



Maladies Rares du Développement Cérébral  
et Déficience Intellectuelle

FILIÈRE NATIONALE DE SANTÉ

## Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

# Générique Obésités de causes rares

Centre de Référence des maladies rares  
PRADORT

Syndrome de PRADer-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles  
du comportement alimentaire

19 JUILLET 2021

Partie 2 – Argumentaire

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence du Syndrome de PRADer-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire (PRADORT).  
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS : Obésités de causes rares.  
Le PNDS est téléchargeable sur le site de l'HAS, le site du centre de référence PRADORT et le site de la filière DEFISCIENCES

# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>3</b>
<b>Préambule .....</b>	<b>4</b>
Méthode de travail	4
<b>Argumentaire.....</b>	<b>5</b>
1.1 Recherche documentaire	5
1.1.1 Base de données et nombre de références	5
1.1.2 Critères de sélection des articles	6
1.2 Sélection des articles	7
1.2.1 Recommandations HAS	7
1.2.2 Articles	10
<b>Annexe 1. Liste des participants .....</b>	<b>108</b>
<b>Annexe 2. Adresses et Coordonnées .....</b>	<b>110</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>111</b>

## Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée	HTA	Hypertension Artérielle
AMH	Hormone anti-mullérienne	IAH	Index d'Apnées Hypopnées
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché	IMC	Indice de Masse Corporelle
AMP	Assistance médicale à la procréation	IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ALAT	Alanine aminotransférase	IOTF	International Obesity Task Force
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
ASAT	Aspartate aminotransferase	MPR	Médecine Physique et Rééducation
APA	Activité Physique Adaptée	NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation	NASH	Non-Alcoholic SteatoHepatitis
BBS	Syndrome de Bardet-Biedl	PAG	Plan d'Accompagnement Global
BNP	Brain natriuretic peptide	PCH	Prestation Compensatoire du Handicap
CA	Comportement Alimentaire	PHP	Pseudohypoparathyroidie
CC	Centre de compétence	PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins
CP	Craniopharyngiome	PRADORT	Prader-willi et autres Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares	PSG	Polysomnographie
CSO	Centre Spécialisé de l'Obésité	RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
DI	Déficience Intellectuelle	RGO	Reflux Gastro Oesophagien
DEXA	Absorptiométrie biphotonique (Dual x-ray absorptiometry)	ROHHAD	Rapid Onset of obesity Hypoventilation Hypothalamic Autonomic Disorder
DS	Déviation Standard	SAOS	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
DT2	Diabète de type 2	SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
ECG	Electrocardiogramme	SOH	Syndrome d'Obésité Hypoventilation
ESMS	Etablissement Social et MédicoSocial	SPW	Syndrome de Prader-Willi
ETT	Echographie Trans-thoracique	SRA	Système Rénine Angiotensine
FALC	Facile à lire et à comprendre	TCA	Troubles du Comportement Alimentaire
FDA	Food Drug Administration	TG	Triglycérides
FDRCV	Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires	THS	Traitement Hormonal Substitutif
ERHR	Equipe Relai Handicap Rare	TILE	Test Itératif de Latences d'Endormissement
ETP	Education Thérapeutique du Patient	TND	Trouble Neuro-Développemental
GDS	Gaz du Sang	TSA	Trouble du Spectre Autistique
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1		
GH	Growth Hormone		
GOS	Groupe Opérationnel de Synthèse		
HAS	Haute Autorité de Santé		
HbA1c	Hémoglobine Glyquée		
HDL	High Density Lipoprotein		
HOMA-IR	HOMeostatic Model Assessment of Insulin Resistance		

## Préambule

Le PNDS Générique Obésités de causes rares a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques identifiées et analysées pour la rédaction du PNDS.

Des Informations complémentaires sont disponibles sur le site internet de la filière DéfiScience. <http://www.defiscience.fr> et des Centres de référence.

Ce PNDS s'adosse à plusieurs autres PNDS spécifiques des syndromes cités, listés page 10-11 de cet argumentaire.

## Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »<sup>1</sup>. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Un premier groupe a été constitué par le centre de référence PRADORT sous la coordination du Pr Christine Poitou-Bernert. Il s'agissait de réaliser une bibliographie complète sur tous les syndromes identifiés comme associés à une obésité dans la littérature et dans différents moteurs de recherche (Orphanet, OMIM). Un cadrage de la thématique, l'analyse et la synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente ainsi que la rédaction des deux premières parties sur les définitions et le diagnostic ont été réalisés. Le groupe s'est réuni tous les mois de mars 2020 à janvier 2021.

Un deuxième groupe de rédaction multidisciplinaire a été sollicité pour la rédaction de l'évaluation et de prise en charge pour les co-morbidités d'organes (partie III). Chaque membre du groupe de travail multidisciplinaire a amendé chaque chapitre selon son expertise, et ajouté les références jugées manquantes, en lien avec l'équipe de coordination. Les échanges se sont faits par visioconférence et/ou mails régulièrement de juin 2020 à février 2021. L'ensemble du contenu du PNDS ainsi que les références bibliographiques ont été validés à la fois par les rédacteurs et le groupe de travail multidisciplinaire.

Une première version du PNDS a été soumise à un troisième groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique diverse ou d'écoles de pensées diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il a été consulté par mail et a donné un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de coordination qui rédige la version finale du PNDS. La Grille d'Évaluation de la HAS a été validée par le premier groupe de coordonnateur le 28 juin 2021 lors de la dernière rencontre.

---

<sup>1</sup> Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999 - 2000.

# Argumentaire

## 1.1 Recherche documentaire

### 1.1.1 Base de données et nombre de références

Sources Consultées	Bases de données bibliographiques: Pubmed - <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> Medline - <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez</a> Portail Orphanet - <a href="http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR">http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR</a> OMIM - <a href="https://www.omim.org">https://www.omim.org</a> Genereviews : <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/</a> Sites internet : clinical trials		
Langues retenues	Français, Anglais		
		<b>Nombre d'étude recensées</b>	<b>Nombre d'études retenues</b>
<b>Parties 1 et 2 : Descripteurs génériques des obésités rares</b>			
((Obesity / genetics*[MeSH Terms]) OR (CRANIOPHARYNGIOMA[MeSH Terms])) AND (DIAGNOSIS[MeSH Terms]) (syndrome[MeSH Terms]) AND (obesity[MeSH Terms]) (melanocortin[MeSH Terms]) AND (obesity[MeSH Terms]) (hypothalamic obesity[Text Word]) "Obesity, Morbid/genetics"[MAJR] Période de recherche 1/1/2010-31/12/2020		950	48
<b>Parties 1 et 2 : Descripteurs génériques des gènes et syndromes</b>			
OBESITY/pathology[MeSH Terms] OR obesity/complications[MeSH Terms] OR dietetics[MeSH Terms] OR food[MeSH Terms] OR hyperphagia[MeSH Terms] Période de recherche ILLIMITEE  <b>AND</b> Alstrom syndrome/Prader-Willi syndrome/Bardet-Biedl syndrome <b>AND</b> MO1 syndrome OR CEP19 <b>AND</b> Pseudohypoparathyroidism <b>AND</b> Fragile X syndrome <b>AND</b> Schaaf-Yang syndrome OR MAGEL2 <b>AND</b> MYT1L <b>AND</b> SIM1 <b>AND</b> NTRK2 <b>AND</b> CHOPS syndrome <b>AND</b> 16p11.2 deletion syndrome <b>AND</b> SH2B1 <b>AND</b> WAGRO syndrome <b>AND</b> BDNF <b>AND</b> ADCY3 <b>AND</b> MRAP2 <b>AND</b> LEP <b>AND</b> LEPR <b>AND</b> MC4R <b>AND</b> POMC <b>AND</b> PCSK1 <b>AND</b> Carpenter syndrome <b>AND</b> MC3R <b>AND</b> Cohen Syndrome <b>AND</b> Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome OR PHF6 <b>AND</b> Deletion 2q37 syndrome OR HDAC4 <b>AND</b> Smith Magenis syndrome <b>AND</b> Intellectual disability-obesity-brain malformations-facial dysmorphism syndrome Mental retardation, autosomal recessive 13 <b>AND</b> Short stature, brachydactyly, intellectual developmental disability, and seizures syndrome (SBIDDS) <b>AND</b> MEHMO syndrome <b>AND</b> MORM syndrome (Mental retardation-truncal obesity-retinal dystrophy-micropenis) <b>AND</b> SINO syndrome (Spastic paraplegia-Intellectual Disability-Nystagmus-Obesity) <b>AND</b> TUB <b>AND</b> Laron Syndrome <b>AND</b> Kabuki Syndrome <b>AND</b> Chung-Jansen syndrome <b>AND</b> Ulnar-mammary syndrome <b>AND</b> KSR2 <b>AND</b> NCOA1 OR SRC1 <b>AND</b> Kleefstra syndrome <b>AND</b> Rubinstein-Taybi syndrome <b>AND</b> 22q11 deletion syndrome OR Di George syndrome <b>AND</b> maternal UPD14 OR Temple syndrome <b>AND</b> BRWD3 <b>AND</b> Clark-Baraitser syndrome OR TRIP12 <b>AND</b> Chudley-Lowry syndrome <b>AND</b> Hypogonadotropic hypogonadism 1 with or without anosmia <b>AND</b> Coffin-Lowry syndrome <b>AND</b> Cornelia de Lange syndrome <b>AND</b> Mental retardation, X-linked, syndromic, Nascimento-type (MRXSN) <b>AND</b> SEMA3 <b>AND</b> DYRK1B <b>AND</b> Williams- Beuren <b>AND</b> eCraniopharyngioma <b>AND</b> ROHHAD		2733	238

Parties 3 et 4 Descripteurs génériques des atteintes d'organes		
Obesity, Morbid [MeSH Terms] NOT bariatric surgery [MeSH Terms] Intellectual Disability [MeSH Terms] Hypothalamic obesity[Text Word] Genetic obesity Chaque syndrome/gène (liste ci-dessus) est associé à <b>AND</b> health services <b>AND</b> physical activity OR sedentary behavior OR exercise OR aerobic training OR resistance training OR walking <b>AND</b> rehabilitation OR orthopedic disorders OR physical fitness <b>AND</b> neurodevelopmental disorders OR cognitive disorders OR behavioral disorders OR psychiatric disorders <b>AND</b> metabolic diseases <b>AND</b> liver diseases OR NASH OR NAFLD <b>AND</b> endocrinology OR endocrine disorders <b>AND</b> vaginosis OR sexually transmitted infections OR contraception OR menstrual disorders OR polycystic ovarian syndrome OR hypogonadism OR breast cancer OR endometrial cancer OR cervix cancer <b>AND</b> pregnancy <b>AND</b> respiration OR breathing sleep disorders <b>AND</b> digestive system diseases <b>AND</b> renal disorders OR Renal Insufficiency, Chronic <b>AND</b> cardiovascular disease OR coronary disease <b>AND</b> lymphedema OR Lipedema OR Venous insufficiency <b>AND</b> cancer <b>AND</b> critical illness OR intensive care <b>AND</b> social skills OR family or social support OR Caregivers / psychology* <b>AND</b> patient education <b>AND</b> bariatric surgery	9968	161

### 1.1.2 Critères de sélection des articles

Les critères de sélection des articles ont été faits selon le type de la publication et le thème traité. Nous avons ensuite utilisé le système de gradation en niveaux preuves adopté par l'HAS

Le grade de la recommandation est fondé sur les facteurs suivants :

- le type et la qualité des études individuelles identifiées pour répondre à la question posée
- la quantité, la cohérence, l'applicabilité et l'impact clinique de l'ensemble des données scientifiques
- le consensus du groupe de travail.

Nous avons regroupé les articles sélectionnés selon les chapitres (ou champs) proches des chapitres du PNDS.

- . Les tableaux ci-dessous présentent les références de ces articles et, selon les cas, des commentaires ou notifications de leurs apports principaux.
- . Les Etudes Cliniques, Case reports et Revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants par le comité de rédaction ont été sélectionnés.

## 1.2 Sélection des articles

### 1.2.1 Recommandations HAS

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
HAS 2011. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Recommandations pour la pratique clinique [1] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours">https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours</a>	Recommandations de bonne pratique	Recommandations relatives à la prise en charge médicale de premier recours chez les patients présentant un surpoids ou une obésité.
HAS 2011. Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent (Actualisation des recommandations 2003) - Recommandations pour la pratique clinique [2] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_964941/fr/surpoids-et-obesite-de-l-enfant-et-de-l-adolescent-actualisation-des-recommandations-2003">https://www.has-sante.fr/jcms/c_964941/fr/surpoids-et-obesite-de-l-enfant-et-de-l-adolescent-actualisation-des-recommandations-2003</a>	Recommandations de bonne pratique	Recommandations relatives à la prise en charge des enfants et adolescents présentant un surpoids ou une obésité.
HAS 2021. Obésité de l'adulte : prise en charge de deuxième et troisième niveaux	Recommandations de bonne pratique	Recommandations relatives à la prise en charge des adultes présentant une obésité de deuxième et troisième niveaux (en cours de rédaction)
HAS 2020. Troubles du neurodéveloppement - Repérage et orientation des enfants à risque » [3] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque</a>	Recommandations de bonne pratique	Recommandations relatives aux TND chez l'enfant
HAS 2018. Trouble du spectre de l'autisme - Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent [4] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_468812/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-signes-d-alerte-reperage-diagnostic-et-evaluation-chez-l-enfant-et-l-adolescent">https://www.has-sante.fr/jcms/c_468812/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-signes-d-alerte-reperage-diagnostic-et-evaluation-chez-l-enfant-et-l-adolescent</a>	Recommandations de bonne pratique	Recommandations relatives à l'évaluation des TSA chez l'enfant et l'adolescent Il est recommandé d'intégrer très précocement des stratégies d'accompagnement et de soutien au développement de ces compétences de régulation émotionnelle aux programmes d'intervention et de formation habituellement proposés aux parents d'enfants vulnérables et « à risque ».
HAS 2020. L'accompagnement de la personne	Recommanda-	Certaines formes d'obésités de causes rares se rapprochent du polyhydnicap. Cette synthèse

polyhandicapée dans sa spécificité [5] <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/polyhandicap_3_sante.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/polyhandicap_3_sante.pdf</a>	tions de bonne pratique	met en avant les points clés et les recommandations portent sur l'accompagnement de la personne polyhandicapée (enfants et adultes) à domicile ou en établissement. Elles s'adressent à tous les professionnels des établissements et services sociaux et médico-sociaux (ESSMS) ainsi qu'aux aidants (parents, fratrie...) afin de les aider dans un accompagnement personnalisé et centré sur les capacités de la personne tout au long de son parcours de vie.
HAS 2018. Troubles du spectre de l'autisme. Intervention et parcours de vie de l'adulte [6] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2006477/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-interventions-et-parcours-de-vie-de-l-adulte">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2006477/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-interventions-et-parcours-de-vie-de-l-adulte</a>	Recommandations de bonne pratique	L'enjeu principal de ces travaux est d'améliorer la qualité des interventions, tant sanitaires que médico-sociales, auprès des adultes avec trouble du spectre de l'autisme (TSA) pour favoriser une plus grande inclusion sociale et une meilleure qualité de vie.
HAS 2018. Les « comportements-problèmes » au sein des établissements et services accueillant des enfants et adultes handicapés [7] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2834964/fr/les-comportements-problemes-au-sein-des-etablissements-et-services-accueillant-des-enfants-et-adultes-handicapes-prevention-et-reponses">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2834964/fr/les-comportements-problemes-au-sein-des-etablissements-et-services-accueillant-des-enfants-et-adultes-handicapes-prevention-et-reponses</a> .	Recommandations de bonne pratique	Les objectifs de ces recommandations sont de mettre en évidence les pratiques et les modalités organisationnelles qui permettent de mieux prévenir et gérer les situations « problèmes », de manière à réduire leur survenance, et de mieux y faire face lorsque les professionnels y sont concrètement confrontés. Elles doivent promouvoir concrètement des outils spécifiques (notamment d'évaluation) afin de mettre en œuvre les pratiques.
HAS 2012. Autisme et troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques chez l'enfant et l'adolescent [8] <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/polyhandicap_synthese_vdef.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/polyhandicap_synthese_vdef.pdf</a>	Recommandations de bonne pratique	Cette recommandation a pour objectif principal l'amélioration des pratiques des équipes amenées à mettre en œuvre les interventions auprès des enfants/adolescents avec TED, en particulier de mieux évaluer les besoins et ressources individuels de l'enfant et de sa famille, dans chacun des domaines de fonctionnement et de participation habituellement touchés par les répercussions des TED en vue de proposer un projet personnalisé d'interventions coordonnées considérées pertinentes pour répondre à ces besoins.
HAS 2020. PNDS Générique polyhandicap [9] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187081/fr/generique-polyhandicap">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187081/fr/generique-polyhandicap</a>	Guide maladie chronique	Sont détaillées en particulier toutes les atteintes d'organes et leurs prises en charge, les problématiques sociales, le parcours de soin et les aides dans le champ du handicap.
HAS 2017. Accompagnement et organisation des soins en établissement de santé pour les personnes en situation de handicap [10] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772619/fr/accueil-accompagnement-et-organisation-des-soins-en-etablissement-de-sante-pour-les-personnes-en-situation-de-handicap">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772619/fr/accueil-accompagnement-et-organisation-des-soins-en-etablissement-de-sante-pour-les-personnes-en-situation-de-handicap</a>	Guide méthodologique	En établissement de santé, les personnes en situation de handicap font face à de nombreux obstacles pour être accueillies et accompagnées de manière adaptée. Le guide, proposé aux professionnels exerçant en établissement de santé, inclut un résumé, des préconisations et 2 outils de mise en œuvre : <ul style="list-style-type: none"> <li>• une check list des actions à entreprendre (destiné à l'équipe dirigeante)</li> <li>• une grille patient traceur (destinée à l'équipe impliquée dans l'accueil et la prise en charge de la personne en situation de handicap).</li> </ul>
HAS 2012-Mise à jour 2021. PNDS Syndrome de Prader-Willi [11] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_1216145/fr/ald-hors-">https://www.has-sante.fr/jcms/c_1216145/fr/ald-hors-</a>	Guide maladie chronique	Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins des patients atteints du Syndrome de Prader-Willi a été élaboré par le Centre national de référence pour le



liste-syndrome-de-prader-willi		Syndrome de Prader-Willi et autres obésités avec Troubles du comportement alimentaire (PRADORT).
HAS 2019. PNDS Alstrom [12] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2910200/fr/syndrome-d-alstrom">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2910200/fr/syndrome-d-alstrom</a>	Guide maladie chronique	Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins des patients atteints du Syndrome d'Alström. Il a été élaboré par le Centre national de référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO).
HAS 2019. PNDS Microdélétion 2q37 [13] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3097438/fr/microdeletion-2q37">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3097438/fr/microdeletion-2q37</a>	Guide maladie chronique	Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de microdélétion 2q37. Il a été élaboré par le Centre de Référence "Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs"
HAS 2019. PNDS Bardet-Biedl [14] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_1237001/fr/syndrome-de-bardet-biedl">https://www.has-sante.fr/jcms/c_1237001/fr/syndrome-de-bardet-biedl</a>	Guide maladie chronique	Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins des patients atteints du Syndrome de Bardet-Biedl. Il a été élaboré par le Centre de Référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO).
HAS 2017. PNDS Syndrome de Cohen [15] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807912/fr/syndrome-de-cohen">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807912/fr/syndrome-de-cohen</a>	Guide maladie chronique	Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de Syndrome de Cohen. Il a été élaboré par le centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion
HAS 2017. PNDS Syndrome de Rubinstein-Taybi [16] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2794382/fr/syndrome-de-rubinstein-taybi">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2794382/fr/syndrome-de-rubinstein-taybi</a>	Guide maladie chronique	Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint du Syndrome de Rubinstein-Taybi (SRT). Il a été élaboré par le centre de référence Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs
HAS 2016. PNDS délétion 22q11 [17] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2589363/fr/deletion-22q11">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2589363/fr/deletion-22q11</a>	Guide maladie chronique	Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de délétion 22q11. Il a été élaboré par le centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Sud Montpellier
HAS 2014. PNDS Syndrome de Williams-Beuren [18] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_1722186/fr/syndrome-de-williams-beuren">https://www.has-sante.fr/jcms/c_1722186/fr/syndrome-de-williams-beuren</a>	Guide maladie chronique	Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome de Williams-Beuren. Il a été élaboré par le centre de Référence Labellisé pour les Anomalies du Développement et les syndromes malformatifs de l'Ouest (CLAD-Ouest).
HAS 2021. PNDS générique troubles du développement intellectuel - En cours de rédaction. HAS 2021. PNDS Syndrome de Borjeson-Forssman Lehmann (BFLS) - En cours de rédaction. HAS 2021. PNDS Syndrome de l'XFragile - En cours de rédaction	Guide maladie chronique	

## 1.2.2 Articles

### Articles généraux ayant servi tout au long du texte.

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Basdevant et al. Traité médecine et chirurgie de l'obésité. <u>Lavoisier Médecine Sciences Publications</u> . Paris, 2011 [19]	Livre	Ouvrage de référence dans le domaine de l'obésité. Tous les aspects y sont abordés (physiopathologie, évaluation, prise en charge, parcours de soin) sous un angle multidisciplinaire.
"Les Obésités". Ouvrage coordonné par MM. Lecerf, Clément, Czernichow, J, Oppert, Pattou et Ziegler. Elsevier 978-2-294-76753-1. A paraître [20]	Livre	Mise à jour du Traité de médecine décrit ci-dessus.
Bégarie et al. The prevalence and determinants of overweight and obesity among French youths and adults with intellectual disabilities attending special education schools. <u>Res Dev Disabil</u> . 2013; 34(5):1417-25 [21]	Étude observationnelle	Étude française de prévalence du surpoids et de l'obésité chez des enfants et jeunes adultes ( $\leq 28$ ans) avec déficience intellectuelle suivant un parcours éducatif spécialisé. La prévalence du surpoids est de 19.8 % et la prévalence de l'obésité 8.6 %. Les facteurs de risque identifiés sont le sexe féminin et la prise de psychotropes.
Inserm. Déficiences intellectuelles. Collection Expertise collective. Montrouge : <u>EDP Sciences</u> , 2016, XV-1157 p. [22]	Expertise collective	Bilan des connaissances actuelles dans trois champs de la déficience intellectuelle : i) Définitions, repérage et diagnostic, ii) Apprentissages, développement et compétences des personnes avec une déficience intellectuelle, iii) Accompagnement tout au long de la vie. Le groupe d'experts propose également de nombreuses recommandations d'actions et de recherche. Le chapitre 17 « Santé et accès aux soins » aborde la question de l'obésité associée à la déficience intellectuelle (pages 914-916)
Lenard et al. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. <u>Obesity (Silver Spring)</u> . 2008 Suppl 3:S11-22 [23]	Revue didactique de la littérature	Description détaillée des mécanismes de régulation de la prise alimentaire, des différentes structures centrales (en particulier l'hypothalamus et son rôle majeur d'intégrateur) et périphériques, des régulations hormonales. Présente des schémas très didactiques.
Kim et al. Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. <u>Ann Pediatr Endocrinol Metab</u> . 2013; 18(4):161-7 [24]	Revue de la littérature	Définition des obésités hypothalamiques qui regroupent les obésités lésionnelles et les obésités génétiques avec dysfonction hypothalamique. Description de la physiopathologie de l'obésité, des anomalies métaboliques et endocriniennes et de la prise en charge.
Singh et al. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. <u>C R Biol</u> . 2017; 340(2):87-108 [25]	Revue de la littérature	Description des différentes classifications des obésités : monogéniques, syndromiques et polygéniques en détaillant la régulation centrale de la balance énergétique.
Butler et al. Single Gene and Syndromic Causes of Obesity: Illustrative Examples. <u>Prog Mol Biol Transl Sci</u> . 2016; 140:1-45 [26]	Chapitre de livre	Détaille essentiellement 4 syndromes : le SPW le plus détaillé, l'Aslström, l'ostéodystrophie d'Albright et les formes d'X-fra qui ressemblent au SPW.
Farooqi et al. The Genetics of Obesity in Humans. In:	Chapitre de livre	Description des principales causes d'obésités génétiques. Ne distingue pas les formes

Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): <a href="http://MDText.com">MDText.com</a> , Inc.; 2000–2017 [27]		syndromiques ou non syndromiques mais classifie les obésités syndromiques avec ou sans anomalie de développement intellectuel. Les obésités monogéniques de la voie des mélanocortines sont ainsi classées dans les obésités syndromiques sans anomalie de développement intellectuel. Insiste également sur le dépistage en cas d'obésité sévère précoce chez l'enfant ou chez l'adulte quand il existe une obésité très sévère, une notion de consanguinité et l'origine ethnique des personnes.
Beales et al. Genetic of obesity Syndromes. <a href="#">Oxford University Press</a> , 2009. [28]	Livre divisé en chapitres	Livre très détaillé sur la génétique de l'obésité. La classification est divisée en trois grandes entités : i) les obésités monogéniques avec les gènes de la voie des mélanocortines, ii) les obésités syndromiques et iii) les syndromes avec obésité (dans lesquels le substrat moléculaire de l'obésité n'est pas identifié ou pas clair). Les chapitres détaillent les différents syndromes, en particulier sur l'origine moléculaire et les aspects cliniques (phénotypes).
Sabin et al. Genetics of Obesity and overgrowth syndromes. <a href="#">Best Pract Res Clin Endocrinol Metab</a> . 2011; 25(1):207-20 [29]	Revue de la littérature	Description des syndromes associés à une obésité ou avance staturale. Met en exergue le fait qu'il existe des points communs entre la régulation centrale du poids et le développement neuronal et que certaines anomalies génétiques entraînent des obésités sévères de l'enfant avec une déficience intellectuelle ou des retards de développement. Intérêt de la classification en i) obésités syndromiques, ii) obésité monogénique, iii) avance staturale. Cite 9 syndromes avec obésité en insistant sur le fait que le phénotype d'obésité est hétérogène mais qu'ils sont tous associés à une petite taille. Attention attirée sur le fait que les obésités communes d'origine environnementale ont une croissance normale voire accélérée tandis que les obésités génétiques sont plutôt associées à une petite taille (excepté MC4R) et à un retard de croissance. La cinétique de croissance doit être analysée et la taille cible doit être comparée à la taille réelle. Une différence significative doit alerter le clinicien sur la possibilité d'une cause génétique sous-jacente, en particulier s'il existe des anomalies congénitales associées.
Pigeyre et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. <a href="#">Clin Sci</a> . 2016; 1;130(12):943-86 [30]	Revue de la littérature	Aborde la complexité de l'obésité en détaillant les différentes formes d'obésités génétiques : syndromique et non syndromique, et polygénique. Détaille les syndromes les plus fréquents (SPW, BBS, Alstrom, ostéodystrophie d'Albright, Borjesson-Forsman-Lehmann, Carpenter, Cohen)
Geets et al. Clinical, molecular genetics and therapeutics aspects of syndromic obesity. <a href="#">Clin Genet</a> . 2019; 95(1):23-40 [31]	Revue de la littérature	Description des obésités syndromiques. 25 syndromes sont identifiés, avec une hétérogénéité clinique. 6 syndromes sont présentés plus en détail pour leur fréquence (PWS, BBS), pour leur clinique proche du PWS ou BBS en soulignant le diagnostic différentiel (PW like, 16p11.2, Alstrom), pour l'illustration de différents mécanismes moléculaires à l'origine de l'obésité (Alström), et pour l'effet de gènes contigus (WAGR). Description d'un groupe de syndromes dits « PW-like » incluant des anomalies chromosomiques (1p36.3, 6q etc.), la disomie chr 14 ou les mutations MAGEL2.
Kaur et al. A systematic review of genetic syndromes	Revue	19 831 articles sont identifiés, dont 161 inclus dans la revue.

with obesity. <u>Obes Rev.</u> 2017; 18(6):603-634 [32]	systematique de la litterature	Rapporte 79 syndromes avec obesite decrits dans la litterature : 19 ont une origine genetique bien definie, 11 de facon partielle, 27 sont rattaches a une region chromosomique et 22 ont une origine genetique non elucidee. Decrit la prevalence, les tableaux cliniques, le type de transmission, l'anomalie genetique en cause. Detaille les causes pouvant expliquer l'heterogenite clinique (epigenetique, ethnie etc...). Mentionne le phenotype obesite comme obligatoire ou non et le discute. 55 syndromes presentent de facon obligatoire une obesite. Pour les 24 autres, la prevalence de l'obesite est plus frequente que dans la population generale mais ne fait pas partie en premier lieu du tableau clinique. Discute la classification actuelle des obesites syndromiques en fonction de plusieurs criteres.
Van der Klauuw et al. The hunger genes : pathways to obesity. <u>Cell</u> 2015; 26;161(1):119-132 [33]	Revue de la litterature	Decrit les circuits hypothalamiques de regulation de la balance energetique en y situant les genes de la voie des melanocortines et les circuits neuronaux impliquees dans le comportement alimentaire.
Kleinendorst et al. Genetics of Obesity. In Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes. <u>Springer International Publishing</u> , 2019 [34]	Chapitre de livre	Detaille la physiopathologie du comportement alimentaire, les formes non syndromiques et les genes de la voie des melanocortines.
Mosbah et al. Obesites rares. In Médecine des obesites. <u>Lavoisier Médecine Sciences Publications</u> . (sous presse)	Chapitre de livre	Detaille les etiologies, la physiopathologie, les tableaux cliniques et la prise en charge des obesites lésionnelles et genetiques avec troubles du comportement alimentaire.
Poitou. Obesites genetiques: diagnostic et prise en charge en 2019. <u>MCED</u> n°95, Décembre 2018 [35]	Revue de la litterature	Resume les etiologies les plus frequentes, le diagnostic et la prise en charge des obesites genetiques.
Clément et al. Rare genetic forms of obesity: from gene to therapy. <u>Physiol Behav</u> 2020; 227:113134 [36]	Revue de la litterature	Detaille les formes non syndromiques en lien avec des anomalies de la voie des melanocortines sur les aspects cliniques (phenotypes) et therapeutiques.
Poitou et al. Update on treatments for patients with genetic obesity. <u>Eur J Endocrinol.</u> 2020; 183(5):R149-R166 [37]	Revue de la litterature	Mise à jour des interventions sur le mode de vie, traitement medicamenteux et chirurgie bariatrique dans les obesites genetiques.
Loid et al. Rare Variants in Genes Linked to Appetite Control and Hypothalamic Development in Early-Onset Severe Obesity. <u>Front Endocrinol (Lausanne)</u> .2020; 11:81 [38]	Etude de cas	Etude de 92 enfants et adolescents avec une obesite precoce definie par un poids ajusté à la taille >60% avant 10 ans. Ils utilisent une étude ciblée de l'exome avec un panel de 24 genes impliquees dans les circuits hypothalamiques. Description de variants de MC4R, ADCY3, MYT1L, ISL1, LRP2 et GRPR.
D'Angelo et al. Chromosomal microarray analysis in the genetic evaluation of 279 patients with syndromic obesity. <u>Mol Cytogenet.</u> 2018; 11:14 [39]	Étude de cohorte	279 patients avec obesite syndromique, (10 adultes, le reste des enfants) étude par CGH array. Obesite definie par zscore >1 chez les nourrissons, >85th percentile pour enfants et adolescents et > 30 kg/m <sup>2</sup> pour les adultes. Le signe le plus frequemment associé était la deficiance intellectuelle (n=219). Identification de variations du nombre de copies chez 61 patients (22%) Résultats : identifient des genes déjà connus : PTBP2, TMEM18, MYT1L, POU3F2, SIM1, SH2B1 et rapportent de nouveaux genes candidats : TAS1R3, ALOX5AP, and GAS6.
van der Valk et al. A comprehensive diagnostic	Revue de la	Approche pragmatique autours de cas cliniques qui permettent d'orienter la recherche de la

approach to detect underlying causes of obesity in adults. <u>Obes Rev.</u> 2019; 20(6):795-804 [40]	littérature	cause des obésités chez une personne adulte en fonction de la clinique.
Courbage et al. Implication of heterozygous variants in genes of the leptin-melanocortin pathway in severe obesity. <u>J Clin Endocrinol Metab.</u> 2021 (sous presse) [41]	Étude retrospective	Génotypage d'au moins un gène LEP, LEPR, POMC, and PCSK1 chez 1 486 sujets avec obésité sévère (600 enfants et 886 adultes). La fréquence d'un variant homozygote était de 1,7% (n=26), et hétérozygotes dans 6,7% des cas (n=100). Le phénotype a été étudié chez 60 sujets hétérozygotes pour au moins 1 variant et 16 ayant un variant homozygote. Les adultes avec un variant homozygote avait un IMC plus élevé (66 versus 53 kg/m <sup>2</sup> ), un début d'obésité très tôt (0,4 ans versus 5,4), plus d'impulsivité alimentaire (83 % versus 42 %) et d'anomalies endocriniennes (75 % versus 26 %). L'IMC était supérieur chez les sujets ayant un variant heterozygote avec impact fonctionnel prédit important (61 versus 50 kg/m <sup>2</sup> ) ayant un deuxième variant hétérozygote sur la voie (65 versus 49 kg/m <sup>2</sup> ).

### Alström syndrome (ALMS1)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Lodh et al. Primary Cilium, an unsung hero in maintaining functional $\beta$ -cell population. <u>Yale J Biol Med</u> . 2019; 92(3):471-480 [42]	Revue de la littérature	La prévalence de diabète est de 2-6% chez les patients avec syndrome de Bardet-Biedl est de 2-6 % et de 68 % avec Alstrom syndrome (AS). L'AS entraîne une insulino-résistance et un déficit de fonction/développement bêta cellulaire. Lors de la stimulation par glucose, il existe un défaut de sécrétion par la cellule $\beta$ .
Han et al. Comprehensive endocrine-metabolic evaluation of patients with Alström Syndrome compared with BMI-matched controls. <u>J Clin Endocrinol Metab</u> . 2018; 103(7):2707-2719 [43]	Étude rétrospective	N= 38 patients avec AS et 76 sujets témoins. Chez les patients avec AS, la prévalence de l'obésité est de 76 % et celle du diabète de type 2 de 37 %. On observe chez les patients avec AS des niveaux plus élevés des marqueurs d'insulino-résistance et des enzymes hépatiques et une prévalence 10 fois plus de syndrome métabolique, malgré un IMC, pourcentage de masse grasse, tour de taille et DER similaires.
Vaisse et al. Cilia and Obesity. <u>Cold Spring Harb Perspect Biol</u> . 2017; 9(7):a028217 [44]	Revue de la littérature	Décrit les mécanismes de l'obésité dans les ciliopathies, en particulier le rôle du cil primaire neuronal dans la régulation hypothalamique faim/satiété et dans la différenciation adipocytaire (défaut de différenciation du préadipocyte : morphologie et expression protéique). Ces anomalies favorisent le stockage ectopique des graisses, augmentant ainsi le risque d'insulino-résistance et de syndrome métabolique. ALMS1 pourrait intervenir dans la stabilité et la fonction du cil primaire.
Gathercole et al. Advanced non-alcoholic fatty liver disease and adipose tissue fibrosis in patients with Alström syndrome. <u>Liver Int</u> . 2016; 36(11):1704-1712 [45]	Étude de cohorte	N = 30 patients avec AS Décrit une forte prévalence (xx %) de NAFLD à un stade avancé, confirmée par les biopsies hépatiques. Les biopsies de tissu adipeux (7/8) montrent un profil d'expression pro fibrotique et pro inflammatoire.
Festuccia et al. Turning up the heat against metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. <u>Clin Sci (Lond)</u> . 2017 ; 131(4):327-328 [46]	Expérimentation sur animal	Modèle murin invalidé pour ALMS1. Décrivent une diminution de la thermogénèse métabolique pouvant contribuer à l'obésité. L'exposition intermittente au froid diminue le poids, l'intolérance au glucose et la stéatose hépatique.
Paisey et al. New insights and therapies for the metabolic consequences of Alström syndrome. <u>Curr Opin Lipidol</u> . 2009; 20(4):315-20 [47]	Revue de la littérature	Montre l'intérêt de l'acide nicotinique dans le traitement de l'hypertriglycéridémie et des analogues GLP1 dans le traitement du diabète.
Paisey et al. Alström syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 [48]	Revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique.	Décrit une obésité très précoce (moyenne 2,5 années) malgré un poids de naissance normal. Recommande un régime hypocalorique limité en glucides et la pratique d'une activité physique d'endurance ; et met en avant l'intérêt d'un aidant. Le traitement du diabète est identique à celui en population générale mais insiste sur l'intérêt de la metformine et des analogues GLP1 étant donnée l'insulino-résistance.

		Le dépistage du diabète ou de l'insulinorésistance doit se faire dès l'âge de 4 ans par le dosage du peptide C et de la glycémie post prandiaux.
Heydet et al. A truncating mutation of Alms1 reduces the number of hypothalamic neuronal cilia in obese mice. <u>Dev Neurobiol.</u> 2013 ; 73(1):1-13 [49]	Expérimentation sur animal	Localisation d'ALMS1 au niveau du corps basal du cil des neurones hypothalamiques. Chez les souris invalidées ALMS1 sont observées une perte de la localisation de ALMS1 au niveau du cil et une réduction de 70 % des neurones exprimant ADCY3 en post-natal (impliqué dans la régulation du poids). ALMS1 est impliqué dans la stabilité et la fonction du cil primaire, davantage que dans la ciliogenèse.

**Bardet-Biedl syndrome** (BBS1, BBS2, ARL6, BBS4, BBS5, MKKS, BBS7, TTC8, BBS9, BBS10, TRIM32, BBS12, MKS1, CEP290, WDPCP, SDCCAG8, LZTFL1, BBIP1, IFT27, IFT172, NPHP1, FBN3)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Chennen et al. Bardet-Biedl Syndrome: Cilia and Obesity - From Genes to Integrative Approaches. <u>Med Sci (Paris)</u> . 2014; 30(11):1034-9 [50]	Revue de la littérature	Explore les mécanismes de l'obésité dans le BBS. Décrit un défaut d'adressage du récepteur à la leptine au niveau du cil primaire des neurones hypothalamiques. Dans des modèles murins, les souris mutées pour les protéines BBS auraient un développement accru de leur tissu adipeux malgré une prise alimentaire contrôlée. Rôle potentiel d'autres hormones (neuropeptide Y, ghréline).
Geets et al. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. <u>Clin Genet.</u> 2018; 95(1):23-40 [51]	Revue de la littérature	Description clinique et génétique du BBS et des grandes lignes de la prise en charge.
Mujahid et al. The Endocrine and Metabolic Characteristics of a Large Bardet-Biedl Syndrome Clinic Population. <u>J Clin Endocrinol Metab.</u> 2018; 103(5):1834-1841 [52]	Etude rétrospective	N= 152 sujets avec BBS et 103 sujets témoins. Parmi les sujets avec BBS, 54 % d'entre eux présentent un syndrome métabolique (vs 26 % chez les témoins), 76 % une obésité et 90 % un surpoids ou une obésité.
Vaisse et al. Cilia and Obesity. <u>Cold Spring Harb Perspect Biol.</u> 2017; 9(7):a028217 [44]	Revue de la littérature	Décrit l'implication du cil primaire dans l'obésité. L'obésité pourrait être lié à un défaut d'adressage ou de fonction du LEPR au niveau du cil primaire des neurones hypothalamiques qui induirait un défaut de satiété (en quelque sorte, une résistance à la leptine) ; ou également à une stimulation de la voie adipogénique.
Priya et al. Bardet-Biedl syndrome: Genetics, molecular pathophysiology, and disease management. <u>Ind J Ophth.</u> 2016; 64(9):620-627 [53]	Revue de la littérature	Diagnostic et description clinique des différentes manifestations du BBS.
Mariman et al. The cilium: a cellular antenna with an influence on obesity risk. <u>Br J Nutr.</u> 2016; 116(4):576-92 [54]	Revue de la littérature	Explore la physiopathologie de l'obésité dans les ciliopathies. Mécanismes : adipogénèse, anomalie de régulation de la prise alimentaire, anomalie de la perception des odeurs.

Tsang et al. Ciliopathy: Bardet-Biedl Syndrome. In: Atlas of Inherited Retinal Diseases. <u>Adv Exp Mol Gen.</u> 2018; vol 1085. Springer, Cham. [55]	Chapitre de livre	Description clinique du BBS, génétique et critères diagnostiques.
Seo et al. Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling. <u>Hum Mol Genet.</u> 2009; 18(7):1323-31 [56]	Expérimentation sur animal	Les protéines BBS interviennent dans l'adressage du LEPR à la membrane et chez les souris invalidées pour BBS2, BBS4, BBS6, la signalisation leptine-LEPR est diminuée.
Grace et al. Energy metabolism in Bardet-Biedl syndrome. <u>Int J Obes Relat Metab Disord.</u> 2003; 27(11):1319-24 [57]	Étude cas-témoins rétrospective cas-	N = 20 sujets avec BBS et 20 sujets témoins avec obésité appariés sur âge, sexe et IMC. Pas de différence de DER, niveau d'activité physique inférieur chez les sujets avec BBS.
Guo et al. The BBSome in POMC and AgRP Neurons Is Necessary for Body Weight Regulation and Sorting of Metabolic Receptors. <u>Diabetes.</u> 2019; 68(8):1591-1603 [58]	Expérimentation sur animal	Modèles murins avec BBSome modifié. Décrit une augmentation du poids et de l'adiposité, une hyperphagie et un défaut d'adressage au cil et à la membrane plasmique du NPY2R et du 5-HT2cR.
Leitch et al. BBS4 is necessary for ciliary localization of TrkB receptor and activation by BDNF. <u>Plos One.</u> 2014; 9(5):e98687 [59]	Expérimentation sur animal	La perte de BBS4 induit un défaut d'activation de TRKB par BDNF (voie hypothalamique anorexigène).
Sherafat-Kazemzadeh et al. Hyperphagia among patients with Bardet-Biedl syndrome. <u>Pediatr Obes.</u> 2013; 8(5):e64-7 [60]	Étude rétrospective	N = 13 patients de 10 ans en moyenne avec BBS (IMC 32 avec z-score 2.4) et 23 sujets témoins obèses. Les scores d'hyperphagie et les scores comportementaux (recherche de nourriture) évalués par le questionnaire de Dyckens étaient plus élevés chez les patients avec BBS. L'intérêt pour la nourriture est présent avant l'âge de 5 ans. Comme dans le SPW, le trait le plus important était la recherche de nourriture, davantage que la préoccupation pour la nourriture.
Haws et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. <u>Diabetes Obes Metab.</u> 2020; 22(11):2133-2140 [61]	Étude prospective	N = 10 patients BBS qui ont reçu de la Setmélanotide pendant 12 semaines, suivie d'une phase d'extension de 52 semaines. Perte de poids (% de perte) : -5,5% à 3 mois (90% CI, -9,3% à -1,6%; n = 8); -11,3% (90% CI, -15,5% à -7,0%; n = 8) à 6 mois et -16,3% (90% CI, -19,9% à -12,8%; n = 7) à 12 mois.
Pomeroy et al. Bardet Biedl syndrome: weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. <u>Pediatr Obes.</u> 2021. 16:e12703 [62]	étude rétrospective sur registre	N = 552 patients BBS. Poids de naissance normal. 90% de surpoids/obésité après 5 ans. Zscores du poids > 2 DS après 2 ans. BBS1 ont des Z scores de l'IMC plus bas que les BBS10 entre 2-5 ans et entre 6-11 ans. Les patients avec variants bilatéraux perte de fonction avaient des IMC > aux patients avec variants faux sens.



### MO1 syndrome ou Morbid obesity 1 ou obésité par déficit en CEP19 (CEP19)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Shalata et al. Morbid Obesity Resulting From Inactivation of the Ciliary Protein CEP19 in Humans and Mice. <u>Am J Hum Genet.</u> 2013; 93(6):1061-71 [63]	Série de cas	Première description d'une obésité morbide (MO1) dans une famille consanguine, avec 15 cas, séquençage d'un variant du gène CEP19 à l'état homozygote, responsable du phénotype reproduit dans un modèle rongeur KO. L'obésité est sévère (IMC moyen des patients 48.7 kg/m <sup>2</sup> ) avec un syndrome métabolique pour des patients âgés entre 24 et 36 ans. Le début de l'obésité est précoce (avant 3 ans). Ont un trouble du développement intellectuel. CEP19 code pour une protéine ciliaire. Le syndrome MO1 peut donc être classé dans les ciliopathies (BBS, Alström).
Yildiz Bolukbasi et al. Homozygous mutation in CEP19, a gene mutated in morbid obesity, in Bardet-Biedl syndrome with predominant postaxial polydactyly. <u>J Med Genet.</u> 2018; 55(3):189-197 [64]	Série de cas	La mutation p.Arg82* est rapportée et est responsable d'une obésité morbide dans une famille.

