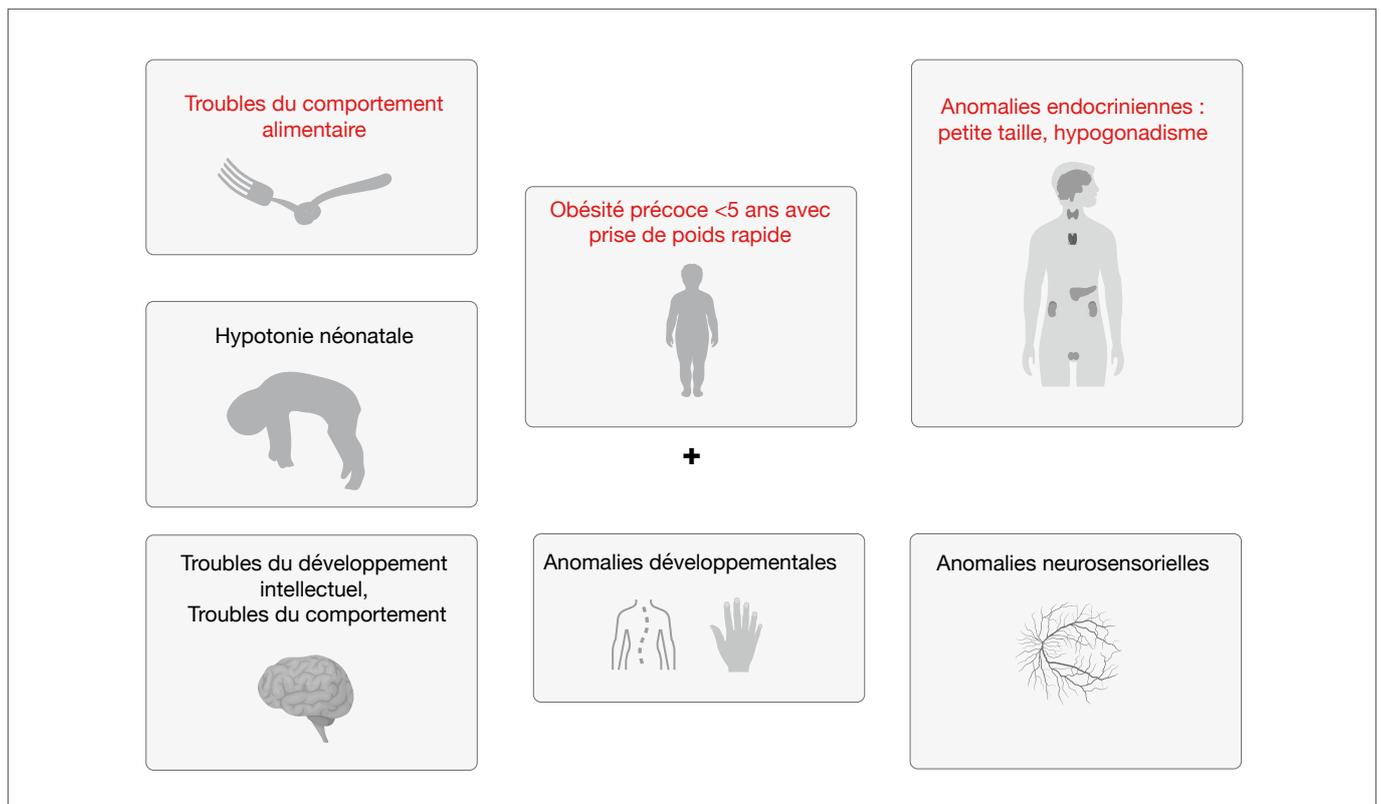
Centre de référence du syndrome de Prader-Willi et autres syndromes avec troubles du comportement alimentaire, Service de Nutrition, Pôle Cœur et Métabolisme, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP Sorbonne Universités, UPMC University Paris 06, UMR\_S 1166 Institut de Cardiométabolisme et Nutrition, ICAN, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP INSERM, UMR\_S 1166, NutriOmics Team, Paris

**Mots clés :** syndrome de Prader-Willi, MC4-R, LEPR, POMC, PC1, obésité, génétique

L'obésité est une maladie complexe, multifactorielle, résultant de l'interaction entre de nombreux facteurs génétiques et non génétiques environnementaux. Les aspects comportementaux sont essentiels (apports énergétiques et activité physique). Il existe un continuum entre les obésités à hérédité polygénique, les plus communes, où l'environnement a un impact majeur dans le développement du phénotype, et des formes d'obésité génétique plus rares, à début plus précoce, sévères, où le rôle des facteurs génétiques est prépondérant.