### Pseudohypoparathoïdie (PHP) ou ostéodystrophie d'Albright (ODA)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Perez et al. Glucose Homeostasis and Energy Balance in Children With Pseudohypoparathyroidism. <u>J Clin Endocrinol Metab.</u> 2018; 103(11):4265-4274 [65]	Étude de cohorte	N = 19 enfants avec PHP1 dont 16 avec PHP1a et 3 avec PHP1b et N = 15 sujets témoins. Évaluation DER, activité physique, prise alimentaire, préférence pour le sucre et évaluation du métabolisme glucidique. Observent une diminution de la DER par rapport aux sujets témoins. La glycémie à jeun est plus basse chez les enfants avec PHP mais, après HGPO, l'intolérance au glucose est plus marquée (insulinorésistance périphérique).
Mantovani et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. <u>Nat Rev Endocrinol.</u> 2018; 14(8):476-500 [66]	Recommandations internationales (consensus)	Obésité très fréquente, dès les 2 premières années de vie. Causes : baisse de la DER surtout chez le jeune enfant, hyperphagie bien qu'inconstante et diminuant avec l'âge, anomalie de signalisation de la voie mélanocortines (GPCR). Prise en charge : celle de l'obésité de l'enfant mais bien dépister le SAOS, le DT2 et l'HTA qui sont fréquents.
Grüters-Kieslich et al. Early-Onset Obesity: Unrecognized First Evidence for GNAS Mutations and Methylation Changes. <u>J Clin Endocrinol Metab.</u> 2017;102(8):2670-2677 [67]	Série de cas rétrospective	N = 5 + 7 patients atteints de PHP1a/b qui présentaient une obésité très précoce (première année de vie) et, dans certains cas, initialement isolée. Cela plaide pour inclure le locus GNAS dans le panel de gènes « obésités précoces », même s'il n'existe pas d'ostéodystrophie d'Albright.
Roizen et al. Resting Energy Expenditure Is Decreased	Étude cas-témoins	N= 12 patients avec PHP1a et 156 sujets témoins

in Pseudohypoparathyroidism Type 1A. <u>J Clin Endocrinol Metab</u> . 2015; 101(3):880-8 [68]		Étude bicentrique (Toronto et Philadelphie). DER plus basse chez les patients avec PHP1a comparativement au groupe témoins.
Hanna et al. Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity. <u>J Bone Miner Res</u> . 2018; 33(8):1480-1488 [69]	Étude de cohorte ?	Données issues d'une collaboration internationale. N = 306 patients avec PHP1a/PPHP et 220 avec PHP1B. Premier groupe PHP1a/PPHP : faible poids de naissance par rapport à des sujets témoins. Petite taille à l'âge adulte. Deuxième groupe PHP1B : Poids de naissance plutôt supérieur à la normale. Excès de croissance rapidement après la naissance puis diminution de la vitesse de croissance avec taille adulte normale. Surpoids/obésité surtout chez les PHP1a adultes (70 % en surpoids/obèses)
Wang et al. Eating behaviors in obese children with pseudohypoparathyroidism type 1a: a cross-sectional study. <u>Int J Ped Endocrinol</u> . 2014; 2014(1):21 [70]	Étude cas-témoins	N = 10 enfants PHP1a et N = 9 enfants témoins avec obésité commune Pas de différence entre les enfants avec PHP1a et les enfants témoins dans les scores d'hyperphagie et de comportement, conduite, sévérité. L'intérêt pour la nourriture avant 2 ans semble augmenté chez les enfants avec PHP1a.
Ong et al. Pseudohypoparathyroidism-- another monogenic obesity syndrome. <u>Clin Endocrinol (Oxf)</u> . 2000; 52(3):389-91 [71]	Étude de cas	2 cas rapportés d'obésité précoce avec hyperphagie, ayant fait poser le diagnostic de PHP1a malgré une grande taille qui n'est pas typique. Toutefois, l'un des deux a développé une ostéodystrophie. Physiopathologie : défaut de lipolyse, via la stimulation par les catécholamines.
Chu et al. Clinical and genetic characteristics of Pseudohypoparathyroidism in the Chinese population. <u>Clin Endocrinol (Oxf)</u> . 2017; 88(2):285-294 [72]	Série de cas	N = 104 patients avec PHP1 (A, B, C) Au moment de la première évaluation, 40 % des patients présentent un excès de poids (30% chez les enfants). La prévalence de la surcharge pondérale augmente avec l'âge : PHP1B (de 10 à 35% à 17.5 ans) et PHP1A/C (de 50 à 75% à 18 ans).
Salemi et al. Ossifications in Albright Hereditary Osteodystrophy: Role of Genotype, Inheritance, Sex, Age, Hormonal Status, and BMI. <u>J Clin Endocrinol Metab</u> . 2018 Jan 1;103(1):158-168 [73]	Série de cas	N = 67 patients avec AHO Zscore moyen de l'IMC chez 49 patients avec PHP1A : $2.02 \pm 0.16$ . Zscore moyen de l'IMC chez 18 patients avec PPHP : $0.93 \pm 0.25$

## X Fragile (FMR1/AFF2)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Dy et al. Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome. <u>Clin Genet.</u> 2017; 93(2):216-222 [74]	Étude de cohorte	<p>N = 7 patients avec X fra 1 patient avec DT2, 3 avec Prader-Willi like (PWP), 2 adultes avec obésité et/ou troubles du comportement, 1 jeune enfant avec X fra.</p> <p>Les patients reçoivent un traitement par Metformine, ce qui améliore les troubles du comportement (pas d'effets secondaires).</p> <p>Physiopathologie : la protéine FMR se lie à CYFIP1, une protéine qui affecte le remodelage synaptique. Cette protéine est localisée en 15q11-13. Les niveaux de cette protéine sont abaissés chez les X fra PWP par rapport aux X fra sans PWP.</p>
Butler et al. Single Gene and Syndromic Causes of Obesity: Illustrative Examples. <u>Prog Mol Biol Transl Sci.</u> 2016; 140:1-45 [26]	Chapitre de livre	<p>Description des principales obésités syndromiques.</p> <p>Il existe un chevauchement entre les obésités monogéniques et syndromiques.</p> <p>Selon une étude récente de l'IMC de 718 enfants avec X fra : 31 % sont obèses versus 18 % chez des enfants témoins.</p> <p>Sous-groupe de X fra avec phénotype de Prader-Willi : hyperphagie, défaut de satiété, recherche obsessionnelle de nourriture, dès l'âge de 5 ans.</p>
Mac Lennan et al. Fragile x syndrome. <u>Curr Genomics.</u> 2011; 12(3):216-24 [75]	Revue de la littérature	<p>Description du X fra, du phénotype Prader-Willi like et du poids.</p> <p>Une étude sur 885 adultes a trouvé le même taux d'obésité entre sujets avec Xfra et témoins. En revanche, une étude sur 718 enfants a trouvé 31 % d'obésité chez les enfants avec Xfra versus 18 % chez les enfants non Xfra (&lt; 20 ans).</p> <p>Il existe 2 types de patients Xfra : ceux avec ou sans phénotype Prader-Willi.</p> <p>Ceux avec PWP ont un niveau de CYFIP1 diminué (interagit avec FMRP) et plus de troubles du spectre de l'autisme.</p> <p>Attention à l'effet des antipsychotiques atypiques, qui stimulent la faim (aripiprazole, risperidone).</p> <p>Modèles murins : antagonistes de mGluR5 qui préviennent la prise de poids (fenobam : étude humaine). Essai de la minocycline chez l'humain mais pas de données sur le poids.</p>
Muzar et al. The neurobiology of the Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. <u>Intractable Rare Dis Res.</u> 2016; 5(4):255-261 [76]	Revue de la littérature	<p>Physiopathologie : dérégulation du système GABA au niveau de l'hypothalamus latéral chez les Xfra, qui joue un rôle dans la régulation de l'appétit. Diminution de l'expression de CYFIP1 chez les PWP par rapport aux non PWP. Diminution de l'ocytocine dans les neurones des noyaux para-ventriculaires de l'hypothalamus, comme chez les SPW.</p> <p>Pistes thérapeutiques : agonistes du GABA (arbaclofène, ganxolone), antagonistes mGluR5 peu efficaces, minocycline utilisée couramment. Mais toutes ces études n'incluent pas les PWP qui présentent une obésité trop sévère. Chez les PWP, la GH pourrait activer le système</p>

		GABA et la protéine FMR. L'intérêt potentiel de la metformine doit être évaluée dans des essais randomisés.
Nowicki et al. The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. <u>J Dev Behav Pediatr.</u> 2007; 28(2):133-8 [77]	Série de cas	N = 13 patients avec X fra et SPW, obésité et hyperphagie Ces patients ont des traits ressemblant au SPW : retard pubertaire, micropénis, microorchidie, hypotonie dans l'enfance et troubles de succion. Diminution des niveaux d'expression de CYFIP1 chez les Xfra + PWP par rapport aux non Xfra et aux Xfra sans PWP.
De Vries et al. Clinical and molecular studies in fragile X patients with a Prader-Willi-like phenotype. <u>J Med Genet.</u> 1993; 30(9):761-6 [78]	Étude de cas	N = 8 patients. L'obésité apparaît entre l'âge de 5 et 10 ans, mais sans changement de leur alimentation (ce qui contraste avec d'autres données qui retrouvent des TCA). Chez 26 patients avec SPW mais génétique négative, 1 avait la mutation FMR1.

### Schaaf-Yang syndrome (MAGEL 2)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
McCarthy et al. Hormonal, metabolic and skeletal phenotype of Schaaf-Yang syndrome: a comparison to Prader-Willi syndrome. <u>J Med Genet.</u> 2018; 55(5):307-315 [79]	Étude rétrospective	N = 9 patients âgés de 5 à 17 ans Dans la petite enfance, ont été rapportées des difficultés à la prise de poids et alimentaire puis une prise de poids (5/9 patients ont un surpoids, 1/9 une obésité). Les patients ne présentent pas d'hyperphagie, le niveau de ghréline est élevé.
Kleinendorst et al. The role of obesity in the fatal outcome of Schaaf-Yang syndrome: Early onset morbid obesity in a patient with a MAGEL2 mutation. <u>Am J Med Genet A.</u> 2018; 176(11):2456-2459 [80]	Série de cas	Patiente décédée (mort subite) à l'âge de 22 mois, avec obésité (IMC 34 kg/m <sup>2</sup> ). Sur les 24 patients rapportés, 10 (42 %) ont un gain de poids excessif ou une obésité. La patiente rapportée ne présentait pas d'hyperphagie. Physiopathologie évoquée : MAGEL2 intervient au niveau hypothalamique sur la voie leptine/mélanocortines (LEPR).
Wijesuriya et al. The Prader-Willi syndrome proteins MAGEL2 and necdin regulate leptin receptor cell surface abundance through ubiquitination pathways. <u>Hum Mol Genet.</u> 2017; 26(21):4215-4230 [81]	Expérimentation sur l'animal	2 gènes candidats impliqués dans le syndrome de Prader-Willi (MAGEL2 et necdine). Les souris KO pour Magel2 sont obèses et ont moins de sensibilité à la leptine dans les neurones hypothalamiques POMC. Magel2 augmente les LEPR à la surface cellulaire et diminue leur dégradation (voies d'ubiquitination).
Mercer et al. Magel2 Is Required for Leptin-Mediated Depolarization of POMC Neurons in the Hypothalamic Arcuate Nucleus in Mice. <u>PLoS Genet.</u> 2013; 9(1):e1003207 [82]	Expérimentation sur l'animal	Les souris KO pour Magel2 sont résistantes à l'action de la leptine au niveau des neurones à POMC du noyau arqué.
Bischof et al. Magel2-null mice are hyper-responsive to setmelanotide, a melanocortin 4 receptor agonist. <u>Br J Pharmacol.</u> 2016; 173(17):2614-21 [83]	Expérimentation sur l'animal	Traitement de souris KO Magel2 par le setmélanotide : diminution de l'appétit et effets métaboliques

## MYT1L

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Blanchet et al. MYT1L mutations cause intellectual disability and variable obesity by dysregulating gene expression and development of the neuroendocrine hypothalamus. <u>PLoS Genet.</u> 2017; 13(8):e1006957 [84]	Étude de cas	9 patients avec SNV (Single nucleotide variant) (mutation ponctuelle) et 1 patient avec CNV (Copy number variant) (délétion) Phénotype clinique similaire délétions et variations ponctuelles
Windheuser et al. Nine newly identified individuals refine the phenotype associated with MYT1L mutations. <u>Am J Med Genet A.</u> 2020; 182(5):1021-1031 [85]	Étude de cas	7 patients avec SNVs et 2 patients avec CNVs Objectif : comparer le phénotype clinique entre délétions et mutations, notamment sur des points précis : microcéphalie, macrocéphalie, petite taille, épilepsie. 2 cohortes de patients : atteinte de MYT1L seul ou de MYT1L plus d'autres gènes. Pas de différence clinique sur ces différents points entre les deux cohortes.
Loid et al. A novel MYT1L mutation in a patient with severe early-onset obesity and intellectual disability. <u>Am J Med Genet A.</u> 2018; 176(9):1972-1975 [86]	Étude de cas	Le cas clinique conforte l'idée du rôle des mutations de MYT1L dans le phénotype d'obésité et le reste de la clinique. Les délétions qui interrompent ce gène sont rapportées chez plusieurs patients qui partagent des caractéristiques particulières : obésité, surpoids, hyperphagie, déficience intellectuelle, trouble du comportement, dysmorphie.
Al Tuwaijri et al. MYT1L mutation in a patient causes intellectual disability and early onset of obesity: a case report and review of the literature. <u>J Pediatr Endocrinol Metab.</u> 2019; 32(4):409-413 [87]	Étude de cas	Confirme le phénotype clinique chez un patient typique.
Stevens et al. MYT1L is a candidate gene for intellectual disability in patients with 2p25.3 (2pter) deletions. <u>Am J Med Genet A.</u> 2011; 155A(11):2739-45 [88]	Étude de cohorte Article princeps	6 patients avec délétion impliquant MYT1L. 1 <sup>er</sup> article qui propose MYT1L comme gène candidat pour cette délétion et pour expliquer le phénotype dont l'obésité des patients. Définit la plus petite région commune aux délétions 2p25.3. 1 <sup>ere</sup> description de la maladie : - Déficience intellectuelle - Retard de développement - Surpoids/obésité (6/6) Dysmorphie non spécifique
Doco-Fenzy et al. Early-onset obesity and paternal 2pter deletion encompassing the ACP1, TMEM18, and MYT1L genes. <u>Eur J Hum Genet.</u> 2014; 22(4):471-9 [89]	Étude de cohorte	5 patients avec délétion impliquant MYT1L Evoquent l'implication possible d'autres gènes dans le phénotype d'obésité, notamment par un mécanisme positionnel éventuel. Ces deux gènes ACP1 et TMEM18 sont délétés chez 4/5

		<p>patients obèses de l'article, et 5 patients en surpoids ou obèses dans la littérature.  ACP1 est exprimé dans les adipocytes.  TMEM18 exprimé dans plusieurs régions cérébrales dont l'hypothalamus mais rôle non clair  Certains patients obèses ont des délétions n'incluant pas ACP1 ou TMEM18 donc probablement d'autres gènes impliqués.</p>
<p>Bonaglia et al. A new patient with a terminal de novo 2p25.3 deletion of 1.9 Mb associated with early-onset of obesity, intellectual disabilities and hyperkinetic disorder. <u>Mol Cytogenet.</u> 2014; 7:53 2014 [90]</p>	Étude de cas	1 patient avec délétion impliquant MYT1L, obésité dès l'âge de 3 ans.
<p>De Rocker et al. Refinement of the critical 2p25.3 deletion region: the role of MYT1L in intellectual disability and obesity. <u>Genet Med.</u> 2015; 17(6):460-62015 [91]</p>	Étude de cohorte	<p>14 patients avec délétion impliquant MYT1L  6 duplications  2 SNVs  Affirme que l'haploinsuffisance de MYT1L est à l'origine de cette maladie dans la délétion 2p25.3.  Rapporte les premiers SNVs (dont 1 décrit 3 ans auparavant dans l'article de De Ligt et al [92], Exome chez des patients avec DI sévère)  Ont complété les données sur l'implication du gène dans le développement et fonctionnement cérébral, études d'expression du gène dans différents tissus humains et chez le zebrafish.</p>

## SIM1

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Bonnefond et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. <u>J Clin Invest.</u> 2013; 123(7):3037-41 [93]	Étude cas-témoins	N = 44 enfants avec un tableau Prader-Willi like, 198 enfants avec obésité sévère et précoce, 568 adultes avec obésité sévère et 383 témoins. Description de 3 variants rares pathogènes avec perte de fonction à l'état hétérozygote chez des patients obèses (obésité sévère et précoce débutant dans l'enfance) avec hyperphagie. Tableau Prader-Willi like dans la moitié des cas (déficience intellectuelle, hyperphagie).
Ramachandrapa et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. <u>J Clin Invest.</u> 2013; 123(7):3042-50 [94]	Étude cas-témoins	N = 2100 patients avec obésité sévère et précoce et 1680 témoins. Description de 9 variants rares pathogènes avec perte de fonction à l'état hétérozygote chez des patients avec obésité (obésité sévère et précoce débutant dans l'enfance) avec hyperphagie. Déficience intellectuelle chez 80 % des patients déficients en SIM1.
Montagne et al. Identification of Two Novel Loss-of-Function SIM1 Mutations in Two Overweight Children with Developmental Delay. <u>Obesity (Silver Spring).</u> 2014; 22(12):2621-4 [95]	Étude de cohorte	N= 283 enfants avec surpoids ou obésité et retard de développement. Description de 2 variants rares pathogènes avec perte de fonction à l'état hétérozygote chez des enfants avec des phénotypes obésité variables (tableau Prader-Willi like avec hypotonie néonatale, déficience intellectuelle, hyperphagie ou simple surpoids avec DI). En faveur d'un impact variable des variants sur le poids (expression variable probable).
Zegers D et al. Mutation screen of the SIM1 gene in pediatric patients with early-onset obesity. <u>Int J Obesity (Lond).</u> 2014; 38(7):1000-4 [96]	Étude cas-témoins	N = 561 enfants et adolescents avec obésité ou obésité et 453 témoins adultes. Description de variants de SIM1 dans une population d'enfants obèses et une population témoin. Identification de 4 variants à l'état hétérozygote avec atteinte fonctionnelle chez les enfants avec obésité et de 4 variants à l'état hétérozygotes sans atteinte fonctionnelle chez les adultes minces. Obésité précoce. Pas de déficience intellectuelle associée.
El Khattabi et al. Incomplete penetrance and phenotypic variability of 6q16 deletions including SIM1. <u>Eur J Hum Genet.</u> 2015; 23(8):1010-8 [97]	Étude de cohorte multicentrique	N = 15 patients porteurs d'une deletion de novo 6q16 incluant SIM1 (région 1 Mb). Description du phénotype : tableau de Prader-Willi like avec déficience intellectuelle et dysmorphie, obésité inconstante (8/13) avec hyperphagie, hypotonie néonatale inconstante (4/15).
Yavarna et al. High diagnostic yield of clinical exome sequencing in Middle Eastern patients with Mendelian disorders. <u>Hum Genet.</u> 2015; 134(9):967-80 [98]	Étude de cohorte	N = 149 probands Description d'une patiente avec une délétion (frameshift) hétérozygote de SIM1. Gigantisme, brachydactylie, dysmorphie faciale, macrocéphalie et obésité.
Michaud et al. Sim1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. <u>Hum Mol</u>	Expérimentation sur l'animal	Souris Sim-1 -/- Tableau d'obésité et hyperphagia. Letalité précoce Souris Sim-1 +/- : tableau d'obésité avec hyperphagie. Défaut du développement du NPV montrant le rôle de SIM-1 dans le contrôle de la prise

<u>Genet.</u> 2001; 1;10(14):1465-73 [99]		alimentaire.
Kleinendorst et al. Genetic obesity: next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity. <u>J Med Genet.</u> 2018; 55(9):578-586 [100]	Étude de cohorte	N= 1230 sujets avec obésité Panel de gènes (NGS ou Next Generation Sequencing) chez 1230 sujets avec obésité (IMC médian = 43,6 kg/m <sup>2</sup> chez l'adulte et Zscore IMC = 3,6 SD chez l'enfant). Diagnostic génétique expliquant l'obésité dans plus de 5 % des cas. Description de 2 variants hétérozygotes de Sim1 Phénotype : obésité précoce Déficience intellectuelle chez un patient (QI 71) Chirurgie bariatrique chez 1 patient Effet fonctionnel in vitro inconnu. Variant prédit pour être pathogène.
Akinci et al. Novel Mutations in Obesity-related Genes in Turkish Children with Non-syndromic Early Onset Severe Obesity: A Multicentre Study. <u>J Clin Res Pediatr Endocrinol.</u> 2019; 11(4):341-349 [101]	Étude de cohorte	N = chez 105 enfants ayant une obésité précoce (< 7 ans) Panel de gènes (NGS ou Next Generation Sequencing) (41 gènes) Description de 2 nouveaux variants de sim1 dont un variant homozygote (p.W306C). Phénotype = obésité précoce avant 3 ans. Pas d'anomalies endocriniennes ni de déficit intellectuel. Parents porteurs hétérozygotes obèses. Effet fonctionnel in vitro inconnu. Variant prédit pour être pathogène

## NTRK2

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Yeo et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. <u>Nat Neurosci.</u> 2004; 7(11):1187-9 [102]	Étude de cas	Variant NTRK2 à l'état hétérozygote (Y722C). Obésité précoce et sévère. Troubles rapportés : mémoire, apprentissage, nociception.
Gray et al. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. <u>Int J of Obes (Lond).</u> 2007; 31(2):359-64 [103]	Modèle cellulaire	Étude de fonctionnalité des variants dans des modèles cellulaires. Variant Y722C de NTRK2 ont un défaut de signalisation. Diminution de croissance neuronale induite par le BDNF et diminution de survie cellulaire.



**CHOPS syndrome (Cognitive impairment-coarse facies-heart defects-obesity-pulmonary involvement-short stature-skeletal dysplasia) (AFF4)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Izumi et al. Germline gain-of-function mutations in AFF4 cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesion. <u>Nat Genet.</u> 2015; 47(4):338-44 [104]	Étude de cas	N = 3 patients avec petite taille, obésité, dysmorphie faciale (similitudes avec le syndrome de Cornelia de Lange), brachydactylie. Description clinique et génétique. Validation fonctionnelle des variants identifiés dans le gène AFF4. Proposition de l'acronyme CHOPS.
Raible et al. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. <u>Am J Med Genet A.</u> 2019; 179(7):1126-1138 [105]	Étude de cas	N = 11 patients avec syndrome CHOPS. Description clinique et moléculaire. Prévalence de l'obésité = 100 %.
Piché et al. The expanding phenotypes of cohesinopathies: one ring to rule them all! <u>Cell Cycle.</u> 2019; 18(21):2828-2848 [106]	Revue de la littérature	Article de revue sur les cohésinopathies. Rappel des principaux traits phénotypiques des patients : obésité, retard statural. Fréquence élevée de troubles digestifs à type de RGO ou constipation.

**Délétion 16p11.2 (592 kb)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Walters et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. <u>Nature.</u> 2010; 463(7281):671-5 [107]	Étude de cohorte	N = 31 patients avec délétion 16q11.2 et obésité morbide. Description clinique et génétique. Prévalence de la délétion 16p11.2 : 0,7 % des patients avec obésité morbide (BMI >40)
Gill et al. Eating in the absence of hunger but not loss of control behaviors are associated with 16p11.2 deletions. <u>Obesity (Silver Spring).</u> 2014; 22(12):2625-31 [108]	Étude de cohorte comparative	2 groupes : N = 64 patients avec délétion 16p11.2 et 29 patients avec duplication de la même région. Association confirmée entre la délétion et l'obésité. Augmentation du "Eating in the absence of hunger" mais pas de perte de contrôle chez les patients porteurs de la délétion.
Geets et al. Clinical, molecular genetics and therapeutics aspects of syndromic obesity. <u>Clin Genet.</u> 2019; 95(1):23-40 [31]	Revue de la littérature	Description des patients avec délétions distale ou proximale. Phénotype commun chez ces patients : obésité précoce et sévère avec troubles des apprentissages voire déficience intellectuelle. Susceptibilité aux troubles du spectre autistique ou à la schizophrénie. Rôle de SH2B1 dans la délétion distale, hypothèse d'une interaction entre boucles chromatiniennes entre les régions proximales et distales.
Maillard et al. 16p11.2 Locus modulates response to satiety before the onset of obesity. <u>Int J Obes (Lond).</u> 2016; 40(5):870-6 [109]	Étude de cohorte comparative	N = 73 patients avec del 16p11.2 et 39 témoins avec duplication. Évaluation du comportement alimentaire et de la réponse à la satiété. Altération de la réponse à la satiété observée avant l'apparition de l'obésité chez les enfants avec del 16p11.2. Chez les adultes, il n'existe pas de trouble du comportement alimentaire.

Miller et al. 16p11.2 Recurrent Microdeletion. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 [110]	Revue de la littérature	Description clinique et génétique des patients avec délétion 16p11.2. Prévalence plus élevée de l'obésité chez les patients que dans la population générale.
--	-------------------------	---

## SH2B1

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Pigeyre et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. <u>Clin Sci (Lond)</u> . 2016; 130(12):943-86 [30]	Revue de la littérature	Description des différents gènes impliqués dans l'obésité et du phénotype associé. Variants pathogènes avec perte de fonction de SH2B1 décrits dans la littérature. Phénotype associé : obésité précoce et sévère, hyperphagie, troubles du comportement. Implication de la délétion dans la région 16p11.2 emportant SH2B1.
Flores et al. Crucial Role of the SH2B1 PH Domain for the Control of Energy Balance. <u>Diabetes</u> . 2019; 68(11):2049-2062 [111]	Étude de cohorte	Exome chez N = 3000 enfants obèses avant l'âge de 10 ans Description de 15 variants hétérozygotes de SH2B1 dans une cohorte d'enfants obèses. Zscore IMC moyen : + 4 DS Insulinorésistance (HOMA > 2) avec risque de diabète de type 2. Troubles du comportement chez la plupart des patients (troubles des apprentissages, troubles autistiques, anxiété, agressivité, labilité émotionnelle). Leptinémie variable plutôt anormalement élevée.
Foucan et al. High Prevalence of Rare Monogenic Forms of Obesity in Obese Guadeloupean Afro-Caribbean Children. <u>J Clin Endocrinol Metab</u> . 2018; 103(2):539-545 [112]	Étude de cohorte	N = 25 enfants obèses originaires des Caraïbes NGS (56 gènes impliqués dans les formes rares d'obésité). Identification d'un variant hétérozygote de SH2B1. Obésité précoce sans troubles du comportement. Insulinorésistance. Effet fonctionnel possible.
Doche et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. <u>J Clin Invest</u> . 2012; 122(12):4732-6 [113]	Étude de cohorte	N = 300 sujets avec obésité sévère et précoce et 500 témoins. Identification de mutations rares perte-de-fonction (d'après des essais fonctionnels) associées à une obésité sévère et précoce. Les porteurs présentent une hyperphagie, une obésité qui s'est déclarée durant l'enfance, une sévère insulino-résistance, et une taille réduite à l'âge adulte. Par ailleurs, spectre de dysfonctions comportementales (isolation sociale et comportement agressif).

**WAGRO syndrome (WT1, PAX6, BDNF)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Rodriguez Lopez et al. The modifier effect of the BDNF gene in the phenotype of the WAGRO syndrome. <u>Gene</u> . 2013; 10;516(2):285-90 [114]	Revue de la littérature	N = 218 enfants atteints d'obésité sévère de familles à haut risque d'obésité, et 198 témoins. Étude de la corrélation génotype - phénotype. L'obésité dans le syndrome WAGRO dépend essentiellement de la présence ou non de BDNF dans la délétion. Étude de corrélation entre 4 SNPs de BDNF et l'IMC.
Brémond-Gignac et al. Combination of WAGR and Potocki-Shaffer contiguous deletion syndromes in a patient with an 11p11.2-p14 deletion. <u>Europ J Hum Genet</u> . 2005; 13(4): 409-413 [115]	Étude de cas	Description clinique et cytogénétique d'un patient avec syndrome WAGR et obésité. 4 <sup>ème</sup> description dans la littérature.
Marlin et al. Obesity: a new feature of WAGR (del 11p) syndrome. <u>Clin Dysmorph</u> . 1994; 3(3): 255-257 [116]	Étude de cas	Description clinique et cytogénétique d'un patient avec syndrome WAGR et obésité sévère.
Gül et al. Third case of WAGR syndrome with severe obesity and constitutional deletion of chromosome (11)(p12p14). <u>Am J Med Genet</u> . 2002; 107(1): 70-71 [117]	Étude de cas	Description clinique et cytogénétique d'un patient avec syndrome WAGR et obésité (délétion 11p14-p12). Proposition acronyme WAGRO.
Han et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. <u>New Eng J Med</u> . 2008; 359(9): 918-927 [118]	Étude de cohorte	N = 33 patients avec délétion 11p13. Étude de corrélation génotype-phénotype entre l'IMC et les gènes inclus dans la délétion. A 10 ans, 100 % des patients délétés BDNF présentent une obésité (vs 20 % des patients non délétés BDNF). 50 % des patients délétés BDNF ont une diminution de la concentration dans le serum de BDNF.
Ferreira et al. WAGRO syndrome: a rare genetic condition associated with aniridia and additional ophthalmologic abnormalities. <u>Arq Bras Oftalmol</u> . 2019; 82(4):336-338 [119]	Étude de cas	Les auteurs rapportent le cas d'un enfant de 8 ans porteur d'un syndrome de WAGRO.

**BDNF**

<b>Source Reference article</b>	<b>Méthodologie</b>	<b>Commentaires et résultats</b>
Sandrini et al. Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. <u>Int J Mol Sci.</u> 2018; 19(8):2281 [120]	Revue de la littérature	N = 307 patients avec obésité et 236 sujets témoins. Niveaux plasmatiques de BDNF similaires chez les patients et les (236) témoins.
Gray et al. Hyperphagia, Severe Obesity, Impaired Cognitive Function, and Hyperactivity Associated With Functional Loss of One Copy of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene. <u>Diabetes.</u> 2006; 55(12):3366-71 [121]	Étude de cas	Patient avec variant BDNF résultant en une diminution d'expression, présentant hyperphagie, obésité sévère et précoce, hyperactivité.
Harcourt et al. Maternal Inheritance of BDNF Deletion, With Phenotype of Obesity and Developmental Delay in Mother and Child. <u>Am J Med Genet A.</u> 2018; 176(1):194-200 [122]	Étude de cas	Patient avec variant BDNF : obésité sévère et précoce, retard de développement.
Serra-Juhé et al. Heterozygous Rare Genetic Variants in Non-Syndromic Early-Onset Obesity. <u>Int J Obes.</u> 2020; 44(4):830-841 [123]	Étude cas-témoins	N = 463 patients avec obésité sévère et précoce et 480 sujets témoins. Détection de variants dans une population de patients avec obésité sévère et précoce. Variants retrouvés dans BDNF.
Xu B et al. Neurotrophic Factor Control of Satiety and Body Weight. <u>Nat Rev Neurosci.</u> 2016; 17(5):282-92 [124]	Revue de la littérature	Les variants BDNF entraînent une absence de satiété et obésité sévère.

### ADCY3

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Siljee et al. Subcellular localization of MC4R with ADCY3 at neuronal primary cilia underlies a common pathway for genetic predisposition to obesity. <u>Nat Genet.</u> 2018; 50(2):180-185 [125]	Modèle cellulaire	Modèle cellulaire in vitro démontrant la co-localisation de ADCY3 et MC4R au niveau du cil primaire de neurones hypothalamiques. Rôle dans le développement de l'obésité liée aux mutations de MC4R par défaut de localisation et de signalisation : l'inhibition des neurones ADCY3/MC4R entraîne augmentation de la prise alimentaire chez la souris.
Saeed et al. Loss-of-function mutations in ADCY3 cause monogenic severe obesity. <u>Nat Genet.</u> 2018; 50(2):175-179 [126]	Étude de cohorte	N =138 sujets avec obésité dans une population avec consanguinité élevée Description de 5 variants pathogènes (réduction de l'activité catalytique) à l'état homozygote et hétérozygote composite dans une population obèse avec consanguinité élevée Obésité sévère et précoce (Zscore BMI > +3 DS, débutant dans l'enfance) + hyperphagie avant l'âge de 3 ans + anosmie. Déficience intellectuelle associée dans la moitié des cas. Hétérozygotes décrits comme sains.

### MRAP2

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Baron et al. Loss-of-function mutations in MRAP2 are pathogenic in hyperphagic obesity with hyperglycemia and hypertension. <u>Nat Med.</u> 2019; 25(11):1733-1738 [127]	Étude de cohorte	N = 9418 sujets Recherche de variants (analyse par séquençage à large échelle) dans le gène MRAP2 impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire via MC4R. Mise en évidence de 23 variants rares hétérozygotes associés à obésité. Après analyses fonctionnelles in vitro, identification de 7 mutations pathogènes totalement pénétrantes pour le surpoids et l'obésité. Par ailleurs, ces mutations étaient associées à une hyperphagie, HTA et hyperglycémie. Cluster de variants rares associé à un risque augmenté d'obésité de 380 % (OR = 3,80) chez l'adulte et de 291 % (OR = 2,91) chez l'enfant.
Schonnop et al. Decreased melanocortin-4 receptor function conferred by an infrequent variant at the human melanocortin receptor accessory protein 2 gene. <u>Obesity (Silver Spring).</u> 2016; 24(9):1976-82 [128]	Article original	N = 184 enfants avec obésité sévère et 184 enfants témoins de poids normal. Recherche de variants par séquençage direct. Identification de 3 variants hétérozygotes dont un variant ayant un impact fonctionnel sur MC4R (réduction de l'activité). Expression variable avec absence de ségrégation avec l'obésité en cas de variant non fonctionnel.

## LEP

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Fairbrother et al. Genetics of Severe Obesity. <u>Current Diabetes Reports</u> . 2018; 18(10):85 [129]	Revue de la littérature	Description des différents gènes impliqués dans l'obésité et du phénotype associé. 8 variants pathogènes avec perte de fonction de LEP décrits dans la littérature. Phénotype associé : obésité précoce et sévère, hyperphagie, hypogonadisme hypogonadotrope, dysfonction immunitaire (neuroendocrine/métabolique), pression artérielle basse.
Haglund et al. Uncovering the molecular mechanisms behind disease associated leptin variants. <u>J Biol Chem</u> . 2018; 293(33):12919-12933 [130]	Revue de la littérature	13 variants homozygotes de LEP décrits dans la littérature avec tableau d'obésité précoce. Description des effets fonctionnels in vitro des variants homozygotes de LEP avec leptine circulante (défaut de liaison à LEPR, agrégation de la LEP mutée).
Kohlsdorf et al. Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. <u>Int J Obes</u> . 2018; 42(9):1602-1609 [131]	Étude de cohorte	N = 21 enfants avec obésité monogénique (porteurs homozygotes de variants de LEP, LEPR et MC4R). Description des trajectoires d'IMC : évolution rapide de l'IMC dès les premières années de vie avec IMC >27 kg/m <sup>2</sup> (27,2-38,4 kg/m <sup>2</sup> ) à l'âge de 2 ans et BMI > 33 kg/m <sup>2</sup> (33,3-45,9 kg/m <sup>2</sup> ) à l'âge de 5 ans en cas de variant homozygote de LEP.
Saeed et al. Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. <u>Obesity</u> . 2015; 23(8):1687-95 [132]	Étude de cohorte	N = 73 enfants avec obésité sévère dans une population avec consanguinité élevée. Description du phénotype associé à 4 variants homozygotes pour LEP. Zscore IMC > 4 DS avant l'âge de 2 ans Hypercortisolémie significativement plus importante que les porteurs homozygotes d'un variant de LEPR ou MC4R. Pas de description des hétérozygotes
Saeed et al. Genetic Causes of Severe Childhood Obesity: A Remarkably High Prevalence in an Inbred Population of Pakistan. <u>Diabetes</u> . 2020 Jul;69(7):1424-1438 [133]	Étude de cohorte	Exome chez 225 enfants ayant une obésité sévère avec consanguinité élevée. Mise en évidence d'un variant homozygote de LEP chez 55 sujets. Description du phénotype : obésité précoce avec hyperphagie, autres phénotypes associés (infections respiratoires fréquentes, hépatomégalie, ectopie testiculaire, retard de développement). Cortisolémie et insuliniémie variables mais le plus souvent élevées.
Dubern et al. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. <u>Biochimie</u> . 2012; 94(10):2111-5 [134]	Revue de la littérature	Description du phénotype des sujets porteurs homozygotes de variants fonctionnels de LEP. Obésité précoce et sévère, hyperphagie majeure, hypogonadisme hypogonadotrope avec retard pubertaire. Hyperinsulinémie constante. Dysfonction sympathique responsable d'une thermogénèse anormale. Dysfonction lymphocytaire T. Effet bénéfique du traitement par leptine sous-cutanée sur le phénotype et notamment l'hyperphagie.
Nunziata et al. Estimated prevalence of potentially damaging variants in the leptin gene. <u>Mol Cell Pediatr</u> . 2017; 4(1):10 [135]	Étude de cohorte	N = 60 706 individus (base de données d'exome) Détermination de la fréquence des variants homozygotes et hétérozygotes de LEP. Description de 27 variants probablement pathogènes (58 porteurs hétérozygotes). Prévalence des hétérozygotes estimée à 1:1050 et des homozygotes à 1:4 400 000 dans une

		large cohorte pluriethnique.
van der Klaauw et al. The Hunger Genes: Pathways to Obesity. <u>Cell</u> . 2015; 161(1):119-132 [33]	Revue de la littérature	Description des gènes impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire et du phénotype associé en cas de variants homozygotes de LEP chez l'homme.
Nordang et al. Next-generation sequencing of the monogenic obesity genes LEP, LEPR, MC4R, PCSK1 and POMC in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and normal weight controls. <u>Mol Genet Metab</u> . 2017; 121(1):51-56 [136]	Article original	N = de 485 adultes norvégiens avec obésité (IMC moy 44 kg/m <sup>2</sup> , âge moyen 44 ans) et 327 témoins de poids normal. Panel de gènes (NGS ou Next Generation Sequencing) dans cette cohorte. Cohorte d'obèses : 33 % avec obésité avant l'âge de 12 ans et 22 % entre 12-20 ans. Identification de 28 variants tous hétérozygotes dans les 5 gènes étudiés. Fréquence des variants : 9,9% chez les sujets obèses vs 4,9% chez les témoins. Fréquence de l'obésité avant 12 ans identique dans les deux groupes (33%). 4 variants LEP identifiés à l'état hétérozygote. Phénotype associé : diabète de type 2, anomalies métaboliques, HTA. Pas d'anomalie endocrinienne décrite

## LEPR

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Pigeyre et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. <u>Clin Sci (Lond)</u> . 2016; 130(12):943-86 [30]	Revue de la littérature	Description des différents gènes impliqués dans l'obésité et du phénotype associé. Variants pathogènes avec perte de fonction de LEPR décrits dans la littérature. Phénotype associé : obésité précoce et sévère, hyperphagie, hypogonadisme hypogonadotrope, dysfonction immunitaire (neuroendocrine/métabolique), pression artérielle basse. Leptinémie variable dépendante de l'adiposité.
Fairbrother et al. Genetics of Severe Obesity. <u>Current Diabetes Reports</u> . 2018; 18(10):85 [129]	Revue de la littérature	Description des différents gènes impliqués dans l'obésité et du phénotype associé. Description des variants pathogènes de LEPR décrits dans la littérature. Phénotype associé : obésité précoce et sévère, hyperphagie, hypogonadisme hypogonadotrope, insulino-résistance, diabète de type 2, dysfonction immunitaire.
Kohlsdorf et al. Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. <u>Int J Obes</u> . 2018; 42(9):1602-1609 [131]	Étude de cohorte	N = 21 enfants avec obésité monogénique (porteurs homozygotes de variants de LEP, LEPR et MC4R). Description des trajectoires d'IMC : évolution rapide de l'IMC dès les premières années de vie avec BMI >27 kg/m <sup>2</sup> (27,2-38,4 kg/m <sup>2</sup> ) à l'âge de 2 ans et BMI > 33 kg/m <sup>2</sup> (33,3-45,9 kg/m <sup>2</sup> ) à l'âge de 5 ans en cas de variant homozygote de LEPR.
Saeed et al. Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. <u>Obesity</u> . 2015; 23(8):1687-95 [132]	Étude de cohorte	N = 73 enfants avec obésité sévère dans une population avec consanguinité élevée. Description du phénotype associé à 4 variants homozygotes pour LEPR. Zscore IMC > 4 DS avant l'âge de 3 ans. Hyperphagie majeure. Pas de description des hétérozygotes

Saeed et al. Genetic Causes of Severe Childhood Obesity: A Remarkably High Prevalence in an Inbred Population of Pakistan. <u>Diabetes</u> . 2020 Jul;69(7):1424-1438 [133]	Étude de cohorte	Exome chez 225 enfants ayant une obésité sévère avec consanguinité élevée. Mise en évidence de 14 variants pathogènes homozygotes de LEPR chez 17 sujets. Phénotype associé : obésité précoce avec hyperphagie, hyperleptinémie (41 +/- 7,6 ng/ml). Signes associés chez 3 sujets uniquement : infections respiratoires fréquentes, retard de développement.
Kleinendorst et al. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. <u>Eur J Endocrinol</u> . 2020; 182(1):47-56 [137]	Revue de la littérature	Description de 88 sujets porteurs d'un variant pathogène de LEPR et du phénotype associé : obésité précoce et sévère dans 100 % des cas, hyperphagie dans 96 % des cas, anomalies endocriniennes centrales dans 34. % des cas. Estimation de l'existence de 998 patients déficients en LEPR en Europe, correspondant à une prévalence of 1,34 per 1 million (IC 95%: 0,95-172).
Dehghani M et al. Potential role of gender specific effect of leptin receptor deficiency in an extended consanguineous family with severe early-onset obesity. <u>Eur J Med Genet</u> . 2018; 61(8):465-467 [138]	Série de cas	N = 4 sujets porteurs homozygotes d'un variant de LEPR NM_002303.5:c.464 T > G; p.(Tyr155*). Phénotype variable selon le sexe avec obésité massive et hypogonadisme chez les deux femmes adultes alors que les deux hommes ont une fertilité normale avec amélioration de la corpulence L'existence d'un phénotype différent en fonction du sexe est suggéré dans cette série de cas.
Hannema et al. Novel Leptin Receptor Mutations Identified in Two Girls with Severe Obesity Are Associated with Increased Bone Mineral Density. <u>Horm Research Paediatr</u> . 2016; 85(6):412-20 [139]	Étude de cas	N = 2 de deux sujets porteurs homozygotes d'un variant LEPR. Description du phénotype. Avance d'âge osseux avec augmentation de la DMO. Le rôle de la résistance à la leptine sur la maturation osseuse suggéré dans cette série de cas est évoqué.
Nordang et al. Next-generation sequencing of the monogenic obesity genes LEP, LEPR, MC4R, PCSK1 and POMC in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and normal weight controls. <u>Mol Genet Metab</u> . 2017; 121(1):51-56 [136]	Étude de cohorte	N = 485 adultes norvégiens avec obésité et 327 témoins de poids normal. NGS dans une cohorte d'adultes avec obésité (IMC moyen 44 kg/m <sup>2</sup> , âge moyen 44 ans). Chez les sujets avec obésité : 33 % avec obésité avant l'âge de 12 ans et 22 % entre 12-20 ans. Identification de 28 variants tous hétérozygotes dans les 5 gènes étudiés. Fréquence variants : 9,9 % chez les obèses vs 4,9 % chez les témoins. Fréquence de l'obésité avant 12 ans identique dans les deux groupes (33 %). 9 variants LEPR identifiés à l'état hétérozygote. Phénotype associé : diabète de type 2, anomalies métaboliques, HTA. Pas d'anomalie endocrinienne décrite.
Serra-Juhé et al. Heterozygous rare genetic variants in non-syndromic early-onset obesity. <u>Int J Obesity</u> . 2020; 44(4):830-841 [123]	Étude de cohorte	N = 463 patients avec obésité sévère et précoce et 480 témoins. Panel de gènes (NGS ou Next Generation Sequencing) Pas de variant LEPR dans cette population mais fréquence des variants hétérozygotes dans la voie leptine mélanocortines estimée à 5 % dans les obésités précoces.
Huvenne et al. Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a ΔExon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a	Étude de cohorte	N = 12 de 12 sujets porteurs homozygotes d'un variant LEPR et de sujets hétérozygotes apparentés. Phénotype intermédiaire (IMC moyen 34,5 kg/m <sup>2</sup> , âge de début de l'obésité plus tardif (24,5



founder effect. <u>J Clin Endocrinol Metab.</u> 2015; 100(5):E757-66 [140]		ans en moyenne), pas d'impulsivité alimentaire et pas d'anomalies endocriniennes.
Clément et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. <u>Nat Med.</u> 2018; 24(5):551-555 [141]	Étude de cohorte	N = 3 patients porteurs homozygotes d'un variant. Description de l'effet du traitement par setmelanotide chez 3 patients Réduction significative du poids et de l'hyperphagie après 45-61 semaines de traitement

## MC4R

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultat
Nordang et al. Next-generation sequencing of the monogenic obesity genes LEP, LEPR, MC4R, PCSK1 and POMC in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and normal weight controls. <u>Mol Genet Metab.</u> 2017; 121(1):51-56 [136]	Étude de cohorte	NGS dans une cohorte de N = 485 adultes norvégiens avec obésité (IMC moyen 44 kg/m <sup>2</sup> , âge moyen 44 ans) et 327 témoins de poids normal. Chez les sujets avec obésité : 33 % avec obésité avant l'âge de 12 ans et 22 % entre 12-20 ans. Identification de 28 variants tous hétérozygotes dans les 5 gènes étudiés. Fréquence variants 9,9 % chez les obèses vs 4,9 % chez les témoins. Fréquence de l'obésité avant 12 ans identique dans les deux groupes (33 %) 17 sujets porteurs d'un variant MC4R à l'état hétérozygote (3,5 % des sujets avec obésité). Phénotype associé : diabète de type 2, anomalies métaboliques, HTA. Pas d'anomalie endocrinienne décrite. Histoire familiale d'obésité.
Kleinendorst et al. Genetic obesity: next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity. <u>J Med Genet.</u> 2018; 55(9):578-586 [100]	Étude de cohorte	NGS chez N = 1230 sujets avec obésité (adultes BMI médian 43,6 kg/m <sup>2</sup> et enfants Zscore IMC 3,6 SD). Diagnostic génétique expliquant l'obésité dans plus de 5 % des cas. Description de 18 variants de MC4R dont 2 homozygotes. Phénotype : obésité avant l'âge de 12 ans, hyperphagie, DI/autisme avec scolarité adaptée chez 3 sujets. Chirurgie bariatrique chez 5/18 sujets.
Collet et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. <u>Mol Metab.</u> 2017; 6(10):1321-1329 [142]	Étude de cohorte Revue de la littérature	Description des effets in vitro de la Setmelanotide en cas d'expression d'un variant fonctionnel de MC4R dans des cellules HEK293, des effets in vivo chez l'animal (chez des KO MC4R hétérozygote, homozygote vs wild type) et chez l'homme (49 sujets obèses porteurs d'un variant fonctionnel de MC4R ; étude de phase 1b). Annotation des conséquences fonctionnelles de 369 variants MC4R décrits dans la littérature et associés à l'obésité. La setmelanotide permet de restituer le signal mélanocortine in vitro malgré en cas de variant fonctionnel. Une perte de poids (-3,5 kg en moyenne) a été observée chez les sujets obèses porteurs d'un variant fonctionnel de MC4R après 28 jours de traitement. Elle était supérieure chez les patients déficitaires en POMC.