Les obésités génétiques regroupent différentes situations :

- les obésités syndromiques caractérisées par une atteinte développementale pluri-organique (dysmorphie, déficience intellectuelle, troubles du comportement et/ou cognitifs, malformations, atteintes neurosensorielles et/ou endocriniennes). Au moins 80 syndromes avec obésité précoce sont répertoriés, les plus fréquents étant le syndrome de Prader-Willi (SPW) et le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) ;
- les obésités monogéniques définies par une obésité rare, sévère, à début précoce associée à des troubles du comportement alimentaire et des anomalies endocriniennes. L'impact de la génétique y est majeur et très peu dépendant des facteurs environnementaux. Elle est le plus souvent causée par des mutations des gènes de la voie leptine-mélanocortines impliquée dans la régulation de la prise alimentaire (gènes de la leptine et de son récepteur, Pro-Opio-Mélanocortines et proconvertase de type 1) ;



**Figure 1.** Éléments cliniques à rechercher pour s'orienter vers une obésité génétique.

- les obésités oligogéniques, comme celle due aux mutations du gène MC4R (*melanocortin 4 receptor*), caractérisée par une obésité de sévérité variable dépendant en partie de facteurs environnementaux et l'absence de phénotype spécifique associé. Elle est responsable de 2 à 3 % des obésités de l'enfant et de l'adulte.

Ces formes rares d'obésité se distinguent de l'obésité à hérédité polygénique, dite obésité commune, situation clinique la plus fréquente dont nous ne parlerons pas dans cette revue.

Les obésités génétiques rares sont importantes à détecter cliniquement car, d'une part, cela permet de progresser dans la compréhension de la physiopathologie de l'obésité et la découverte de nouveaux traitements et, d'autre part, il existe une prise en charge spécifique de ces formes d'obésité, à mettre en place le plus précocement possible et relevant d'équipes spécialisées et multidisciplinaires ainsi que de nouvelles innovations thérapeutiques.

### Anamnèse et examen clinique

Devant toute obésité massive, chez l'enfant ou chez l'adulte, ayant débuté précocement (avant l'âge de 6 ans) et associée à une déficience intellectuelle, des troubles neuropsychologiques, un syndrome dysmorphique ou polymalformatif, des anomalies neurosensorielles (anomalies ophtalmologiques ou surdité) et/ou des anomalies hypothalamo-hypophysaires (insuffisance en hormone de croissance, hypogonadisme), la recherche d'une origine génétique doit être systématique (Figure 1).

Les éléments majeurs de l'anamnèse sont la courbe de croissance staturo-pondérale et la courbe d'indice de masse corporelle (IMC). Elles sont en effet caractéristiques avec un début de l'obésité (IMC > 97<sup>e</sup> percentile) précoce très souvent sans rebond d'adiposité et une évolution rapide de la corpulence, parfois associée à un retard statural.

L'interrogatoire doit être approfondi à la recherche de troubles du comportement alimentaire (score de faim élevé, absence

**Tableau 1.** Éléments cliniques permettant de distinguer une obésité syndromique d'une obésité acquise associée à une déficience intellectuelle.

	Obésité chez une personne avec déficience intellectuelle	Obésité dite « syndromique »
<b>Cause</b>	Gènes de susceptibilité	Gènes de la maladie
<b>Rôle de l'environnement</b>	+++	+
<b>Début de l'obésité</b>	A tout âge	Précoce (<6 ans)
<b>Evolution de l'IMC</b>	Augmentation à tout âge	Rebond et/ou dépassement couloir pour l'âge très précoce
<b>Troubles du comportement alimentaire</b>	+/-	+++ (obsession alimentaire, impulsivité, intolérance à la restriction)
<b>Troubles du comportement</b>	Variable en fonction de l'étiologie de la déficience	+++
<b>Croissance</b>	Normale	Retard statural fréquent
<b>Anomalies endocriniennes</b>	Rares	Fréquentes Déficit somatotrope, hypogonadisme, hypothyroïdie
<b>Comorbidités associées</b>	Secondaires à l'obésité (HTA, diabète, apnées du sommeil)	Secondaires à l'obésité (HTA, diabète, apnées du sommeil) + autres atteintes syndromiques, (scoliose, malformations, déficits sensoriels)
	L'obésité est liée à l'environnement (elle est d'origine polygénique) donc ne nécessite pas de recherche génétique mais il convient de <b>rechercher une cause génétique à la déficience intellectuelle</b>	Il convient de rechercher une forme rare d'obésité génétique (syndromique ou monogénique)