		L'IMC était significativement plus élevé chez les sujets porteurs homozygotes (n=33) d'un variant fonctionnel de MC4R par comparaison aux hétérozygotes (n=131). L'hyperphagie était plus importante en cas de variant avec perte de fonction complète
Kohlsdorf et al. Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. <u>Int J Obes</u> . 2018; 42(9):1602-1609 [131]	Étude de cas	Description de la trajectoire de l'IMC de 21 enfants avec obésité par variant sur la voie leptine/mélanocortines (variant LEP n=6 ; LEPR n=6, MC4R n=9) Évolution moins rapide de l'IMC en cas de variant MC4R par rapport aux patients porteurs d'un variant LEP ou LEPR
Krashes et al. Melanocortin-4 receptor–regulated energy homeostasis. <u>Nat Neurosciences</u> . 2016; 19(2):206-19 [143]	Revue de la littérature	Description du rôle de MC4R dans le contrôle de la balance énergétique et de la prise alimentaire (modèles animaux, variants décrits chez l'homme). Implication dans le contrôle de la prise alimentaire (PVH), de la pression artérielle.
Clément et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. <u>Nat Med</u> . 2018; 24(5):551-555 [141]	Étude de cas	N = 3 patients porteurs homozygotes de variants de LEPR Description de l'effet de la setmelanotide sur le poids et la prise alimentaire. Réduction de l'hyperphagie après 45-61 semaines de traitement démontrant le rôle de MC4R dans le contrôle de la prise alimentaire.
Kühnen et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. <u>N Engl J Med</u> . 2016; 375(3):240-6 [144]	Étude de cas	N = 3 patients porteurs homozygotes de variants de POMC. Description de l'effet de la setmelanotide sur le poids et la prise alimentaire. Réduction de l'hyperphagie après 42 et 12 semaines de traitement démontrant le rôle de MC4R dans le contrôle de la prise alimentaire.
Brandt et al. Methylphenidate in children with monogenic obesity due to LEPR or MC4R deficiency improves feeling of satiety and reduces BMI-SDS—A case series. <u>Pediatr Obes</u> . 2020; 15(1):e12577 [145]	Étude de cas	N = 2 patients porteurs de variants de LEPR et MC4R Description du comportement alimentaire et de l'effet du methylphédate. Scores du CEBQ > 2 en cas de variants avec amélioration sous traitement.
Valette et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. <u>Int J of Obes (Lond)</u> . 2013; 37(8):1027-35 [146]	Revue de la littérature	Revue concernant les troubles du comportement alimentaire chez les sujets porteurs de variants de MC4R. Rôle dans l'hyperphagie. Rôle incertain dans les troubles du comportement alimentaire (BED notamment).
van der Klaauw et al. Obesity-Associated Melanocortin-4 Receptor Mutations Are Associated With Changes in the Brain Response to Food Cues. <u>J Clin Metab Endoc</u> . 2014; 99(10):E2101-6 [147]	Étude de cohorte	N = 8 sujets avec obésité porteurs de variants de MC4R, N = 10 sujets avec obésité non porteurs de variants de MC4R et 8 témoins. Comparaison de l'activation des zones cérébrales en réponse à des signaux alimentaires par IRM fonctionnelle. Activation significativement plus élevée du striatum dorsal et ventral chez les témoins et les MC4R +/- par comparaison aux obèses sans variants montrant le rôle du système mélanocortines dans la réponse cérébrale à l'alimentation.
Qasim et al. Gain-of-function variants in the	Revue de la	Analyse de la littérature associant MC4R et BED dans la population de sujets avec obésité.

melanocortin 4 receptor gene confer susceptibility to binge eating disorder in subjects with obesity: a systematic review and meta-analysis. <u>Obes Rev.</u> 2019; 20(1):13-21 [148]	littérature Meta-analyse	6/103 articles retenus. Augmentation de 30 % d'avoir un BED en cas de variant MC4R avec gain de fonction. Absence de risque augmenté en cas de variant MC4R avec perte de fonction
Iepsen et al. Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist. <u>Cell Metabolism.</u> 2018; 28(1):23-32.e3 [149]	Essai thérapeutique randomisé sans placebo	N = 14 adultes avec obésité porteurs d'un variant hétérozygote MC4R avec effet fonctionnel et 28 adultes avec obésité non porteurs de variants (ratio 1:2). Effet d'un traitement par liraglutide 3 mg/j pendant 16 semaines. Perte de poids de 6 kg dans les deux groupes avec amélioration des paramètres métaboliques. Effet du liraglutide indépendant de la voie MC4R.
Saeed et al. Genetic Causes of Severe Childhood Obesity: A Remarkably High Prevalence in an Inbred Population of Pakistan. <u>Diabetes.</u> 2020; 69(7):1424-1438 [133]	Étude de cohorte	N = 225 enfants avec obésité sévère. 8 variants homozygotes pathogènes chez 12 probants. En plus de l'obésité sévère, les porteurs sont hyperinsulinémiques ( $44 \pm 11 \mu\text{U/mL}$ ).

#### POMC

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Pigeyre et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. <u>Clin Sci (Lond).</u> 2016; 130(12):943-86 [30]	Revue de la littérature	Description des différents gènes impliqués dans l'obésité et du phénotype associé. Description du phénotype des patients homozygotes pour un variant fonctionnel de POMC (obésité sévère et précoce, hyperphagie, cheveux roux et hypopigmentation, hypoglycémie néonatale, convulsions, cholestase. Déficience intellectuelle décrite chez certains homozygotes.
Nordang et al. Next-generation sequencing of the monogenic obesity genes LEP, LEPR, MC4R, PCSK1 and POMC in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and normal weight controls. <u>Mol Genet Metab.</u> 2017; 121(1):51-56 [136]	Étude de cohorte	N = 485 adultes norvégiens avec obésité et 327 témoins de poids normal. NGS dans une cohorte d'adultes obèses adultes norvégiens (IMC moyen $44 \text{ kg/m}^2$ , âge moyen 44 ans) et 327 témoins de poids normal. Chez les sujets avec obésité : 33% avec obésité avant l'âge de 12 ans et 22% entre 12-20 ans. Identification de 28 variants tous hétérozygotes dans les 5 gènes étudiés. Fréquence variants : 9,9 % chez les obèses vs 4,9 % chez les témoins. Fréquence de l'obésité avant 12 ans identique dans les deux groupes (33 %) 11 sujets porteurs d'un variant POMC identifiés à l'état hétérozygote (2 variants POMC). Phénotype associé : diabète de type 2, anomalies métaboliques, HTA. Pas d'anomalie endocrinienne décrite.
Hilado et al. A novel mutation in the proopiomelanocortin (POMC) gene of a Hispanic child: metformin treatment shows a beneficial impact on the	Étude de cas	N = 1 enfant porteur homozygote d'un variant de POMC. Phénotype sévère avec obésité précoce et hyperphagie, hypothyroïdie, insuffisance en ACTH, troubles de la pigmentation. Retard de langage associé.

body mass index. <u>J Pediatr Endocrinol Metab.</u> 2018; 31(7):815-819 [150]		Amélioration de l'IMC sous Metformine (- 2 kg/m <sup>2</sup> )
Akinci et al. Novel Mutations in Obesity-related Genes in Turkish Children with Non-syndromic Early Onset Severe Obesity: A Multicentre Study. <u>J Clin Res Pediatr Endocrinol.</u> 2019; 11(4):341-349 [101]	Étude de cohorte	NGS (41 gènes) chez N = 105 enfants ayant une obésité précoce (< 7 ans). Description de 6 nouveaux variants dont un variant hétérozygote de POMC prédit délétère (p.Y160H). Phénotype limité à l'obésité. Pas d'anomalies endocriniennes ni de déficit intellectuel
Clark et al. 60 YEARS OF POMC: The proopiomelanocortin gene: discovery, deletion and disease. <u>J Mol Endocrinol.</u> 2016; 56(4):T27-37 [151]	Revue de la littérature	Description du rôle physiologique de POMC dans le contrôle hypothalamique de la prise alimentaire, des modèles animaux et des variants chez l'homme avec le phénotype associé.  Phénotype classique : obésité, précoce cheveux roux (inconstant : 6/9), hyperphagie, autres déficits endocriniens (TSH, GH) inconstants (1/9). Elévation paradoxale de l'ACTH décrite pour deux variants avant changement d'AA responsable d'une ACTH sécrétée mais inactive. Variants fonctionnels homozygotes et hétérozygotes composites. Deux variants hétérozygotes induisant une atteinte de beta-MSH.  Discussion de l'implication des variants hétérozygotes de POMC dans le développement de l'obésité. Phénotype : obésité, pas d'atteinte endocrinienne, ni de troubles de la pigmentation. Impact fonctionnel des variants inconstamment décrit.
Kleinendorst et al. Genetic obesity: next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity. <u>J Med Genet.</u> 2018; 55(9):578-586 [100]	Étude de cohorte	NGS chez N = 1230 sujets obèses (IMC médian chez l'adulte : 43,6 kg/m <sup>2</sup> et chez l'enfant : Zscore : IMC 3,6 SD). Diagnostic génétique expliquant l'obésité dans plus de 5 % des cas.  Description de 12 variants hétérozygotes de POMC (p.Tyr221Cys n=4 et p.Arg236Gly n=12). Phénotype : obésité avant l'âge de 20 ans (un patient à 25 ans) ; hyperphagie décrite chez 3 sujets ; DI/autisme avec scolarité adaptée chez 3 sujets (dont un Sd de Pendred SLC264 neg). Chirurgie bariatrique chez 6/12 sujets.
Kühnen et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. <u>N Engl J Med.</u> 2016; 375(3):240-6 [144]	Étude de cas	N = 2 sujets obèses porteurs homozygotes de variants POMC. Description de l'effet de la setmelanotide : perte de poids massive et amélioration de l'hyperphagie avec réduction des scores d'hyperphagie.

## PCSK1

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Ramos-Molina et al. PCSK1 Variants and Human Obesity. <u>Prog Mol Biol Transl Sci.</u> 2016; 140:47-74 [152]	Revue de la littérature	Description du rôle physiologique de PCSK1, gène codant pour l'enzyme PC 1/3 (implication dans le processing de nombreuses prohormones exprimés dans plusieurs tissus dont hypothalamus, pancréas et intestin). L'activité PC1/3 est nécessaire à la biosynthèse de nombreuses hormones hypothalamiques, pancréatiques et intestinales impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire. Description des variants rares de PCSK1 impliqués dans l'obésité et du phénotype associé et des effets fonctionnels. Description du rôle des variants fréquents N221D et Q665E/S690T dans l'obésité précoce. Phénotype variable selon le caractère homozygote/hétérozygote et selon la fréquence du variant et la population étudiée.
Nordang et al. Next-generation sequencing of the monogenic obesity genes LEP, LEPR, MC4R, PCSK1 and POMC in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and normal weight controls. <u>Mol Genet Metab.</u> 2017; 121(1):51-56 [136]	Étude de cohorte	NGS dans une cohorte de N = 485 adultes norvégiens avec obésité (IMC moyen 44 kg/m <sup>2</sup> , âge moyen 44 ans) et 327 témoins de poids normal. Chez les sujets avec obésité : 33 % avec obésité avant l'âge de 12 ans et 22 % entre 12-20 ans. Identification de 28 variants tous hétérozygotes dans les 5 gènes étudiés. Fréquence variants 9,9 % chez les sujets obèses vs 4,9 % chez les témoins. Fréquence de l'obésité avant 12 ans identique dans les deux groupes (33 %). 7 sujets porteurs d'un variant PCSK1 identifiés à l'état hétérozygote Obésité précoce en cas de variant prédit fonctionnel. Phénotype associé : HTA. Pas d'anomalie endocrinienne décrite.
Löffler et al. Functional and clinical relevance of novel and known PCSK1 variants for childhood obesity and glucose metabolism. <u>Mol Metab.</u> 2016; 6(3):295-305 [153]	Étude de cohorte	N = 52 enfants avec obésité ayant une augmentation de la proinsuline et/ou une intolérance au glucose. Description de nouveaux variants de PCSK1 fonctionnels. Identification de 10 variants hétérozygotes de PCSK1 dont deux nouveaux. Association avec les troubles du métabolisme glucidique
Stijnen et al. PCSK1 Mutations and Human Endocrinopathies: From Obesity to Gastrointestinal Disorders. <u>Endocr Rev.</u> 2016; 37(4):347-71 [154]	Revue de la littérature	Description <ul style="list-style-type: none"> <li>- du rôle physiologique de PCSK1 et de son expression tissu-spécifique</li> <li>- de l'implication dans l'obésité humaine et les endocrinopathies associées au phénotype des porteurs de variants homozygotes</li> <li>- de l'implication des variants hétérozygotes dans l'obésité précoce non associée à des anomalies endocriniennes.</li> </ul>
Pépin et al. A New Case of PCSK1 Pathogenic Variant With Congenital Proprotein Convertase 1/3 Deficiency	Étude de cas avec revue de la	Description du phénotype d'un enfant porteur homozygote d'un variant fonctionnel de PCSK1.

<p>and Literature Review. <u>J Clin Endoc Metab.</u> 2019; 104(4):985-993 [155]</p>	<p>littérature</p>	<p>Éléments dysmorphiques à la naissance (front bombé, hypoplasia de la face, ensellure nasale marquée, macroglossia, clinodactylie bilatérale des 4èmes et 5èmes doigts)). Micropénis avec hypogonadisme, diarrhée néonatale, hypoglycémie post-prandiale.</p> <p>Revue de la littérature (n = 26 variants)  Consanguinité 83 % des cas.  Diarrhée malabsorptive (100 %).  Obésité précoce avant l'âge de 10 ans (75 %) et avant 3 ans (59 %). Hyperphagie majeure.  Hypoglycémie post-prandiale (52 %), DI (60 %), hypocortisolisme central (57 %), déficit GH (44 %), hypothyroïdisme central (56 %), hypogonadisme central (44 %).  Hyperproinsulinémie (&gt; 500 voire 1000 pmol/l) (100 %).  Ratio insuline/proinsuline : 0.068 +/- 0.069 SD (n = 6) (Norme = 6)</p> <p>71 % des variants situés dans le domaine catalytique et 21% dans le domaine P.</p>
<p>Ayers et al. Melanocortin 4 Receptor Pathway Dysfunction in Obesity: Patient Stratification Aimed at MC4R Agonist Treatment. <u>J Clin Endoc Metab.</u> 2018; 103(7):2601-2612 [156]</p>	<p>Étude de cohorte</p>	<p>Estimation de la fréquence des variants hétérozygotes dans la voie leptine/mélanocortines dans la population avec obésité des USA.  Mise en évidence d'un effet cumulatif en cas de variants sur la voie (LEPR, POMC, MC4R) et des variants fréquents de PCSK1/3 (N221D, variant LoF T640A)</p>
<p>Akinci et al. Novel Mutations in Obesity-related Genes in Turkish Children with Non-syndromic Early Onset Severe Obesity: A Multicentre Study. <u>J Clin Res Pediatr Endocrinol.</u> 2019; 11(4):341-349 [101]</p>	<p>Étude de cohorte</p>	<p>NGS (41 gènes) chez N = 105 enfants ayant une obésité précoce (&lt; 7 ans).  Description de 6 nouveaux variants dont un variant hétérozygote de PCSK1 prédit délétère (c.388del T).  Phénotype limité à l'obésité précoce avec hyperphagie et insulino-résistance.  Pas d'anomalies endocriniennes ni de déficit intellectuel.</p>

**Carpenter syndrome (RAB23 et MEGF8)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Tarhan et al. The Carpenter syndrome phenotype. <u>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</u> 2004; 68(3):353-7 [157]	Étude de cas et revue des cas	25 patients sur 26 patients (96 %) présentaient une obésité.
Hor et al. Rab23 and developmental disorders. <u>Rev Neurosci.</u> 2018; 29(8):849-860 [158]	Revue de la littérature	RAB23 intervient dans la biogenèse des cils (s'apparente à une ciliopathie).
Twigg et al. Mutations in Multidomain Protein MEGF8 Identify a Carpenter Syndrome Subtype Associated with Defective Lateralization. <u>Am J Hum Genet.</u> 2012; 91(5):897-905 [159]	Étude de cohorte	N = 5 patients avec variant MEGF8 dont 1 avec surpoids et 1 avec obésité. Ne présente pas de données supplémentaires sur l'évolution du poids. La sémiologie est assez similaire à celle du Carpenter syndrome.
Jenkins et al. RAB23 Mutations in Carpenter Syndrome Imply an Unexpected Role for Hedgehog Signaling in Cranial-Suture Development and Obesity. <u>Am J Hum Genet.</u> 2007; 80(6):1162-70 [160]	Étude de cohorte	N = 10 patients avec variant RAB23 9 patients (90 %) présentent une obésité. Évoque un lien éventuel entre la signalisation Hedge Hog et le contrôle du métabolisme du tissu adipeux.
Haye et al. Prenatal findings in carpenter syndrome and a novel mutation in RAB23. <u>Am J Med Genet A.</u> 2014; 164A(11):2926-30 [161]	Étude de cas	Le patient a un poids de naissance > 95 <sup>ème</sup> percentile
Ben-Salem et al. A Novel Aberrant Splice Site Mutation in RAB23 Leads to an Eight Nucleotide Deletion in the mRNA and Is Responsible for Carpenter Syndrome in a Consanguineous Emirati Family. <u>Mol Syndromol.</u> 2012; 3(6):255-61 [162]	Étude de cas	N = 2 patients Un patient avait un poids de naissance élevé. Les 2 patients ont développé une obésité dans l'enfance (poids non mentionné).

## MC3R

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Koya et al. Association between Two Common Missense Substitutions, Thr6Lys and Val81Ile, in MC3R Gene and Childhood Obesity: A Meta-Analysis. <u>Child Obes.</u> 2018; 14(4):218-226 [163]	Méta-analyse	Analyse de la littérature des articles impliquant le rôle des 2 variants (Thr6Lys et Val81Ile) dans l'obésité précoce (5 articles retenus sur 68).  Mise en évidence d'une augmentation du risque de développer un excès de poids de 46 % par allèle K et 22 % par allèle I. En cas d'homozygotie Thr6Lys, risque augmenté par 3,1 (IC 95 % : 1,29-7,43)
Demidowich et al. Polymorphisms and mutations in the melanocortin-3 receptor and their relation to human obesity. <u>Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.</u> 2017; 1863(10 Pt A):2468-2476 [164]	Revue de la littérature	Description du rôle physiologique de MC3R (expression sur les neurones POMC et NPY/AGRP). Inactivation de MC3R associée à un phénotype obésité chez l'homme et la souris. Effet fonctionnel inconstamment décrit. Rôle des variants de MC3R dans l'obésité humaine non établi clairement en dehors des variants fréquents Thr6Lys et Val81Ile.
Ehtesham et al. Loss-of-function mutations in the melanocortin-3 receptor gene confer risk for human obesity: A systematic review and meta-analysis. <u>Obes Rev.</u> 2019; 20(8):1085-1092 [165]	Revue de la littérature Méta-analyse	Méta-analyse incluant 2 969 sujets avec obésité et 2 572 témoins. Association entre la présence de variants hétérozygotes de MC3R avec perte de fonction totale ou partielle et l'obésité (OR 3,07 ; IC 95 % 1,48-7,00)



**Cohen syndrome (VPS13B)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Rodrigues et al. Cohen Syndrome: Review of the Literature. <u>Cureus</u> . 2018; 10(9):e3330 [166]	Revue de la littérature	Début de l'obésité à l'adolescence. Petit poids de naissance (10-25 <sup>e</sup> p.). Hypotonie néonatale et petite enfance. L'accumulation de masse grasse est liée à une capacité augmentée des pré adipocytes à se différencier en cellules adipeuses de stockage. La réponse à l'insuline, augmentée à des stades précoces de différenciation, induit une expression accélérée de gènes adipogéniques. Fréquence importante du syndrome métabolique.
Gunay-Aygun et al. Prader-Willi and Other Syndromes Associated with Obesity and Mental Retardation. <u>Behav Genet</u> . 1997; 27(4):307-24 [167]	Revue de la littérature	Revue sur les obésités génétiques et la déficience intellectuelle. Dans le syndrome de Cohen, l'obésité se développe dans l'enfance, elle est très inconstante et modérée. Le poids de naissance est normal bas.
Pirgon et al. Metabolic Syndrome Manifestations in Cohen Syndrome: Description of Two New Patients. <u>J Child Neurol</u> . 2006; 21(6):536-8 [168]	Étude de cas	N = 2 jeunes patientes avec un syndrome de Cohen de 14 et 16 ans présentant l'ensemble des critères du syndrome métabolique
Fryns et al. Cohen syndrome: the clinical symptoms and stigmata at a young age. <u>Clin Genet</u> . 1996; 49(5):237-41 [169]	Étude de cas	N = 4 patients avec un syndrome de Cohen. Le diagnostic de Cohen n'est pas évident à faire avant l'âge de 6 ans, ce qui explique pourquoi le phénotype pondéral n'est pas bien décrit. L'obésité ne semble pas apparaître avant l'âge de 6 ans.
Limoge et al. Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and increased risk of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome. <u>Hum Mol Genet</u> . 2015; 24(23):6603-13 [170]	Étude de	N = 14 patients avec un syndrome de Cohen. Étude mécanistique sur l'accumulation de tissu adipeux et l'insulinorésistance dans le syndrome de Cohen. Parmi les 14 patients, 66,7 % avaient un IMC normal. Toutefois, tous avaient un tour de taille augmenté relatif à leur taille, et 5 avaient un tour de taille dans les critères du syndrome métabolique. 4/8 patients présentaient une HTA, 9/13 avaient un HDL bas, 50 % avaient une intolérance au glucose sur l'HGPO. Ils ne présentaient pas d'hyperphagie. Les cellules pré adipocytaires déficientes en VPS13B présentaient une capacité de différenciation en cellule de stockage augmentée. La réponse à l'insuline était augmentée à des stades précoces de différenciation de ces pré adipocytes. Mais une insulinorésistance était retrouvée dans les cellules déjà différenciées.

### Syndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann (PHF6)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Turner et al. The clinical picture of the Borjeson–Forssman–Lehmann syndrome in males and heterozygous females with PHF6 mutations. <u>Clin Genet</u> . 2004; 65(3):226-32 [171]	Série de cas	N = 25 sujets avec BFLS et 14 femmes hétérozygotes Syndrome se manifestant chez le garçon. Toutefois, les femmes hétérozygotes peuvent présenter des formes modérées. Diagnostic différentiel : Prader-Willi, Wilson-Turner, Cohen, and Klinefelter syndromes. Sur les 25 hommes adultes BFLS, tous sauf 1 présentaient une obésité dite modérée. Ils présentaient un poids de naissance normal, une hypotonie néonatale et un hypogonadisme périphérique par anomalie des OG.
Gunay-Aygun M et al. Prader-Willi and Other Syndromes Associated with Obesity and Mental Retardation. <u>Behav Genet</u> . 1997; 27(4):307-24 [167]	Revue de la littérature	Revue sur les obésités génétiques associées à une déficience intellectuelle. Décrit une obésité tronculaire débutant en fin de petite enfance ou en début d'enfance. Contribution peut-être de l'hypogonadisme et petite taille à l'obésité. L'hypogonadisme peut être central ou périphérique. La petite taille peut être liée à un déficit en GH.
Borjeson M, et al. An X-linked, Recessively Inherited Syndrome Characterized by Grave Mental Deficiency, Epilepsy, and Endocrine Disorder. <u>Acta Medica Scandinavica</u> . 1962; 171:13-21 [172]	Série de cas	Description princeps du BFLS N = 21 sujets apparentés dont 3 cas index avec BFLS. Les 3 patients présentaient une obésité tronculaire avec une gynécomastie. Aucune donnée supplémentaire fournie (y compris l'IMC).
Zhang X et al. A Novel Nonsense Mutation of PHF6 in a Female with Extended Phenotypes of Borjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. <u>J Clin Res Pediatr Endocrinol</u> . 2019; 11(4):419-425 [173]	Étude de cas	33 familles et 64 patients décrits. Décrit un hypogonadisme central ou périphérique, un déficit en GH inconstant, une hypothyroïdie inconstante. Le traitement par GH a entraîné des œdèmes chez 1 patiente rapportée, ce qui doit inciter à la prudence. Phénotype aussi chez les femmes (rôle de l'inactivation du chromosome X). Une obésité est observée chez 37 % des femmes et 72 % des hommes.
Jahani-Asl et al. Pathogenesis of Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: Insights from PHF6 function. <u>Neurobiol Dis</u> . 2016; 96:227-235 [174]	Revue de la littérature	PHF6 joue un rôle clé dans la migration des neurones dans le cortex cérébral.

**Délétion 2q37 ou syndrome d'Ostéodystrophie Héritaire d'Albright-like (AHO-like) ou syndrome retard mental-brachydactylie (BDMR) ou gène HDAC4**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Leroy. The 2q37-deletion syndrome: an update of the clinical spectrum including overweight, brachydactyly and behavioural features in 14 new patients. <u>Eur J Hum Genet.</u> 2013; 21(6):602-12 [175]	Série de cas	14 cas étudiés. Mapping des différents gènes de la région pouvant être impliqués dans les phénotypes. 40 % des patients avec surpoids ou obésité, notamment chez les patients les plus âgés. Il semble que plus la délétion est grande plus le risque d'obésité est élevé. Les gènes HDAC4, CAPN1012 et HDLBP pourraient être impliqués dans le phénotype obésité. Le gène PRLH (prolactin-releasing peptide) a été impliqué dans chez des souris hyperphagiques.
Le et al. Genotype and phenotype correlation in 103 individuals with 2q37 deletion syndrome reveals incomplete penetrance and supports HDAC4 as the primary genetic contributor. <u>Am J Med Genet A.</u> 2019; 179(5):782-791 [176]	Revue de la littérature + série de cas	Revue de la littérature de 101 cas publiés + 2 nouveaux. Le phénotype retrouve : surpoids ou obésité dans 34 % des cas, troubles cognitivo-comportementaux (79%), anomalies dysmorphiques faciales (86%), et brachydactylie (48%). Le travail permet aussi de montrer que le gène HDAC4 a un rôle dans la régulation de RAI1.
Paulo et al. Adipocyte HDAC4 activation leads to beige adipocyte expansion and reduced adiposity. <u>J Endocrinol.</u> 2018; 239(2):153-165 [177]	Expérimentation sur animal	Étude d'une souris transgénique H4-TG, surexprimant de façon constitutive HDAC4 dans les adipocytes. Ces souris présentent une augmentation de leur dépense énergétique et une capacité d'expansion en lien avec les adipocytes « beiges », et sont résistantes au régime riche en lipides
Williams et al. Haploinsufficiency of HDAC4 causes brachydactyly mental retardation syndrome, with brachydactyly type E, developmental delays, and behavioral problems. <u>Am J Hum Genet.</u> 2010; 13;87(2):219-28 [178]	Série de cas	Six individus avec petite délétion de 2q37.3 incluant histone deacetylase 4. Identification de cas avec mutation de novo de HDAC4. Les 2 cas rapportés présentent une obésité avant 16 ans.

## Smith Magenis syndrome (RAI1)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Chen L et al. Smith-Magenis syndrome and its circadian influence on development, behavior, and obesity - own experience. <u>Dev Period Med.</u> 2015; 19(2):149-56 [179]	Revue de la littérature	Physiopathologie : l'inversion du rythme circadien et de la sécrétion de mélatonine entraîne des troubles du comportement alimentaire.
Alaimo et al. Individuals with Smith-Magenis syndrome display profound neurodevelopmental behavioral deficiencies and exhibit food-related behaviors equivalent to Prader-Willi syndrome. <u>Res Dev Dis.</u> 2015; 47:27-38 [180]	Étude de cohorte rétrospective	N = 100 répondants avec SMS dont 23 patients avec SPW et 12 avec déficience intellectuelle. Début de l'obésité vers l'âge de 5 ans (école primaire). Les TCA sont significatifs dès l'âge de 12 ans. Par rapport à des sujets avec déficience intellectuelle, les patients SMS ont plus de TCA. Similarités comportementales vis-à-vis de l'alimentation avec le SPW : préoccupation pour la nourriture, absence de satiété, comportement négatif vis-à-vis de la nourriture. Proposent de calquer la prise en charge des TCA du SPW au SMS.
Connor et al. Non-invasive ventilation for sleep-disordered breathing in Smith-Magenis syndrome. <u>BMJ Case Rep.</u> 2016; 2016:bcr2016215621 [181]	Étude de cas	Il est indispensable de diagnostiquer les troubles à type de SAOS ou SOH chez ces patients dès qu'il existe un ronflement, une somnolence diurne, un sommeil non réparateur, une obésité car la mise en place d'un appareillage (type VNI) améliore considérablement le sommeil et donc le comportement. Les mesures médicamenteuses (type Mélatonine) sont peu efficaces. Le SAOS est multifactoriel (anomalies cranio-faciales, hypotonie, obésité, médicaments psychotropes...).
Han et al. Rare Syndromes and Common Variants of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene in Human Obesity. <u>Prog Mol Biol Transl Sci.</u> 2016; 140:75-95 [182]	Chapitre de livre	Les modèles murins invalidés pour le gène RAI1 montrent des taux diminués de BDNF au niveau hypothalamique, une obésité à 20 semaines de vie (16 semaines de vie si régime riche en lipides ou en glucides) et une hyperphagie.
Elsa et al. Smith-Magenis syndrome: haploinsufficiency of RAI1 results in altered gene regulation in neurological and metabolic pathways. <u>Expert Rev Mol Med.</u> 2011; 13:e14 [183]	Revue de la littérature	Le gène RAI1 est impliqué dans le rythme circadien, le métabolisme lipidique, et la neurotransmission. La délétion de la région 17p11.2 emporte 80 gènes mais ce serait le gène RAI1 qui expliquerait la majorité du phénotype. RAI1 code pour un régulateur transcriptionnel. Transmission AD. La baisse d'expression de RAI1 induit une baisse d'expression de BDNF, impliqué dans la voie anorexigène hypothalamique.
Burns et al. Rai1 haploinsufficiency causes reduced Bdnf expression resulting in hyperphagia, obesity and altered fat distribution in mice and humans with no evidence of metabolic syndrome. <u>Hum Mol Genet.</u> 2010; 19(20):4026-42 [184]	Expérimentation sur animal et étude rétrospective sur cohorte	Le SMS est lié à l'haploinsuffisance du gène RAI1. Les souris invalidées RAI+/- sont obèses et hyperphagiques et ont une répartition altérée du TA SC et abdominal. Dans l'hypothalamus des souris RAI+/-, le BDNF est sous-exprimé. RAI1 régule directement l'expression de BDNF. Les souris sont obèses mais n'ont pas de syndrome métabolique. 37,5% d'obèses dans leur cohorte de Smith Magenis (32 patients).

Edelman et al. Gender, genotype, and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a meta-analysis of 105 cases. <u>Clin Genet.</u> 2007; 71(6):540-50 [185]	Méta-analyse	N = 105 patients Analyse les relations génotype-phénotype. Comparaison des patients avec délétion et des patients avec mutation ponctuelle de RAI1 (95 délétions et 10 mutations). Les problèmes pondéraux et TCA sont plus importants en cas de mutation ponctuelle RAI1 qu'en cas de délétion. Ne proposent pas d'hypothèses expliquant ces différences.
Huang et al. Molecular and Neural Functions of Rai1, the Causal Gene for Smith-Magenis Syndrome. <u>Neuron.</u> 2016; 92(2):392-406 [186]	Expérimentation sur l'animal	Les souris invalidées pour RAI1 au niveau des noyaux hypothalamiques sont obèses avec l'observation d'une hyperphagie, et d'une diminution de leur activité motrice. Leur dépense énergétique n'est pas diminuée. Le taux de masse grasse est supérieur et le profil lipidique défavorable.

**Intellectual disability-obesity-brain malformations-facial dysmorphism syndrome. Mental retardation, autosomal recessive 13 (TRAPPC9)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Liang et al. Trappc9 deficiency causes parent-of-origin dependent microcephaly and obesity. <u>PLoS Genet.</u> 2020; 16(9):e1008916 [187]	Expérimentation sur l'animal	Description du phénotype de la souris KO TRAPPC9, qui correspond au phénotype décrit chez les patients mutés, en particulier pour l'obésité. Expression dans de TRAPPC9 dans l'hypothalamus de souris.
Marangi et al. TRAPPC9-related autosomal recessive intellectual disability: report of a new mutation and clinical phenotype. <u>Eur J Hum Genet.</u> 2013; 21(2):229-32 [188]	Étude de cas	Description phénotypique et génétique de 2 sœurs avec variation TRAPPC9. Revue des 5 patients décrits dans la littérature.
Philippe et al. Combination of linkage mapping and microarray-expression analysis identifies NF-kappa-B signaling defect as a cause of autosomal-recessive mental retardation. <u>Am J Hum Genet.</u> 2009; 85(6): 903-908 [189]	Étude de cas	Description de 3 frères avec déficience intellectuelle et obésité précoce. Identification d'une mutation non-sens dans TRAPPC9.
Mir et al. Identification of mutations in TRAPPC9, which encodes the NIK- and IKK-beta-binding protein, in nonsyndromic autosomal-recessive mental retardation. <u>Am J Hum Genet.</u> 2009; 85(6): 909-915 [190]	Étude de cas	Description phénotypique de 3 patients atteints d'une même famille. Identification suite à une analyse de liaison d'une nouvelle mutation dans TRAPPC9.

**Short stature, brachydactyly, intellectual developmental disability, and seizures syndrome (SBIDDS) (PRMT7)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Leem et al. PRMT7 deficiency enhances adipogenesis through modulation of C/EBP- $\beta$ . <u>Biochem Biophys Res Commun</u> . 2019; 517(3):484-490 [191]	Expérimentation sur l'animal	Étude de la voie de signalisation de PRMT7 in vitro et in vivo (souris).
Akawi et al. Discovery of four recessive developmental disorders using probabilistic genotype and phenotype matching among 4,125 families. <u>Nat Genet</u> . 2015; 47(11):1363-9 [192]	Étude de cas	N= 6 femmes avec variation PRMT7. Description clinique de 6 femmes présentant déficience intellectuelle, petite taille, brachydactylie (proche du phénotype de l'Albright).
Agolini et al. Expanding the clinical and molecular spectrum of PRMT7 mutations: 3 additional patients and review. <u>Clin Genet</u> . 2018; 93(3):675-681 [193]	Revue de la littérature	Description clinique de 3 nouveaux patients ave SBIDDS et revue des 7 patients précédemment rapportés.

**MEHMO syndrome (X linked intellectual disability-epileptic seizures-hypogenitalsim-microcephaly-obesity) (EIF2S3)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Kotzaeridou et al. Novel pathogenic EIF2S3 missense variants causing clinically variable MEHMO syndrome with impaired eIF2 $\gamma$ translational function, and literature review. <u>Clin Genet</u> . 2020; 98(5):507-514 [194]	Revue de la littérature	Description clinique de 2 garçons avec MEHMO présentant déficience intellectuelle modérée, obésité centrale.
Stanik et al. Neonatal hypoglycemia, early-onset diabetes and hypopituitarism due to the mutation in EIF2S3 gene causing MEHMO syndrome. <u>Physiol Res</u> . 2018; 67(2):331-337 [195]	Étude de cas	N = 2 enfants avec syndrome MEHMO. Description du phénotype endocrinologique : hypoglycémie néonatale, diabète insulino-dépendant précoce, hypopituitarisme.
Skopkova et al. EIF2S3 Mutations Associated with Severe X-Linked Intellectual Disability Syndrome MEHMO. <u>Hum Mutat</u> . 2017; 38(4):409-425 [196]	Étude de cas	N = 3 patients. Description clinique et génétique de 3 nouveaux patients. Phénotype plus modéré chez les patients avec mutation faux-sens.

**MORM syndrome (Mental retardation-truncal obesity-retinal dystrophy-micropenis) (INPP5E)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Hampshire et al. MORM syndrome (mental retardation, truncal obesity, retinal dystrophy and micropenis), a new autosomal recessive disorder, links to 9q34. <u>Europ J Hum Genet.</u> 2006; 14(5): 543-548 [197]	Étude de cohorte	N = 14 patients. Première description du syndrome : description clinique de 14 patients issus du même pedigree avec déficience intellectuelle modérée, dystrophie rétinienne congénitale non progressive, et micropénis.
Jacoby et al. INPP5E mutations cause primary cilium signaling defects, ciliary instability and ciliopathies in human and mouse. <u>Nat Genet.</u> 2009; 41(9): 1027-1031 [198]	Étude de cas	Description clinique et génétique d'une famille avec syndrome MORM en lien avec mutation INPP5E. Validation fonctionnelle avec modèle murin du gène.
Khan et al. BBS5 and INPP5E mutations associated with ciliopathy disorders in families from Pakistan. <u>Ann Hum Genet.</u> 2019; 83(6):477-482 [199]	Étude de cas	Description clinique d'une nouvelle famille avec mutation INPP5E, phénotype comparable avec autres ciliopathies.

**SINO syndrome (Spastic paraplegia-Intellectual Disability-Nystagmus-Obesity) (KIDINS220)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Josifova et al. Heterozygous KIDINS220/ARMS nonsense variants cause spastic paraplegia, intellectual disability, nystagmus, and obesity. <u>Hum Molec Genet.</u> 2016; 25(11): 2158-2167 [200]	Étude de cas	N = 3 patients avec variants de novo KIDINS220. Description clinique et génétique. Les 3 patients présentent une paraparésie spastique, une déficience intellectuelle, un nystagmus et une obésité.
Zhao et al. Genetic and Clinical Profile of Chinese Patients with Autosomal Dominant Spastic Paraplegia. <u>Mol Diagn Ther.</u> 2019; 23(6):781-789 [201]	Étude de cas	Description clinique d'une famille avec paraparésie spastique héréditaire. Identification d'une nouvelle mutation KIDINS 220. Phénotype atypique sans obésité ni déficience intellectuelle.

## TUB

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Borman et al. A homozygous mutation in the TUB gene associated with retinal dystrophy and obesity. <u>Hum Mutat.</u> 2014; 35(3):289-93 [202]	Étude de cas	Une famille avec variant à l'état homozygote, 2 patients homozygotes étaient obèses, 1 patient homozygote ne l'était pas, date de début de l'obésité non connue. Dystrophie rétinienne. TUB est exprimé dans des régions hypothalamiques impliquées dans le comportement alimentaire et l'homéostasie énergétique.
Nies et al. TUB gene expression in hypothalamus and adipose tissue and its association with obesity in humans. <u>Int J Obes (Lond).</u> 2018; 42(3):376-383 [203]	Expérimentation sur l'animal	TUB est impliqué dans les circuits hypothalamiques de la prise alimentaire et dans le métabolisme énergétique du tissu adipeux chez le rongeur. Expression de TUB au niveau hypothalamique (régions impliquées dans la prise alimentaire) et un des isoformes est exprimé dans le tissu adipeux. Le transcrite de TUB était moins exprimé chez les obèses que chez les contrôles au niveau du tissu adipeux. Expression de TUB dans le TA inversement corrélée au poids et à l'obésité.

## Laron Syndrome (GHR)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Laron. Lessons from 50 years of study of Laron Syndrome. <u>Endocr Pract.</u> 2015; 21(12):1395-402 [204]	Revue de la littérature	Description de la cohorte de Laron (69 sujets) qui a décrit en 1966 ce nouveau syndrome associant un nanisme, et une obésité entre autres et caractérisé par une insensibilité à l'hormone de croissance, dû à une anomalie du récepteur de la GH. Le phénotype d'obésité n'est pas bien décrit (niveau d'IMC, précocité).
Ginsberg et al. The obesity of patients with Laron Syndrome is not associated with excessive nutritional intake. <u>Obes Res Clin Pract.</u> 2009; 3(1):1-52 [205]	Série de cas	Exploration de 9 adultes sur un recueil alimentaire, DEXA et la DER. L'IMC des adultes se situe entre 25 et 35 kg/m <sup>2</sup> . Il ne s'agit donc pas d'obésité sévère. La masse grasse est en revanche augmentée et la DER rapportée à la masse maigre est normale, il n'existe pas d'hyperphagie et la répartition en macronutriments est normale.



**Kabuki syndrome (KDM6A / KMT2D / KMT2A)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Arnaud et al. Kabuki syndrome: Update and review. <u>Arch Pediatr</u> . 2015; 22(6):653-60 [206]	Revue de la littérature	Description des signes cliniques associés. Présentation des éléments récents de l'exome ayant permis d'identifier deux gènes : KMT2D (lysine (K)-specific methyltransferase 2D) et KDM6A (lysine-specific demethylase 6A) et des études fonctionnelles ayant montré leur rôle dans les modifications épigénétiques du développement et de l'embryogénèse.

**Chung-Jansen syndrome (PHIP)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Jansen et al. A genotype-first approach identifies an intellectual disability-overweight syndrome caused by PHIP haploinsufficiency. <u>Eur J Hum Genet</u> . 2018; 26(1):54-63 [207]	Série de cas	Approche génétique permettant de montrer que PHIP est un gène impliqué dans la déficience intellectuelle. Collaboration internationale reprenant le phénotype de 25 individus avec mutation PHIP : déficience intellectuelle modérée, syndrome dysmorphique, troubles comportementaux, problèmes de poids (surpoids ou obésité modérée) non constants (74%).
Craddock et al. Clinical and genetic characterization of individuals with predicted deleterious PHIP variants. <u>Cold Spring Harb Mol Case Stud</u> . 2019; 5(4):a004200 [208]	Série de cas	Description de 10 cas supplémentaires ayant le même phénotype mais la fréquence de l'obésité est moindre (30 %), apparaissant après 6 ans. Les troubles digestifs sont fréquents (constipation 70 % vs 8 % dans l'étude de Jansen et RGO 40 % vs 4 %).
Marenne et al. Exome Sequencing Identifies Genes and Gene Sets Contributing to Severe Childhood Obesity, Linking PHIP Variants to Repressed POMC Transcription. <u>Cell Metab</u> . 2020 ; 31(6):1107-1119.e12 [209]	Étude cas/témoins	Exome dans une cohorte de 2737 personnes obèses et 6704 contrôles. Variants de PHIP, DGKI et ZMYM4, prédisent le phénotype d'obésité. Démontre un rôle de PHIP dans la transcription de POMC dans un modèle cellulaire et souris KO.

### Ulnar-mammary syndrome (TB3X)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Khan et al. The Roles and Regulation of TBX3 in Development and Disease. <u>Gene</u> . 2020; 726:144223 [210]	Revue de la littérature	Décrit les signes cliniques et le rôle du gène TBX3 dans différentes pathologies et développement d'organes. Signes cliniques du syndrome mis en avant : hypoplasie des glandes apocrines et mammaire, anomalies ulnaires, hypoplasie des glandes mammaires et apocrines, anomalies génitales, puberté retardée, anomalies dentaires, petite taille. Le phénotype de l'obésité n'est pas rapporté (âge de début, sévérité). Aucune donnée n'est rapportée sur le comportement alimentaire. Les mécanismes pouvant expliquer l'obésité associée sont présentés. TBX3 est exprimé dans les neurones à POMC. Les patients avec ce syndrome ont des signes pouvant être en lien avec une dysfonction du noyau arqué (déficit en GH, puberté retardée). Les travaux récents en 2019 de Quarta et al (ref) chez la souris et la drosophile mettent en évidence que TBX3 est exprimé dans le système nerveux central et dans les réseaux neuronaux hypothalamiques et impliqués dans le développement de l'obésité.

### KSR2

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Pearce et al. KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation. <u>Cell</u> . 2013; 155(4):765-77 [211]	Étude de cohorte	N = 2101 sujets avec obésité sévère et précoce (< 10 ans) et 1536 témoins. Recherche de variants de KSR2 par séquençage direct et exome. Analyse des conséquences fonctionnelles, du phénotype et de la ségrégation familiale. Identification de 27 variants différents (2,1 % dans le groupe obèse et 1 % chez les minces). 23/27 variants uniquement chez les obèses. Pas de coségrégation systématique avec l'obésité dans les familles. Description de l'impact fonctionnel in vitro délétère pour la majorité des variants mis en évidence.
Revelli et al. Profound Obesity Secondary to Hyperphagia in Mice Lacking Kinase Suppressor of Ras 2. <u>Obesity (Silver Spring)</u> . 2011;19(5):1010-8 [212]	Expérimentation sur l'animal	Description du phénotype des souris KO KSR2 -/- Phénotype d'obésité plus sévère que celui des souris KO pour MC4R avec intolérance au glucose plus sévère, dyslipidémie. Hyperphagie intense ne répondant à la leptine. Modèle animal proche du tableau décrit chez l'homme.

**NCOA1 (SRC1)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Yang et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of Pomc neurons and energy homeostasis. <u>Nat Commun.</u> 2019;10(1):1718 [213]	Étude de cohorte	N = 2 548 sujets avec obésité et 1 117 témoins Description de l'implication de SRC-1 dans la signalisation de la leptine (la délétion de SRC-1 dans les neurones Pomc chez la souris réduit leur dépolarisation induite par leptine, l'expression de POMC et augmente la prise alimentaire avec obésité). Description de 15 variants rares hétérozygotes de NCOA1 identifiés chez des patients avec une obésité précoce (BMI > 3DS, âge début obésité < 10 ans) et de 4 variants rares hétérozygotes identifiés chez des contrôles. Effet fonctionnel délétère démontré pour 7 variants in vitro identifiés chez des patients obèses.

**Kleefstra syndrome (EHMT1)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Kleefstra et al. Kleefstra Syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 [214]	Revue et recommandations du prise en charge	Décrit l'ensemble des caractéristiques cliniques, le diagnostic génétique et la prise en charge du syndrome de Kleefstra. Mention de 50 % de surpoids dans l'enfance.
Gulyaeva et al. Genetic and epigenetic control of adipose development. <u>Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.</u> 2019; 1864(1):3-12 [215]	Revue de la littérature	Synthétise les différents mécanismes biologiques permettant de réguler le développement du tissu adipeux et la thermogènes. EHMT1 est un des facteurs de régulation.
Kleefstra et al. Disruption of an EHMT1-Associated Chromatin-Modification Module Causes Intellectual Disability. <u>Am J Hum Genet.</u> 2012; 91(1):73-82	Étude de cohorte de KS	Des analyses génétiques sont réalisées et comparées chez 4 patients avec phénotype du spectre du KS (déficience intellectuelle sévère) et des patients avec mutation de EHMT1. Un surpoids est présent chez 45 % des sujets (enfants) avec mutation de EHMT1 mais pas chez les 4 patients avec KS. Les gènes impliqués chez ces patients sont décrits : MLL3, SMARCB1, MBD5, et NR1H3.

**Rubinstein-Taybi syndrome (CREBBP, EP300)**

<b>Source Reference article</b>	<b>Méthodologie</b>	<b>Commentaires et résultats</b>
Stevens et al. Adults With Rubinstein–Taybi Syndrome. <u>Am J Med Genet.</u> 2011; 155A(7):1680-4 [216]	Étude de cohorte	N = 61 adultes avec syndrome de Rubinstein Taybi. La prévalence de l'obésité est de 40 % et est supérieure chez les femmes. Le phénotype obésité n'est pas décrit. La prévalence de l'HTA (10 %) et du diabète (5 %) est faible. Description de difficultés de déglutition, de mastication et d'anomalies dentaires.
Stevens CA, et al. Rubinstein-Taybi Syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 [217]	Revue de la littérature	L'obésité apparaît à l'adolescence ou à l'âge adulte. La croissance pré natale est normale. Patients de petite taille. Pas de données sur la physiopathologie.

**22q11.2 (deletion) ou Di George syndrome (TBX1)**

<b>Source Reference article</b>	<b>Méthodologie</b>	<b>Commentaires et résultats</b>
Voll et al. Obesity in adults with 22q11.2 deletion syndrome. <u>Genet Med.</u> 2016; 19(2):204-208 [218]	Étude rétrospective	N = 207 patients adultes avec syndrome de Di George adultes. La prévalence de l'obésité est de 43.5 % (âge médian : 26,7 ans, IMC médian : 29,2 kg/m <sup>2</sup> ), supérieure à celle de la population Canadienne, et celle des diabétiques de 5 % (âge médian : 39,5 ans). Les facteurs de risque identifiés de l'obésité sont la prise des psychotropes et l'âge (pas la DI ni le sexe).