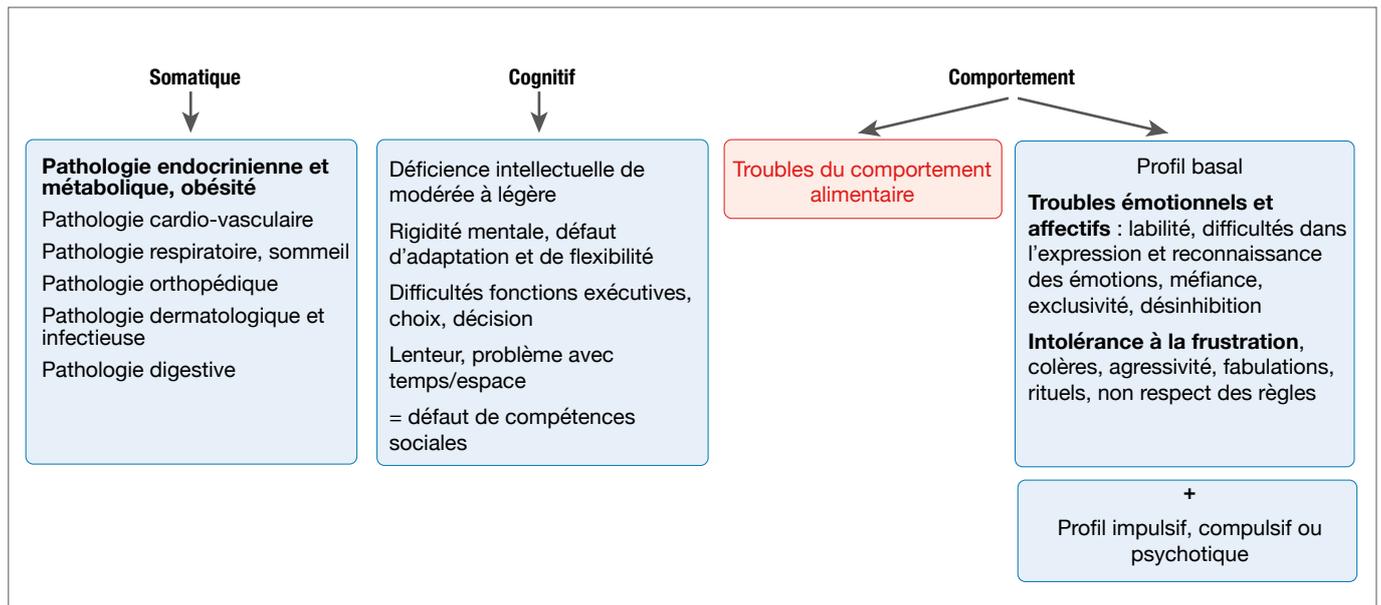
de satiété, intolérance à la restriction alimentaire, impulsivité, hyperphagie boulimique voire vols ou chapardage alimentaires, obsessions alimentaires et stratégies de recherche de la nourriture comme dans le SPW), d'une consanguinité (dans le cas des obésités monogéniques), d'antécédents familiaux similaires, d'une hypotonie ou de troubles de la succion avec difficultés de la prise alimentaire en période néonatale orientant vers un SPW, de troubles du comportement (impulsivité, agressivité en milieu scolaire, intolérance à la frustration), des troubles du développement intellectuel ou cognitifs (retard du développement psychomoteur, difficultés d'apprentissage, déficit intellectuel, troubles du langage). L'histoire de la puberté doit également être renseignée à la recherche d'un retard ou d'une avance pubertaires.

La présence d'un trouble du développement intellectuel oriente fortement vers une obésité syndromique, ce d'autant qu'il existe une obésité précoce et des troubles du comportement alimentaire mais il ne faut pas

oublier que la déficience intellectuelle est une situation à risque d'obésité. Il est donc important de recueillir l'ensemble des informations cliniques permettant d'orienter vers une obésité syndromique (Tableau 1). L'examen clinique doit être complet à la recherche d'éléments dysmorphiques (forme du visage, orientation des fentes palpébrales, nez, philtrum, oreilles), d'anomalies des extrémités, de la peau ou des phanères et d'anomalies endocriniennes (hypogonadisme, signes d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire). Des anomalies neurologiques, ophtalmologiques (strabisme, myopie, rétinite pigmentaire) et des troubles de l'audition ou une surdité devront également être recherchés.

### Phénotypes cliniques

La forme syndromique la plus fréquente est le SPW, dont la fréquence se situe entre 1/15 000 et 1/20 000 naissances. Ce syndrome est lié à une anomalie de l'empreinte génomique parentale avec absence



**Figure 2.** Le syndrome de Prader-Willi, un trouble organo-psychiatrique. Il existe une variabilité individuelle des symptômes. D'après D. Thuilleaux, SSR Hendaye.

physique ou fonctionnelle du segment chromosomique 15q11-q13 d'origine paternelle. C'est un trouble du neuro-développement caractérisé par une hypotonie néonatale sévère, des troubles alimentaires évoluant en plusieurs phases (de l'anorexie avec troubles de succion dans les premiers mois de vie jusqu'à une hyperphagie avec impulsivité alimentaire majeure apparaissant vers 4 à 8 ans), des anomalies de la composition corporelle avec une distribution des graisses à prédominance sous-cutanée [1], des anomalies endocriniennes (déficit en hormone de croissance, hypogonadisme), une déficience intellectuelle variable, des difficultés d'apprentissage ou des troubles du comportement et des traits dysmorphiques [2] (Figure 2). L'évolution de cette pathologie de l'enfance à l'âge adulte est souvent marquée par le développement d'une obésité sévère associée à un défaut de contrôle de la prise alimentaire. Mais cette évolution est toutefois très influencée par l'environnement (famille, structures d'accueil) et par la prise en charge précoce et spécialisée.