### Disomie uniparentale chromosome 14 d'origine maternelle (Temple syndrome) (BRWD3)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Gillessen-Kaesbach et al. Molecular and Clinical Studies in 8 Patients with Temple Syndrome. <u>Clin Genet.</u> 2018; 93(6):1179-1188 [219]	Étude rétrospective	N = 8 (au total, 120 patients décrits dans la littérature) Dernière évaluation réalisée entre l'âge de 2 et 17 ans 4 ont un poids normal, 3 présentent un surpoids et 1 une obésité tronculaire Tous ont eu des difficultés alimentaires à la naissance et une hypotonie. Début des problèmes de poids entre l'âge de 3 à 5 ans mais décrit uniquement pour 2 patients.
Lande et al. Temple syndrome as a differential diagnosis to Prader-Willi syndrome: Identifying three new patients. <u>Am J Med Genet A.</u> 2018; 176(1):175-180 [220]	Étude de cas	N = 2 patients de 5 ans et 9 ans et demi avec surpoids. Le 3 <sup>ème</sup> patient a été évalué jusqu'à 4 mois et demi seulement.
Geoffron et al. Chromosome 14q32.2 Imprinted Region Disruption as an Alternative Molecular Diagnosis of Silver-Russell Syndrome. <u>J Clin Endocrinol Metab.</u> 2018; 103(7):2436-2446 [221]	Étude rétrospective	N = 28 patients. On observe un rebond d'adiposité précoce (75 % avant 2 ans) et une puberté précoce. L'IMC augmente avant la pubarche ou/et au début de la puberté. Phénotype chevauchant avec le Silver Russel.

### BRWD3

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Ostrowski et al. Null Variants and Deletions in BRWD3 Cause an X-linked Syndrome of Mild-Moderate Intellectual Disability, Macrocephaly, and Obesity: A Series of 17 Patients. <u>Am J Med Genet C Semin Med Genet.</u> 2019; 181(4):638-643 [222]	Revue de la littérature	N = 17 patients dont 12 patients avec variants non-sens et 2 avec délétions partielles. 53 % avaient un IMC > 2DS. Macrocéphalie et déficience intellectuelle.

### Clark Baraitser syndrome (TRIP12)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Mendicino et al. Clark-Baraitser syndrome: report of a new case and review of the literature. <u>Clin Dysmorphol.</u> 2005; 14(3):133-5 [223]	Étude de cas et revue de la littérature	Patients avec déficience intellectuelle, macrocéphalie, grande taille, obésité. Pas de données plus précises sur l'obésité.
Donoghue et al. Novel de novo TRIP12 mutation reveals variable phenotypic presentation while emphasizing core features of TRIP12 variations. <u>Am J Med Genet A.</u> 2020; 182(7):1801-1806 [224]	Étude de cohorte	N = 24 patients Variant TRIP12 impliqué dans la déficience intellectuelle avec troubles du spectre de l'autisme et dysmorphie. 41 % des patients rapportés sont obèses.

### Chudley-Lowry syndrome (ATRX)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Gabbett et al. Prader-Willi syndrome phenocopy due to duplication of Xq21.1-q21.31, with array CGH of the critical region. <u>Clin Genet.</u> 2008; 73(4):353-9 [225]	Étude de cas + revue de cas	Cas d'un enfant de 4 ans avec syndrome PW like et revue des autres cas rapportés. Duplication de la région chromosomique Xq21.1q21.31 située dans la région du gène ATRX.
Abidi et al. Mutation in the 5' alternatively spliced region of the XNP/ATR-X gene causes Chudley-Lowry syndrome. <u>Eur J Hum Genet.</u> 2005; 13(2):176-83 [226]	Étude de cas	Description du syndrome de Chudley-Lowry, syndrome lié à l'X, et comparaison à une mutation ponctuelle du gène ATRX. Phénotype : déficience intellectuelle modérée à sévère, petite taille, hypogonadisme, syndrome dysmorphique, obésité modérée.

**Hypogonadisme hypogonadotrope avec ou sans anosmie (KS, etc)** (ANOS1(KAL1), FGFR1, PROKR2, PROK2, GNRHR, GNRH1, GNRH2, KISS1, KISS1R, TAC3, TACR3, HS6ST1, FGF8, CHD7, DUSP6, FEZF1, FGF17, FLTR3, IL17, SEMA3A, SEMA3E, SEMA7A, SOX2, SOX10, SPRY4, WDR11, HESX1, NELF)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Bonomi et al. Characteristics of a Nationwide Cohort of Patients Presenting With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism (IHH). <u>Eur J Endocrinol.</u> 2018; 178(1):23-32 [227]	Étude de cohorte	Étude de 503 patients avec hypogonadisme hypogonadotrope isolé en Italie entre 2008 et 2016. Les phénotypes sont étudiés en fonction de l'âge d'apparition (avant ou après la puberté) et en fonction de la présence de troubles olfactifs. Les problèmes de poids sont modérés avec un IMC moyen aux alentours de 25 kg/m <sup>2</sup> , augmenté quand l'âge d'apparition est adulte (25.9 kg/m <sup>2</sup> ). La prévalence de l'obésité est semblable à la population générales (<17 %) mais plus fréquente chez les 8 cas d'HH isolé à l'âge adulte et avec anosmie (25 %).

**Coffin-Lowry syndrome (RPS6KA3)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Rogers et al. Coffin-Lowry Syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 [228]	Revue de la littérature	Syndrome associé à une déficience intellectuelle modérée à sévère avec atteintes neuro-psychiatriques. Les problèmes de poids sont très inconstants et modérés. Pas de support moléculaire clair pour expliquer l'augmentation du poids à ce jour.

**Cornelia de Lange syndrome (NIPBL, SMC1A, SMC3, HDAC, RAD21, SETD5, KMT2D, BRD4)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Kline et al. Diagnosis and Management of Cornelia De Lange Syndrome: First International Consensus Statement. <i>Nat Rev Genet.</i> 2018; 19(10):649-666 [229]	Consensus international d'experts	Description des signes cliniques, diagnostic génétique (7 gènes impliqués dans le complexe des cohésines) et recommandations de prise en charge.
Welham et al. Are Angelman and Prader-Willi syndromes more similar than we thought? Food-related behavior problems in Angelman, Cornelia de Lange, fragile X, Prader-Willi and 1p36 deletion syndromes. <i>Am J Med Genet A.</i> 2015; 167A(3):572-8 [230]	Étude transversale	Évaluation des troubles du comportement alimentaire chez 152 sujets avec syndromes neurodéveloppementaux génétiques ; SPW (n=37), syndrome d'Angelman (n=35), délétion 1p36 (n=20), Cornelia de Lange (n=32), et X fragile (n=28). Utilisation du Food Related Problems Questionnaire : questionnaire développé pour le SPW en 16 questions divisées en 3 sous catégories : altération de la satiété (entre 0 et 30), préoccupation pour la nourriture (0–18) et éléments de comportement négatifs (0-48) incluant vol et stockage de nourriture, consommation de produits non comestibles et comportements inadaptés. Le SPW présente un niveau de troubles en lien avec la nourriture, supérieur à tous les autres syndromes dans tous les domaines (satiété, préoccupation pour la nourriture, vol et stockage et comportements inadaptés). 55 à 70 % du groupe d'Angelman avait un score au-dessus de la médiane du groupe SPW pour les dimensions de vol et stockage de nourriture et consommation de produits non comestibles. Pour le X-Fra et 1p36, seule la dimension de comportement inappropriées peut pour 50% des sujets se situer au niveau de la médiane du SPW. Dans le syndrome de Cornelia de Lange, peu de sujets présentent des TCA et < 10% des défauts de satiété ou une préoccupation pour la nourriture.

**Mental retardation, X-linked, syndromic, Nascimento-type (MRXSN) (UBE2A)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Budny et al. Novel missense mutations in the ubiquitination-related gene UBE2A cause a recognizable X-linked mental retardation syndrome. <u>Clin Genet.</u> 2010; 77(6):541-51 [231]	Série de cas	Description de 3 hommes ayant une mutation de UBE2A avec épilepsie, obésité, hirsutisme, et particularités dysmorphiques.

**Lié à SEMA3 (PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3C, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, NRP1, NRP2)**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Van der Klaauw A et al. Human Semaphorin 3 Variants Link Melanocortin Circuit Development and Energy Balance. <u>Cell.</u> 2019; 176(4):729-742.e18 [232]	Étude de cohorte	N = 573 sujets avec obésité sévère et 4 449 témoins. Recherche de variants (analyse d'exome) dans les gènes impliqués dans le développement des neurones hypothalamiques (gènes SEMA3A-G et leurs récepteurs (PLXNA1-4; NRP1-2) Mise en évidence de 40 variants dans les 13 gènes étudiés. Analyse des conséquences fonctionnelles, du phénotype et de la ségrégation familiale. Fréquence plus élevée dans la population obèse vs groupe contrôle. Description de l'impact fonctionnel in vitro des variants mis en évidence.

**DYRK1B**

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Keramati et al. A form of the metabolic syndrome associated with mutations in DYRK1B. <u>N Engl J Med.</u> 2014; 370(20):1909-1919 [233]	Étude de cohorte	N = 25 sujets venant de 3 larges familles atteintes de maladies cardiovasculaires précoces avec obésité centrale et complications métaboliques (HTA, diabète). Recherche de variants de DYRK1B. Mise en évidence du variant rare hétérozygote R102C avec effet fonctionnel délétère (augmentation de l'adipogenèse et du variant H90P). Association avec anomalies métaboliques (HTA, glycémie à jeun) et obésité (IMC 33 kg/m <sup>2</sup> vs 23,6 kg/m <sup>2</sup> )



## Williams- Beuren syndrome

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
de Sousa Lima Strafacci et al. Growth assessment in children with Williams-Beuren syndrome: a systematic review. <u>J Appl Genet.</u> 2020; 61(2):205-212 [234]	Revue de la littérature	Revue incluse entre 1987 et 2018. Description du retard de croissance utérin, petite poids et taille de naissance. Le retard de croissance persiste à l'adolescence. L'obésité n'est pas présente dans l'enfance et les IMC sont comparables à des enfants de même âge. Les mécanismes physiopathologiques expliquant le retard de croissance de sont pas élucidés.
Stagi et al. Williams-beuren syndrome is a genetic disorder associated with impaired glucose tolerance and diabetes in childhood and adolescence: new insights from a longitudinal study. <u>Horm Res Paediatr.</u> 2014; 82(1):38-43 [235]	Étude longitudinale	N= 27 patients (9 hommes et 18 femmes suivis pendant 3,6 ans en moyenne à partir d'un âge médian de 13,6 ans et sont comparés à deux groupes témoins (l'un apparié sur âge et sexe et l'autre apparié sur âge, sexe et IMC. 7 patients (25,9 %) sont obèses, 9 (33,3 %) en surpoids et 11 (40 %) avec un poids normal. Un patient (3,1 %) a un acanthosis nigricans. Intolérance au glucose est présente chez 7 (25,9 %) sujets et un DT2 chez (11,1 %). Les patients avec WB ont des taux d'insuline similaires à ceux appariés sur l'IMC mais supérieurs à ceux qui ont un IMC inférieur.
Waxler et al. Altered Body Composition, Lipedema, and Decreased Bone Density in Individuals with Williams Syndrome: A Preliminary Report. <u>Eur J Med Genet.</u> 2017; 60(5): 250–256 [236]	Étude de cohorte	N= 57 individus avec WB âgés de 7 à 65 ans (âge moyen 21,3, 60,7 % de femmes) sont comparés à 26 de leurs apparentés frères ou sœurs, âgés de 7 à 63 ans et à un groupe témoin apparié sur âge et sexe. L'IMC augmente plus avec l'âge dans le groupe WP que dans le groupe témoin. L'IMC moyen des plus de 30 ans est de 33,6 kg/m <sup>2</sup> vs 27,5 kg/m <sup>2</sup> dans le groupe contrôle. Le % de MG est de 30,8 % vs 28,8 %.

## Craniopharyngiome

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Müller et al. Craniopharyngioma. <u>Endocr Rev.</u> 2014; 35(3): 513-43 [237]	Revue de la littérature	Le CP est une tumeur rare, son incidence annuelle est de 0,5 à 2 cas par million d'habitants, 30-50% diagnostiqués avant 18 ans. Il représente 1,2 à 4 % des tumeurs intracrâniennes. Le CP peut survenir à tous les âges mais on observe 2 pics d'incidence, entre 5-14 ans et entre 50-74 ans. Il existe un registre allemand répertoriant tous les cas de CP dans l'enfance, avec des données de 1980 à 2007 (N = 496 cas, cohorte « KRANIOPHARYNGIOMA 2000 »). 12 à 19% des patients (enfants) présentent une obésité au diagnostic de CP ; après traitement, la prévalence de l'obésité augmente jusqu'à 55% des patients selon les séries.
Müller et al. Craniopharyngioma. <u>Nat Rev Dis Primers.</u> 2019; 5(1): 75 [238]	Revue de la littérature	Incidence annuelle du CP = 0,5 à 2,5 cas par million d'habitants, 30-50% diagnostiqués avant 18 ans. Il représente 1,2 à 4,6 % des tumeurs intracrâniennes. Le CP peut survenir à tous les âges mais on observe 2 pics d'incidence, entre 5-14 ans et entre

		<p>45-60 ans pour le sous-type histologique adamantinien, et entre 40-55 ans pour le sous-type papillaire. Pas de différence hommes/femmes. Mortalité des sujets avec CP multipliée par 3 à 5 par rapport à la population générale ; survie (cohortes mixtes pédiatriques/adultes) environ 66-85% à 10 ans.</p> <p>Mortalité cardiovasculaire multipliée par 3 à 19 de façon associée au syndrome métabolique. Proportion de patients avec un IMC normal plus important après chirurgie d'épargne hypothalamique qu'après résection totale, à confirmer par des études prospectives multicentriques.</p> <p>Aucune étude randomisée contrôlée sur des molécules limitant l'obésité hypothalamique dans le CP. Parmi ces molécules, on trouve celles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciblées sur l'activité physique : (dérivés amphétamine, méthyphenidate),</li> <li>- Ciblées sur la sensibilité à l'insuline et/ou sécrétion d'insuline (metformine, diazoxide, octreotide, analogue GLP1)</li> <li>- Oxytocine : quelques cas rapportés chez des CP enfants avec reconnaissance de leurs propres émotions, amélioration du comportement en général, diminution de l'hyperphagie et perte de poids (combiné avec la naltrexone).</li> </ul>
Nielsen et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n = 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. <u>J Neurooncol.</u> 2011; 104(3):755–763 [239]	Étude de cohorte et revue de la littérature	<p>Dans la littérature : N = 1232 cas de CP entre 1935-1999.</p> <p>Au Danemark : N=189 cas de CP entre 1985 et 2004. L'incidence annuelle selon la revue de la littérature est de 0,08 à 5,71 cas par million d'habitant. Le sex ratio absolu est de 0,75 à 1,50. Le CP peut survenir à tous les âges mais on observe 2 pics d'incidence, entre 5-9 ans et entre 40-44 ans dans l'étude danoise.</p>
Karavitaki et al. Craniopharyngiomas. <u>Endocr Rev.</u> 2006; 27(4):371–397 [240]	Revue de la littérature	<p>L'incidence annuelle du CP est de 0,13 cas pour 100 000 habitants.</p> <p>Le CP représente 2 à 5 % des tumeurs intracrâniennes primaires, et jusqu'à 15 % chez l'enfant. On observe 2 pics d'incidence, entre 5-14 ans et entre 50-74 ans.</p>
McNeill et al. Epidemiology of Brain Tumors. <u>Neuro Clin.</u> 2016; 34(4):981-998 [241]	Revue de la littérature	<p>Revue descriptive de l'incidence des tumeurs cérébrales chez l'enfant et l'adulte.</p> <p>Les adénomes hypophysaires sont la 3<sup>e</sup> cause de tumeurs intracrâniennes, soit 15 % des tumeurs chez l'adulte. L'incidence annuelle est de 2,87 pour 100 000 personnes aux USA.</p> <p>Les gliomes représentent 24 % des tumeurs intracrâniennes chez l'adulte.</p>
Müller et al. Management of Hypothalamic Obesity. <u>Endocrinol Metab Clin North Am.</u> 2020; 49(3): 533-552 [242]	Revue de la littérature et avis d'expert	<p>Revue centrée sur la prise en charge et les différents essais thérapeutiques et chirurgie bariatrique.</p>
Harz et al. Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. <u>J Clin Endocrinol Metab.</u> 2003; 88(11):5227–31 [243]	Étude cas-témoins	<p>N = 27 patients avec CP et 1027 sujets témoins âgés de 7 à 16 ans dans la population générale allemande</p> <p><u>Objectif</u> : Comparer les apports alimentaires sur un recueil de 7 jours et l'activité physique mesurée par accéléromètre chez des sujets ayant une obésité hypothalamique liée au</p>

		<p>craniopharyngiome et chez des patients ayant une obésité commune.</p> <p><u>Résultats :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de différence dans la consommation d'énergie totale et la répartition en macronutriment, en analysant en fonction âge, sexe et IMC</li> <li>- Diminution de l'activité physique chez les sujets ayant une OH en institution et en vie réelle.</li> </ul>
<p>Van Iersel et al. Pathophysiology and Individualized Treatment of Hypothalamic Obesity Following Craniopharyngioma and Other Suprasellar Tumors: A Systematic Review. <u>Endocr Rev.</u> 2019; 40(1):193-235 [244]</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>N= 40 articles inclus dans la revue sur le thème de la prise en charge du poids dans le CP.  N= 102 publications sur la physiopathologie de l'obésité hypothalamique lésionnelle  N= 20 études sur les effets médicamenteux dans l'obésité hypothalamique  N = 5 études sur des modifications thérapeutiques du mode de vie : 4 études chez les enfants (2 études de cas et 2 rétrospectives descriptives) et 1 étude chez les adultes (rétrospective descriptive)</p> <p><u>Aspects physiopathologiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 57 % de troubles neurocognitifs chez les patients CP</li> <li>- Augmentation de la dépression, anxiété (CP et autre lésion hypothalamo hypophysaire)</li> <li>- 1 étude montre des TCA chez des patients avec obésité et CP vs avec obésité sans CP et vs sans obésité et sans CP</li> <li>- Altération de la sécrétion de mélatonine chez les patients avec CP</li> <li>- Prévalence de narcolepsie/hypersomnie = 1670/100 000 enfants post chirurgie tumorale cérébrale</li> <li>- Adultes avec obésité et CP sont moins actifs que les adultes avec obésité sans CP</li> <li>- Dépense énergétique de repos abaissée chez les enfants CP vs enfants non CP</li> <li>- Taux de catécholamines urinaires abaissés chez les adultes avec obésité et CP</li> <li>- Hyperinsulinisme post HGPO chez les patients avec obésité et CP (mais pas de différence sur insulinémie à jeun)</li> </ul> <p><u>Aspects évaluation de l'obésité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi spécialisé nutritionnel si obésité (niveau de recommandation faible)</li> <li>- Pas de séjour longue durée pour perte de poids préconisé chez les enfants (risque de rebond pondéral et de désinsertion sociale au décours) (niveau de recommandation faible)</li> <li>- Suivi spécialisé psychiatrique et ou psychosocial si difficultés retrouvées au niveau psychosocial ou alimentaire (niveau de recommandation élevé)</li> <li>- Évaluation diététique précoce avec conseils sur le mode de vie (niveau de recommandation élevé)</li> <li>- Évaluation médicale – interrogatoire, Epworth, carnet de sommeil voire Polysomnographie avec TILE si anomalies à l'interrogatoire- et conseils sur le sommeil – hygiène de vie- (niveau de recommandation élevé)</li> <li>- Évaluation de l'activité physique avec conseils sur le niveau d'activité à avoir (niveau de</li> </ul>

		<p>recommandation élevé)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépistage de l'hypopituitarisme précoce dès le pré-opératoire à renouveler en post-opératoire et à traiter de façon adaptée si déficit présent : GH chez l'enfant, T4L dans la moitié supérieure de la norme, pas de surdosage en hydrocortisone (niveau de recommandation élevé)</li> </ul> <p><u>Aspect prise en charge nutritionnelle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un suivi ambulatoire spécialisé multidisciplinaire de 3 mois à 4 ans en pédiatrie permet de limiter la prise de poids (Rakhshani et al, 2010), un suivi du même type chez les adultes sur 9 ans prévient une prise de poids chez 45, 5% des patients. Ces résultats sont controversés.</li> <li>- Un régime à 500 kcal/j pendant 9 mois chez un enfant de 12 ans a entraîné une perte de poids de 38 kg, sans donnée de suivi ultérieur.</li> </ul> <p><u>Effets médicamenteux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Psychostimulants : sur 7 études, 88,5 % des patients ont une perte de poids ou une stabilisation du poids, avec des effets secondaires pour la dextroamphétamine, la caféine et l'éphédrine.</li> <li>- Antidiabétiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de perte de poids significative sous metformine seule ou associée au diazoxide (sauf 1 étude significative) ou à la pioglitazone</li> <li>• Perte de poids significative dans 4 sur 5 études sur le GLP1 (dont 3 cas cliniques, et 1 étude rétrospective), et la seule étude prospective montre une perte de poids chez 6 patients sur 10 pendant 1 an de traitement (exenatide) =&gt; sur ces 5 études, 77,3 % patients ont une perte de poids significative.</li> <li>• Effets secondaires digestifs du GLP1</li> </ul> </li> <li>- GH : prise de poids sous GH (enfants et adultes)</li> <li>- Octreotide : 8/9 patients ont une perte de poids sous octreotide MAIS effets secondaires majeurs (récurrence tumorale, troubles digestifs etc.) DONC non approuvé par la FDA et EMA</li> <li>- Inhibiteur de la recapture de la sérotonine : pas d'effet pondéral</li> <li>- Beloranib : perte de poids chez tous les patients (-6.2 kg en 8 semaines) ; effets secondaires : urticaire, malaise, céphalées, lombalgies...</li> </ul>
<p>Bomer et al. Comparison of energy expenditure, body composition, metabolic disorders, and energy intake between obese children with a history of craniopharyngioma and children with multifactorial obesity. <u>J Pediatr Endocrinol Metab.</u> 2015; 28(11-12):1305-12 [245]</p>	<p>Étude de cohorte</p>	<p>N = 23 enfants et adolescents avec un antécédent de craniopharyngiome et 43 témoins. Mesures de variables anthropométriques, composition corporelle, DER par calorimétrie indirecte.</p> <p><u>Objectif :</u> Mesure de la dépense énergétique de repos (DER) et de la composition corporelle chez des patients ayant une obésité hypothalamique liée au craniopharyngiome et chez des patients ayant une obésité commune.</p>