De nombreux autres syndromes sont associés à une obésité précoce. La plupart s'accompagnent de déficience intellectuelle ou de troubles cognitifs comme le Syndrome de Bardet Biedl [3] (Tableau 2).

Des mutations dans la voie de la leptine-mélanocortines, telles que gènes de la leptine (LEP), de son récepteur (LEPR), de la proopiomélanocortine (POMC) et de la proconvertase 1 (PC1/PCSK1 [*proprotein convertase subtilisin/kexin type 1*]), enzyme de clivage de POMC, entraînent des obésités sévères parfois associées à des anomalies endocrines (Figure 3 et Tableau 3) [4-7]. Les courbes de poids et d'IMC des patients affectés sont caractéristiques et doivent attirer l'attention. Elles montrent une évolution pondérale rapide avec une obésité sévère qui se développe dès les premiers mois de vie sans rebond d'adiposité. Les patients porteurs d'une mutation des gènes LEP ou LEPR présentent un retard pubertaire par hypogonadisme hypogonadotrope et inconstamment une insuffisance thyroïdienne d'origine centrale. Une insuffisance de sécrétion somatotrope, entraînant un retard de croissance, peut être également observée chez certains patients porteurs d'une mutation de LEPR [5, 8]. Les mutations de LEPR chez les sujets présentant une obésité sévère à début précoce ne sont pas si rares avec une prévalence estimée entre 2 et 3% [8] et sont donc à rechercher en cas d'obésité extrême à début précoce associée à des anomalies endocriniennes. Récemment,

un phénotype clinique classique de déficience en leptine, associant une obésité extrême à début précoce et une hyperphagie, a été décrit chez un jeune garçon ayant une leptinémie élevée. Ce phénotype est causé par une nouvelle mutation homozygote du gène LEP entraînant une leptine mutée biologiquement inactive (pas de fixation, ni d'activation de LEPR), mais présente à de fortes concentrations dans la circulation [9]. Au vu de cette observation, en cas de présentation phénotypique évocatrice d'un déficit en leptine, une leptinémie corrélée à la masse grasse n'élimine pas le diagnostic de mutations du gène LEP. Les obésités liées aux mutations du gène MC4R se situent entre les formes exceptionnelles d'obésité monogénique et les formes polygéniques d'obésité commune et représentent 2 à 3% des obésités de l'enfant et de l'adulte, avec plus de 166 mutations différentes décrites dans diverses populations (Européens, Américains, Asiatiques). Elles se caractérisent par une transmission le plus souvent autosomique dominante, une pénétrance incomplète et l'absence d'anomalies phénotypiques associées. La sévérité du phénotype (obésité modérée à sévère) est variable, soulignant le rôle de l'environnement et d'autres facteurs génétiques ayant un effet

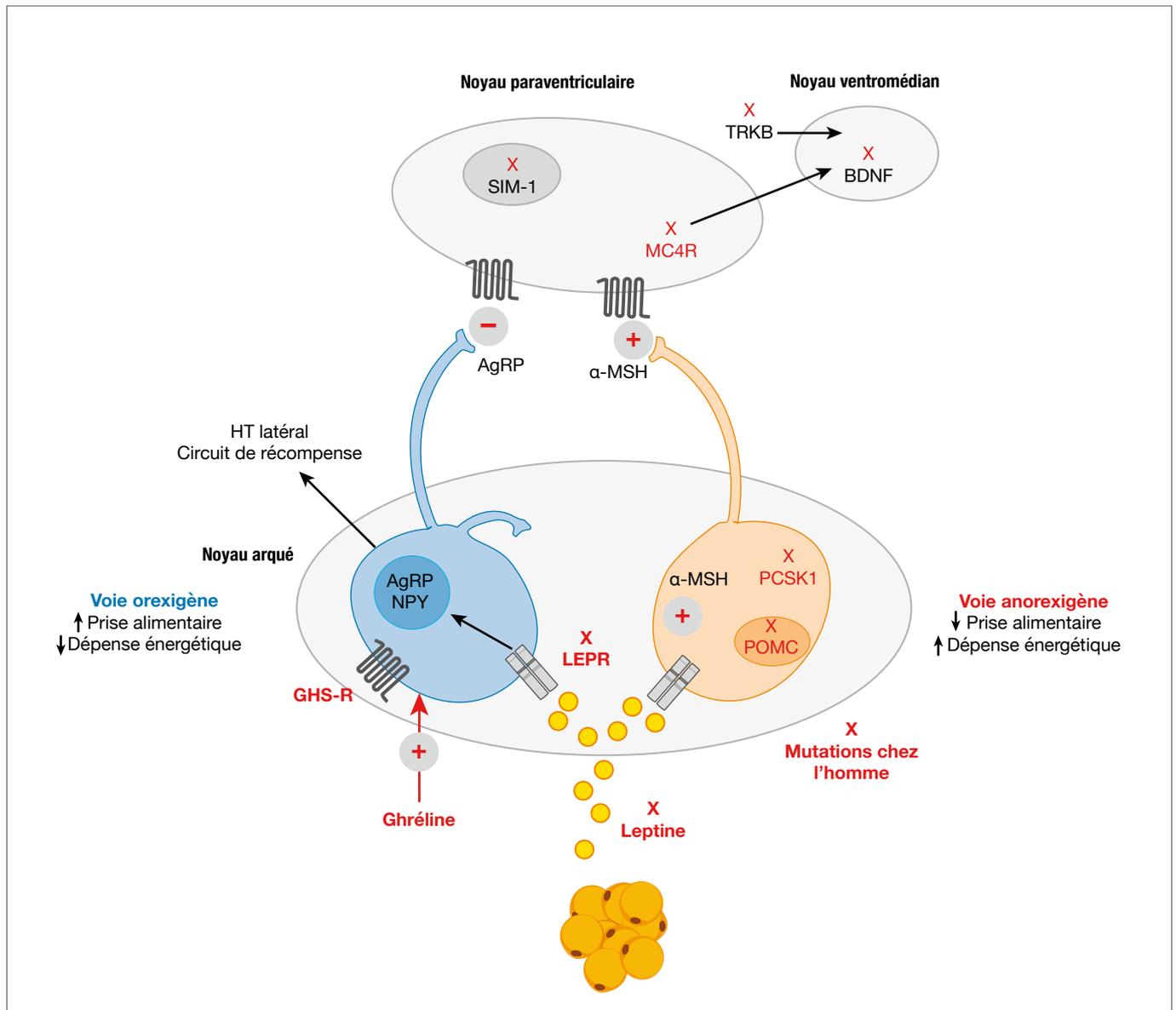
Tableau 2. Principales obésités syndromiques.

Syndrome	Signes associés à l'obésité	Génétique
<b>Prader-Willi</b>	Hypotonie néonatale, retard mental, hyperphagie, dysmorphie faciale, retard statural, hypogonadisme hypogonadotrope	Défaut de la région 15q11-q13 d'origine paternelle (microdélétion, disomie maternelle, défaut d'empreinte ou translocation réciproque)
<b>Syndrome de Schaaf-Yang</b>	Prader-Willi like (obésité, difficultés alimentaires) Troubles du développement intellectuel, hypotonie, troubles du spectre autistique	Gène MAGEL2 (chr 15q11-13)
<b>Bardet-Biedl</b>	Retard mental, dystrophie rétinienne ou rétinite pigmentaire, anomalies des extrémités, hypogonadisme, atteinte rénale	BBS1 (11q13) ; BBS2 (16q12.2) ; BBS3 (ARL6, 3q11) ; BBS4 (15q24.1) ; BBS5 (2q31.1) ; BBS6 (MKKS, 20p12) ; BBS7 (4q27) ; BBS8 (TTC8, 14q31) ; BBS9 (PTHB1, 7p14) ; BBS10 (C12orf58, 12q21.2) ; BS 11 (TRIM32, 9q33.1) ; BS12 (4q27) ; BBS13 (MKS1, 17q23) ; BBS14 (CEP290, 12q21.3) ; BS15 (WDPCCP, 2p15) ; BBS16 (SDCCAG8, 1q43) ; BS17(LZTFL1, 3p21) ; BBS18 (BBIP1, 10q25) ; BBS19 (IFT27, 22q12) ; BBS20 (IFT74, 9p21.2) ; BBS21 -C8ORF37 8q22).
<b>Cohen</b>	Dystrophie rétinienne, dysmorphie, microcéphalie, troubles du développement intellectuel, neutropénie cyclique	Autosomique récessif, gène COH1 (chr 8q22-q23)
<b>Alström</b>	Dystrophie rétinienne, surdité de perception, cardiomyopathie dilatée, atteintes rénale, pulmonaire et hépatique	Autosomique récessif, gène ALMS1 (chr 2p13-p14)
<b>X fragile</b>	Troubles du développement intellectuel, hyperactivité, dysmorphie faciale, macro-orchidie post-pubertaire	Dominant lié à l'X, gène FMR1 (Xq27.3)
<b>Borjeson-Forsman-Lehmann</b>	Troubles du développement intellectuel sévère, hypotonie, microcéphalie, dysmorphie faciale, hypogonadisme, épilepsie	Récessif lié à l'X, gène PHF6 (Xq26-q27)
<b>Ostéodystrophie d'Albright (pseudo-hypoparathyroïdie de type 1a)</b>	Dysmorphie faciale, brachymétacarpie et brachymétatarsie, retard psychomoteur variable, tableau de résistance hormonale (hypocalcémie, hypothyroïdie, retard pubertaire)	Autosomique dominant gène GNAS1 (20q13.2) Mutations inactivatrices de la sous-unité alpha-activatrice associée à la protéine G
<b>Délétion 16p11.2</b>	Retard de développement, troubles du développement intellectuel troubles autistiques	Autosomique dominant Microdélétion de la région 16p11.2
<b>Variants de KSR2</b>	Hyperphagie dans l'enfance, diminution de la fréquence cardiaque et du métabolisme de base, insulino-résistance sévère	Rares variants du gène KSR2 (12q24.22-q24.23)
<b>Mutation de TUB</b>	Cécité nocturne, dystrophie rétinienne	Mutation homozygote du gène TUB (11p15.4)
<b>Délétion des gènes ACP1, TMEM18, MYT1L</b>	Hyperphagie, troubles du développement intellectuel, troubles du comportement sévères	Délétion paternelle des gènes ACP1, TMEM18, MYT1L (2p25)

ACP1: acid phosphatase 1, soluble ; ALMS1: Alström syndrome 1 ; ARL6: ADP-ribosylation factor-like 6 ; BBIP1: BBS protein complex-interacting protein 1 ; BBS: Bardet-Biedl syndrome ; C12orf58: chromosome 12 open reading frame 58 ; CEP290: centrosomal protein, 290-kd ; COH1: Cohen syndrome 1 ; FMR1: fragile X mental retardation 1 ; GNAS1: guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1 ; IFT27: intraflagellar transport 27, chlamydomonas, homolog of ; KSR2: kinase suppressor of Ras 2 ; LZTFL1: leucine zipper transcription factor-like 1 ; MKKS: McKusick-Kauffman syndrome ; MKS1: Meckel syndrome, type 1 ; MYT1L: myelin transcription factor 1-like ; PHF6: PHD finger protein 6 ; PTHB1: parathyroid hormone-responsive B1 gene ; SDCCAG8: serologically defined colon cancer antigen 8 ; TMEM18: transmembrane protein 18 ; TRIM32: tripartite motif-containing protein 32 ; TTC8: tetratricopeptide repeat domain-containing protein 8 ; TUB: tubby-like protein ; WDPCCP: WD repeat-containing planar cell polarity effector.

Tableau 3. Obésités monogéniques.

Gène	Type de mutation	Obésité	Phénotype associé
<b>Leptine (LEP)</b>	Homozygote	Sévère, dès les premiers mois de vie	Insuffisances gonadotrope et thyroïdienne
<b>Récepteur de la leptine (LEPR)</b>	Homozygote	Sévère, dès les premiers mois de vie	Insuffisances gonadotrope, thyroïdienne et somatotrope
<b>Proopiomélanocortine (POMC)</b>	Homozygote ou hétérozygote composite	Sévère, dès les premiers mois de vie	Insuffisance surrénalienne Hypothyroïdie modérée +/- Cheveux roux
<b>Protein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1)</b>	Homozygote ou hétérozygote composite	Sévère, apparaissant dans l'enfance	Insuffisance surrénalienne, gonadotrope, somatotrope et thyroïdienne Malaises hypoglycémiques postprandiaux Diabète insipide central Diarrhée néonatale
<b>Single-minded homolog 1 (SIM1)</b>	Délétions	Sévère, apparaissant dans l'enfance	Troubles neuro-comportementaux inconstants (labilité émotionnelle ou syndrome autistique)
<b>Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2)</b>	Mutation de novo hétérozygote	Sévère, dès les premiers mois de vie	Retard de développement Troubles du comportement



**Figure 3.** Voie leptine/mélanocortines hypothalamique et régulation de la balance énergétique. Les mutations connues chez l'homme sont signalées par une croix rouge.

modulateur [10]. Les sujets porteurs de mutations de MC4R sont généralement hétérozygotes mais parfois les mutations sont identifiées chez de rares sujets homozygotes ou hétérozygotes composés, et le phénotype est alors plus sévère [11]. En plus de l'obésité, les enfants porteurs de mutations de MC4R ont une hyperphagie marquée qui diminue avec l'âge. Cependant, l'association entre des troubles du comportement alimentaire de type "binge eating" et les mutations de MC4R n'a pas été confirmée [12].

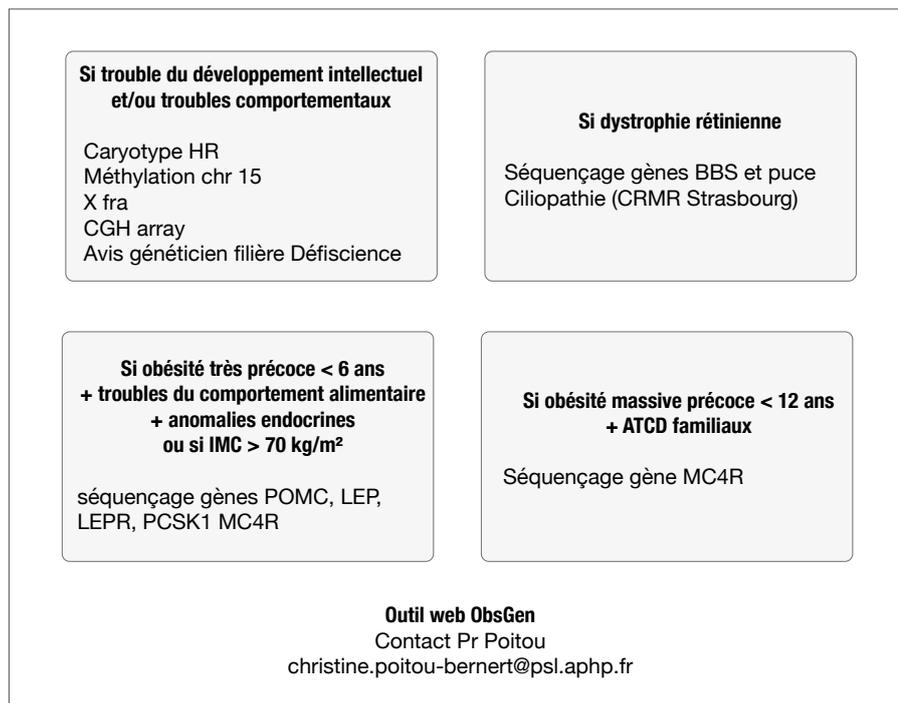
### Explorations complémentaires

Devant une suspicion d'obésité génétique rare, il est recommandé de réaliser un bilan endocrinien (axes hypophysaires, leptinémie) et morphologique (radiographies des mains, des pieds et des avant-bras à la recherche d'anomalies osseuses, IRM cérébrale en cas de déficience intellectuelle et/ou IRM hypo-physaire en cas d'anomalies hypothalamo-hypophysaires, électrorétinogramme si suspicion de dystrophie rétinienne). Le bilan morphologique sera

complété par une échographie cardiaque et abdominale à la recherche d'une anomalie développementale.

Le diagnostic génétique doit ensuite être discuté et éventuellement confié à des spécialistes (généticistes cliniciens ou Centres de Référence des Maladies Rares [CRM]) et dépend du type d'anomalies associées à l'obésité. Nous avons développé un outil web permettant aux cliniciens de l'aider dans la démarche diagnostique (*ObsGen*) (Figure 4).

Les obésités génétiques sont importantes



**Figure 4.** Conduite à tenir diagnostique devant une suspicion d'obésité génétique.

à diagnostiquer car il existe une prise en charge spécifique, relevant d'équipes spécialisées et multidisciplinaires. 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 médicosociale en fonction des incapacités décrites dans la maladie. Le contact avec les associations de patients est primordial pour l'acceptation de la maladie et l'accompagnement au quotidien. Enfin, la mise en évidence de l'anomalie génétique pourra permettre de progresser dans la compréhension de la physiopathologie de l'obésité en identifiant de nouvelles pistes moléculaires.

### Prise en charge des obésités génétiques

La prise en charge doit être confiée à des spécialistes des CRM/R. Pour le SPW, cette organisation a permis plusieurs avancées. Le CRM/R « SPW et autres syndromes avec troubles du comportement alimentaire » ([www.chu-toulouse.fr/-centre-de-referance-du-syndrome-de-892-](http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-referance-du-syndrome-de-892-)) en collaboration avec l'association Prader-Willi France, a ainsi rédigé un Protocole national de diagnostic et de soins [13] et élaboré un guide

d'information à l'usage des accompagnants (<http://guide-prader-willi.fr/>).

La prise en charge des obésités génétiques est rendue difficile dès lors qu'il existe des troubles du comportement, notamment alimentaire. La prise en charge doit être globale, spécialisée et multidisciplinaire (diététique alimentaire et activité physique, psychomotricité, traitement substitutif hormonal, etc.), à mettre en place le plus précocement possible. Le point majeur est d'instaurer une prise en charge diététique et des troubles du comportement alimentaire avec un suivi personnalisé en s'appuyant sur l'entourage qui doit être encadrant. Les apports caloriques doivent être réduits avec un contrôle strict de l'accès à la nourriture. L'alimentation doit être ritualisée dans un cadre rassurant. La pratique physique régulière doit être encouragée en tenant compte des difficultés (handicap fonctionnel, hypotonie, capacités cardiorespiratoires). Le traitement comprend également celui des comorbidités de l'obésité, des autres atteintes (orthopédiques, etc.) et les substitutions hormonales en fonction des déficits mis en évidence. Une évaluation et un suivi psychologique et/ou psychiatrique des troubles du comportement sont indis-

pensables pour pouvoir parvenir à tous ces objectifs de traitement. Enfin, la prise en charge socio-éducative centrée sur un projet de vie, des structures de vie adaptées et occupationnelles doit également être systématique, sans quoi la prise en charge médicale et pluridisciplinaire ne peut aboutir. La transition entre la prise en charge pédiatrique et la médecine d'adulte est une période particulièrement délicate car il existe un conflit entre l'autonomisation légitime attendue par le jeune patient et son entourage et la protection du jeune adulte. Dans les formes syndromiques, en particulier dans le SPW, cette période est souvent marquée par l'émergence ou l'exacerbation de troubles psychiatriques mais aussi aggravation du poids et apparition de comorbidités de l'obésité (diabète et complications respiratoires notamment) [14].

La chirurgie bariatrique, qui pourtant paraît indiquée dans les situations d'obésité sévère et multicompliquée, n'est pas envisageable chez les patients atteints d'obésité syndromique, compte tenu des résultats médiocres à moyen terme et des complications plus fréquentes [15].

Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques est indispensable en raison des obésités massives, précoces et réfractaires. L'utilisation de la ghréline désacylée dans le SPW [16] ou d'agonistes de MC4R hautement sélectifs chez les patients ayant une anomalie du signal mélanocortine représentent des innovations thérapeutiques intéressantes. Des essais ont débuté avec le composé RM-493, agoniste de l' $\alpha$ -MSH, chez le sujet volontaire sain mais également chez les patients présentant des mutations de gènes impliqués dans la voie leptine-mélanocortine. Notre équipe a montré notamment que le traitement par setmélanotide chez des patients porteurs d'une mutation homozygote POMC ou LEPR était associé à une perte de poids et une amélioration des scores d'hyperphagie [17, 18].

### Conclusion

Le diagnostic et la prise en charge précoces des obésités rares d'origine génétique devraient permettre, dans les années futures, un meilleur pronostic à l'âge adulte.

Néanmoins, la transition entre la prise en charge pédiatrique et la médecine d'adulte reste un moment critique, car souvent associée à des ruptures de parcours tant sur le plan médical que social (projet de vie, insertion dans les structures médico-sociales, prise en charge globale et coordonnée). Nos espoirs se tournent vers des nouveaux traitements, notamment dans le SPW et les anomalies de la voie leptine-mélanocortines, qui pourraient changer le pronostic de ces formes sévères d'obésité.

**C. Poitou**  
christine.poitou@aphp.fr

#### RÉFÉRENCES

1. Lloret-Linares C, Faucher P, Coupaye M, et al. Comparison of body composition, basal metabolic rate and metabolic outcomes of adults with Prader Willi syndrome or lesional hypothalamic disease, with primary obesity. *Int J Obes* 2013; 37:1198-203.
2. Tauber M, Thuilleaux D, Bieth E. Le syndrome de Prader-Willi en 2015. *Med Sci (Paris)* 2015; 31:853-60.
3. Chennen K, Scerbo MJ, Dollfus H, et al. Syndrome de Bardet-Biedl : cils et obésité. De la génétique aux approches intégratives. *Med Sci (Paris)* 2014;30(11):1034-39.
4. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387:903-908.
5. Clément 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.
6. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4633-40.
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; 16:303-306.
8. Huvenne H, Le Beyec J, Pépin D, et al. Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a  $\Delta$ exon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France suggests a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:E757-66.
9. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, et al. Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *N Engl J Med* 2015; 372:48-54.
10. Lubrano-Berthelie C, Dubern B, Lacorte JM, 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; 91:1811-18.
11. Dubern B, Bisbis S, Talbaoui H, et al. Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *J Pediatr* 2007;150:613-7, 617.e1.
12. Valette M, Poitou C, Kesse-Guyot E, et al. Association between melanocortin-4 receptor mutations and eating behaviors in obese patients: a case-control study. *Int J Obes* 2014; 38:883-5.
13. HAS. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald\\_hors\\_liste\\_pnds\\_sur\\_le\\_syndrome\\_de\\_prader-willi.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_hors_liste_pnds_sur_le_syndrome_de_prader-willi.pdf)
14. Paepegaey AC, Coupaye M, Jaziri A, et al. Impact of transitional care on endocrine and anthropometric parameters in Prader-Willi syndrome. *Endocr Connect* 2018; 7:663-672.
15. Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, et al. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:80-83.
16. Allas S, Caixàs A, Poitou C, et al. AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with Prader-Willi syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *PLoS One* 2018; 13:e0190849.
17. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med* 2016; 375:240-46.
18. Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med* 2018; 24:551-55.