		<p><b>Résultats</b> : La DER est plus faible chez les patients atteints de craniopharyngiome que chez les enfants souffrant d'obésité multifactorielle indépendamment du niveau de masse maigre.</p>
Conklin et al. Cognitive Performance, Aerobic Fitness, Motor Proficiency, and Brain Function Among Children Newly Diagnosed With Craniopharyngioma. <u>J Int Neuropsychol Soc.</u> 2019; 25(4):413-425 [246]	Étude de cohorte	<p>N = 104 patients âgés de 10.0 ± 4.6 ans traités par chirurgie pour un craniopharyngiome. Mesure des capacités physiques (VO<sub>2</sub>pic et habilité motrice), des capacités cognitives et IRM cérébrale fonctionnelle.</p> <p><b>Objectif</b> : Évaluer la capacité physique par mesure du VO<sub>2</sub>pic et l'habilité motrice.</p> <p><b>Résultats</b> : Le VO<sub>2</sub>pic et l'habilité motrice sont altérés chez les patients ayant un antécédent de craniopharyngiome.</p>
Van Santen et al. Diagnosing metabolic syndrome in craniopharyngioma patients: body composition versus BMI. <u>Eur J Endocrinol.</u> 2019; 181(2):173-183 [247]	Étude rétrospective	<p>N= 95 patients dont 49 % ayant un craniopharyngiome diagnostiqué dans l'enfance.</p> <p><b>Objectif</b> : Évaluer les performances du BMI versus le pourcentage de masse grasse évalué par DEXA pour le diagnostic d'obésité de syndrome métabolique chez les patients.</p> <p><b>Résultats</b> : L'obésité et le syndrome métabolique sont sous-estimés si on utilise le BMI.</p>
Rose et al. Hypothalamic Obesity: 4 Years of the International Registry of Hypothalamic Obesity Disorders. <u>Obesity (Silver Spring).</u> 2018; 26(11):1727-1732 [248]	Registre international d'obésité hypothalamique	<p>N = 87 participants d'âge moyen 27 ans (3-71) - Données issues des 4 premières années.</p> <p><b>Objectif</b> : Évaluer la prévalence de l'obésité hypothalamique.</p> <p><b>Résultats</b> : 96,5% ont un diagnostic d'obésité, et 3,5% un diagnostic de surpoids au poids maximal. 90 % ont reçu des traitements contre l'obésité, y compris des conseils nutritionnels (82 %), un traitement pharmacologique (59%), une chirurgie bariatrique (8 %) et une stimulation du nerf vague (1 %).</p>
Wijnen et al. Excess morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma: a hospital-based retrospective cohort study. <u>Eur J Endocrinol.</u> 2018; 178(1):93-102 [249]	Étude de cohorte	<p>N = 144 sujets allemands et 80 sujets suédois avec craniopharyngiome. Étude de cohorte rétrospective en milieu hospitalier menée entre 1987 et 2014 en Suisse et aux Pays Bas.</p> <p><b>Objectif</b> : Évaluer la morbidité et la mortalité chez des patients avec craniopharyngiome.</p> <p><b>Résultats</b> : Les patients atteints de craniopharyngiome ont une morbidité augmentée due au diabète de type 2 et aux accidents vasculaires cérébraux par rapport à la population générale. Les patients atteints de craniopharyngiome ont une mortalité globale augmentée et une mortalité due aux maladies circulatoires et respiratoires augmentée.</p>
Yuen et al. Relative Risks of contributing factors to morbidity and mortality in adults with craniopharyngioma on growth hormone replacement. <u>J Clin Endocrinol Metab.</u> 2018; 103(2):768-777 [250]	Étude de cohorte	<p>N = 1669 patients atteints de craniopharyngiome issus de la base de données internationale KIMS (Pfizer International Metabolic Database).</p> <p><b>Objectif</b> : Évaluer les facteurs contribuant à la morbidité et à la mortalité chez des patients avec craniopharyngiome.</p> <p><b>Résultats</b> : Par rapport à la population générale, les adultes atteints de craniopharyngiome ont respectivement 9,3, 8,1 et 2,2 fois plus de risques de développer un diabète, de nouvelles tumeurs intracrâniennes et une mort précoce.</p>
Wijnen et al. The metabolic syndrome and its components in 178 patients treated for craniopharyngioma after 16 years of follow-up. <u>Eur J Endocrinol.</u> 2018; 178(1):11-22 [251]	Eude de cohorte rétrospective	<p>N = 110 patients néerlandais (âge médian 47 ans, intervalle 18-92) et 68 patients suédois (âge médian 50 ans, intervalle 20-81) atteints de craniopharyngiome avec ≥ 3 ans de suivi.</p> <p><b>Objectif</b> : Évaluer la prévalence du syndrome métabolique.</p> <p><b>Résultats</b> : La prévalence du syndrome métabolique est significativement plus élevée chez les</p>

		patients atteints de craniopharyngiome par rapport à la population générale : 40 % vs 26 % (P <0,05) pour les patients néerlandais et 52 % vs 15 % (P <0,05) pour les suédois.
Ferraù et al. Visceral adiposity index as an indicator of cardiometabolic risk in patients treated for craniopharyngioma. <u>Endocrine</u> . 2017; 58(2):295-302 [252]	Étude de cohorte	N = 24 patients ayant un antécédent de craniopharyngiome <u>Objectif</u> : Évaluer le risque cardiométabolique sur la base du « visceral adiposity index ». <u>Résultats</u> : L'adiposité viscérale est augmentée chez un tiers des patients même en l'absence de syndrome métabolique. L'augmentation de l'adiposité viscérale est corrélée aux paramètres de sensibilité à l'insuline.
Hoffmann et al. Nonalcoholic fatty liver disease and fatigue in long term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. <u>Eur J Endocrinol</u> . 2015; 173(3):389-97 [253]	Étude transversale	N= 19 patients issus des essais HIT Endo and KRANIOPHARYNGEOM 2000 ont été inclus. Caractérisation de la stéatopathie métabolique par biologie, échographie, tomographie <u>Objectif</u> : Détecter le risque de NAFLD dans les patients ayant eu un craniopharyngiome dans l'enfance. <u>Résultats</u> : La NAFLD survient chez environ 50 % des patients atteints de CP avec obésité hypothalamique et est associée à des enzymes hépatiques et à un indice HOMA élevés.
Shohdy et al. Disorders developing after surgical intervention of craniopharyngioma in children. <u>Pediatr Endocrinol Rev</u> . 2017; 14(3):298-301 [254]	Revue de la littérature	Cette revue aborde les différentes complications qui affectent qualité de vie des enfants telles que le diabète insipide, la puberté précoce et l'obésité hypothalamique.
Mende et al. Clinical situation, Therapy and Follow up of Adult craniopharyngioma. <u>J Clin Endocrinol Metab</u> . 2020; 105(1):dgz043 [255]	Étude de cohorte	N = 148 patients atteints de craniopharyngiome adulte recrutés dans 8 centres, 22 prospectivement et 126 rétrospectivement. Le suivi moyen était de 31 mois. <u>Objectif</u> : Examiner le niveau d'altération quotidienne chez les patients adultes souffrant de craniopharyngiome.
Pascual et al. Craniopharyngiomas primarily involving the hypothalamus: A model of neurosurgical lesions to elucidate basis of psychiatric disorders. <u>World Neurosurg</u> . 2018; 120:e1245-e1278 [256]	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	N = 210 patients avec craniopharyngiomes rapportés de 1823 à 2017 fournissant des informations cliniques et pathologiques détaillées sur les troubles psychiatriques. <u>Objectif</u> : Évaluer les troubles psychiatriques chez les patients ayant un antécédent de craniopharyngiome. <u>Résultats</u> : Les troubles psychiatriques sont survenus chez des patients atteints de craniopharyngiomes se développant principalement dans la région infundibulotubérale (45 %) ou entièrement dans le troisième ventricule (30 %). Les troubles psychiatriques ont été classés en 6 grandes catégories : 1) déficits de mémoire de type Korsakoff, 66 %; 2) changements de comportement / personnalité, 48,5 %; 3) expression / contrôle émotionnel altéré, 42 %; 4) troubles cognitifs, 40 %; 5) altérations de l'humeur, 32 %; et 6) symptômes psychotiques, 22 %. Des déficits de mémoire sévères sont retrouvés avec des lésions des corps mammillaires. La coexistence d'autres symptômes hypothalamiques tels que la température / dérégulation métabolique ou la somnolence a favorisé l'émergence de troubles psychotiques.
Fjalldal et al. Microstructural white matter alterations and hippocampal volumes are associated with	Étude transversale	N = 41 patients (24 femmes), âgés de plus de 17 ans, traitement chirurgical + ou – radiothérapie d'un craniopharyngiome entre 1958–2010 et 32 sujets contrôles appariés sur

congestive deficits in craniopharyngioma. <u>Eur J Endocrinol</u> . 2018; 178(6):577-587 [257]		l'âge et le sexe. Imagerie cérébrale. Évaluation de la mémoire, de l'attention et de la vitesse de traitement des informations par questionnaires validés. <u>Objectif</u> : Déterminer s'il existe une relation entre les altérations de la substance blanche microstructurale (MW) détectées avec l'imagerie par tenseur. <u>Résultats</u> : Atteinte mémoire sémantique & épisodique, attention, vitesse de traitement des informations en lien avec l'atteinte du 3 <sup>ème</sup> ventricule, avec le délai après l'intervention. Diminution du volume hippocampe & altération de la microstructure de la substance blanche corrélée à l'atteinte mnésique.
Heinks et al. Quality of life and growth after childhood craniopharyngioma: results of the multinational trial KRANIOPHARYNGEOM 2007. <u>Endocrine</u> . 2018; 59(2):364-372 [258]	Étude de cohorte	N = 194 patients avec craniopharyngiome. <u>Objectif</u> : Réaliser une analyse prospective de la qualité de vie des patients atteints de craniopharyngiome et des parents à 3 mois, 1 et 3 ans après le diagnostic de craniopharyngiome. <u>Résultats</u> : La qualité de vie est sous estimée par les parents. Le traitement par GH pourrait avoir un effet bénéfique.
Hoffmann et al. First experiences with neuropsychological effects of oxytocin administration in childhood-onset craniopharyngioma. <u>Endocrine</u> . 2017; 56(1):175-185 [259]	Étude pilote	N = 10 patients. Age au diagnostic du craniopharyngiome : 11. 9 ans (7,4-19,6 ans). Chirurgie : 100 %, Rxt : 40 %, déficit hormonal : 100 %. Age au moment de l'étude : 27 ans (20.4-41.8). Questionnaires et mesures des concentrations salivaires et urinaires d'ocytocine après l'administration de 24 UI d'ocytocine / voie intranasale. <u>Objectif</u> : Étude proof of concept sur l'ocytocine. <u>Résultats</u> : Absorption systémique de l'ocytocine. Effets modérés sur les émotions.
Thompson et al. Management of hypothalamic disease in patients with craniopharyngioma. <u>Clin Endocrinol (Oxf)</u> . 2019; 90(4):506-516 [260]	Revue de la littérature	Revue abordant la prise en charge de l'insuffisance ante et post hypophysaire et du syndrome hypothalamique (obésité, troubles du sommeil et de la régulation de la température).
Müller et al. Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity. <u>Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes</u> . 2016; 23(1): 81-9 [261]	Revue de la littérature	N = 6 études. En raison des troubles de la DER, anomalies du système sympathique, et troubles de la régulation de l'appétit, la réponse pondérale aux interventions sur le mode de vie est non significative dans les études publiées.
Garrez et al. Bariatric Surgery for Treatment of Hypothalamic Obesity After Craniopharyngioma Therapy: a Matched Case–Control Study. <u>Obes Surg</u> . 2020; 30(6):2439-2444 [262]	Étude unicentrique rétrospective comparative	N = 5 patients adultes opérés de bypass gastrique (N = 3) ou de sleeve (N = 2) chacun apparié avec 2 patients (sur l'âge, le sexe, le type opératoire, l'âge à la chirurgie et l'IMC pré opératoire) <u>Objectif</u> : Évaluer l'efficacité de la chirurgie bariatrique après obésité liée au traitement d'un CP <u>Résultats</u> : - Perte d'excès de poids à 2 ans post opératoires de 14,7 % chez les patients avec CP vs 38 % chez les témoins, avec différence significative entre les 2 groupes.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune complication majeure observée chez les patients avec CP.</li> <li>- Ajustement mineur de l'opothérapie chez les 5 patients, aucune décompensation surrénalienne observée.</li> </ul>
<p>Wijnen et al. Efficacy and safety of bariatric surgery for craniopharyngioma-related hypothalamic obesity: a matched case-control study with 2 years of follow-up. <u>Int J Obes.</u> 2017; 41 (2):210–216 [263]</p>	<p>Étude unicentrique rétrospective comparative</p>	<p>N = 8 patients adultes et 75 témoins appariés sur type et date opératoires, age, sexe, IMC pré opératoire et statut diabétique/hypertendu.</p> <p><u>Objectif</u> : Évaluer l'efficacité et la sécurité de la chirurgie bariatrique après obésité liée au traitement d'un CP.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte de poids de 19 % chez les patients avec CP vs 25% chez les témoins à 2 ans post opératoires (P = 0,09).</li> <li>- Perte de poids post bypass de 25 % chez les patients avec CP vs 29 % chez les témoins (P = 0.04) et post sleeve de 10 % chez les patients avec CP vs 20 % chez les témoins (p=0.003).</li> <li>- 3/7 patients ont bénéficié d'un ajustement de l'opothérapie (GH, Levothyrox, desmopressine) sans événement aigu de décompensation.</li> </ul>
<p>Bretault et al. Clinical review: bariatric Surgery Following Treatment for Craniopharyngioma: A Systematic Review and Individual-Level Data Meta-Analysis. <u>J Clin Endocrinol Metab.</u> 2013; 98(6):2239–2246 [264]</p>	<p>Étude unicentrique rétrospective observationnelle associée à une méta-analyse</p>	<p>N= 21 cas avec suivi minimum de 6 mois.</p> <p><u>Objectif</u> : Déterminer l'efficacité de la chirurgie bariatrique après obésité liée au traitement d'un CP.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tout type chirurgical confondu (n=5 AGA, n=6 SG, n=6 BP), perte de poids moyenne de - 15,1 kg à 1 an</li> <li>- Post BP, perte de poids moyenne de -33,7 kg à 1 an.</li> </ul>



## ROHHAD

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Lee et al. Rapid-Onset Obesity with Hypoventilation, Hypothalamic, Autonomic Dysregulation, and Neuroendocrine Tumors (ROHHADNET) Syndrome: A Systematic Review. <u>Biomed Res Int</u> . 2018;2018:1250721 [265]	Revue de la littérature	N= 46 études dont 158 patients inclus (36 cas individuels (dont 48 patients) et dix études restantes rapportaient des patients en groupe ou cohortes (soit 110 patients). Décrit la prévalence de l'ensemble des signes cliniques et sanguins du syndrome de ROHHAD et de ROHHADNET
Barclay et al. ROHHAD and Prader-Willi syndrome (PWS): clinical and genetic comparison. <u>Orphanet J Rare Dis</u> . 2018; 13(1):124 [266]	Revue de la littérature	Travail comparatif des différences cliniques entre le SPW et le syndrome de ROHHAD même si tous les deux présentent une obésité infantile, hypoventilation, dysfonction du SNA, déficits hormonaux. Descriptions des particularités cliniques différenciant les deux syndromes.
Giacomozzi et al. Anti-Hypothalamus and Anti-Pituitary Autoantibodies in ROHHAD Syndrome: Additional Evidence Supporting an Autoimmune Etiopathogenesis. <u>Horm Res Paediatr</u> . 2019; 92(2):124-132 [267]	Cas clinique	Découverte pour ce patient d'AC anti-hypothalamus et anti-pituitaire faisant évoquer une cause auto-immune à ce syndrome.
Barclay et al. Absence of mutations in HCRT, HCRTR1 and HCRTR2 in patients with ROHHAD. <u>Respir Physiol Neurobiol</u> . 2016; 221:59-63 [268]	Série de cas	Analyses génétiques de 16 patients ROHHAD dans l'hypothèse que la cause serait une absence d'hypocretine 1 dans le liquide céphalorachidien : absence de mutations des gènes HCRT, HCRTR1 et HCRTR2.

## Parties 4 et 5

### Objectifs principaux, professionnels impliqués

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Bernat et al. The place of obesity centres in the treatment of severe obesity. <u>Soins</u> . 2016; 61(811):26-27 [269]	Mise au point	Présente les objectifs et l'organisation des 37 Centres Spécialisés de l'Obésité depuis leur création en 2011, dans le Plan National pour l'obésité, afin de permettre une prise en charge personnalisée des personnes présentant une obésité sévère et complexe à tous les âges de la vie.
Welbourn et al. Commissioning guidance for weight assessment and management in adults and children with severe complex obesity. <u>Obes Rev</u> . 2017; 19(1):14-27 [270]	Revue de la littérature et recommandations	Argumentaire réalisé pour l'institut britannique National Institute for Health and Care Excellence (NICE) basée sur une revue de la littérature pour mettre en avant comment doivent être organisés les soins et le parcours de soin et ce qu'ils doivent contenir dans des unités spécialisées prenant en charge des obésités sévères et complexes des enfants et des adultes.
Basdevant et al. Organisation des soins. In Traité médecine et chirurgie de l'obésité. <u>Lavoisier Médecine</u>	Recommandations	Reprend les grandes lignes du rapport réalisé dans le cadre du plan Obésité, au ministère de la santé et de la Jeunesse, en décrivant les intervenants, les différents niveaux de recours, la

Sciences Publications. Paris, 2011 [19]		place des SSR, l'accès aux soins, les algorithmes de décision de prise en charge en fonction de la situation Clinique chez l'enfant et l'adulte.
Duis et al. A multidisciplinary approach to the clinical management of Prader-Willi syndrome. <u>Mol Genet Genomic Med.</u> 2019; 7(3):e514 [271]	Revue de la littérature et interviews de professionnels et parents	Tableau de synthèse reprenant les nécessités d'évaluations médicales, des points spécifiques de prise en charge, les professionnels médicaux référents, les analyses biologiques et radiologiques et les cibles thérapeutiques en fonction des âges dans le SPW.
Fox et al. Severe Obesity in the Pediatric Population: Current Concepts in Clinical Care. <u>Curr Obes Rep.</u> 2019; 8(3):201-209 [272]	Revue de la littérature	Description de l'évaluation clinique globale dans l'obésité sévère pédiatrique "commune". La prise en charge est globale, sur le long terme et repose sur une équipe multiprofessionnelle.
Schrander-Stumpel et al. Healthcare Transition in Persons With Intellectual Disabilities: General Issues, the Maastricht Model, and Prader-Willi Syndrome. <u>Am J Med Genet C Semin Med Genet.</u> 2007; 145C(3):241-7 [273]	Étude de cohorte	N = 74 adultes avec SPW. Identifier les besoins médicaux lors de la transition des personnes avec SPW. Cette période est caractérisée par une augmentation de l'obésité, du diabète, de l'HTA, des problèmes cardiaques, des troubles du sommeil, de l'ostéoporose et doit donc être abordée avec vigilance. Il est également conseillé d'anticiper les problèmes psychiatriques notamment chez les sujets disomiques. Met en avant l'intérêt de soins spécialisés, continus et coordonnés, individualisés et adaptés à l'âge. Exemple de prise en charge en transition avec une approche pluriprofessionnelle incluant le médecin spécialisé dans la DI et le généticien.

## Évaluation et prise en charge des troubles alimentaires

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Gatta-Cherifi. Dépistage des troubles du comportement alimentaire. "Les Obésités" Elsevier 978-2-294-76753-1. A paraître [20]	Livre	Revue de la sémiologie et des outils cliniques utilisés dans l'obésité associée à des TCA.
Ziegler et al. <i>Le Binge Eating Disorder en 2017 : de l'impulsivité à la compulsivité, les ouvertures du DSM-5.</i> <u>Médecine des maladies Métaboliques</u> . 2017; 11(3):237-245 [274]	Revue	Description des critères diagnostiques et de sévérité du BED et analyse des possibles liens avec les addictions.
Dykens et al. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. <u>Obesity (Silver Spring)</u> . 2007; 15(7):1816-26 [275]	Article méthodologique	Description du questionnaire à 13 items servant dans les essais cliniques pour le SPW et qui reprend les caractéristiques spécifiques de l'hyperphagie dans ce syndrome. Questionnaire testé chez 153 sujets de 4 à 51 ans.
Ginsberg et al. The obesity of patients with Laron Syndrome is not associated with excessive nutritional intake. <u>Obes Res Clin Pract</u> . 2009; 3(1):1-52 [205]	Série de cas	N = 9 adultes ayant un syndrome de Laron. Exploration par recueil alimentaire, DEXA et DER. L'IMC des adultes se situe entre 25 et 35 kg/m <sup>2</sup> . Il ne s'agit donc pas d'obésité sévère. La masse grasse est en revanche augmentée et la DER rapportée à la masse maigre est normale, il n'existe pas d'hyperphagie et la répartition en macronutriments est normale.
Welham et al. Are Angelman and Prader-Willi syndromes more similar than we thought? Food-related behavior problems in Angelman, Cornelia de Lange, fragile X, Prader-Willi and 1p36 deletion syndromes. <u>Am J Med Genet A</u> . 2015; 167A(3):572-8 [230]	Étude de cohorte	N = 152 sujets avec syndromes neuro-développementaux génétiques ; SPW (n=37), syndrome d'Angelman (N = 35), délétion 1p36 (N = 20), Cornelia de Lange (N = 32), et X fragile (N = 28). Évaluation des troubles du comportement alimentaire. Utilisation du Food Related Problems Questionnaire : questionnaire développé pour le SPW en 16 questions divisées en 3 sous catégories : altération de la satiété (entre 0 et 30), préoccupation pour la nourriture (0-18) et éléments de comportement négatifs (0-48) incluant vol et stockage de nourriture, consommation de produits non comestibles et comportements inadaptés. Les patients avec SPW présentent le plus haut niveau de troubles en lien avec la nourriture, et ce dans tous les domaines : satiété, préoccupation pour la nourriture, vol et stockage et comportements inadaptés. Certains patients avec syndrome d'Angelman semblent en revanche particulièrement concernés par le vol et le stockage de nourriture et la consommation de produits non comestibles (55 à 70 % de ces patients ont un score au-dessus de la médiane du groupe SPW). Pour le X-Fra et 1p36, seule la dimension comportements inappropriés semble augmentée (médiane proche de celle du SPW). Enfin, dans le syndrome de Cornelia de Lange, peu de sujets présentent des TCA et moins de 10 % des défauts de satiété ou une préoccupation pour la nourriture.
Sherafat-Kazemzadeh et al. Hyperphagia among	Étude	N = 13 enfants d'âge moyen (10,3 ans) avec BBS et 23 sujets témoins.

patients with Bardet-Biedl syndrome. <u>Pediatr Obes.</u> 2013; 8(5):e64-7 [60]	rétrospective	Comparaison des scores d'hyperphagie mesurés avec le questionnaire d'hyperphagie de Dyckens rempli par l'entourage. L'entourage décrit une hyperphagie précoce dès l'âge de 2 ans. Des scores élevés sont comparables à ceux décrits pour des patients SPW. En analysant les sous-scores, c'est la dimension « recherche active de nourriture » qui est la plus prégnante, davantage que la préoccupation ou le temps passé à penser à la nourriture. Les auteurs donnent leur impression clinique à savoir que les sujets avec BBS ne montrent pas de détresse ou de comportements dysfonctionnels en lien avec la nourriture mais sont hyperphagiques lorsque l'accès à la nourriture est libre.
Grace et al. Energy metabolism in Bardet-Biedl syndrome. <u>Int J Obes Relat Metab Disord.</u> 2003; 27(11):1319-24 [57]	Étude cas-témoins	N = 20 sujets BBS en surpoids ou obèses et 20 témoins appariés sur âge, sexe et IMC. La DER mesurée par calorimétrie est comparable, le recueil alimentaire sur 7 jours est identique, la mesure de l'activité physique par accéléromètre est en revanche diminuée.
Gray et al. Hyperphagia, Severe Obesity, Impaired Cognitive Function, and Hyperactivity Associated With Functional Loss of One Copy of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene. <u>Diabetes.</u> 2006; 55(12):3366-71 [121]	Étude de cas	Fillette de 8 ans avec inversion chromosomique de novo, 46, XX, inv (11) (p13p15.3), région englobant le gène BDNF. Les apports ad libitum étaient augmentés comparativement à des sujets témoins. L'intérêt de cette étude est que les auteurs montrent les apports moyens caloriques en kJ/ kg de masse maigre dans une expérience de prise alimentaire ad libitum, entre plusieurs types d'obésité génétique : déficit en leptine : 250 kJ/kg MM ; TrKb 230 kJ/kg MM; BDNF et MC4 homozygotes 170 kJ/kg MM, MC4R hétérozygotes 125 kJ/kg MM, contrôles 50 kJ/kg MM.
Limoge et al. Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and increased risk of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome. <u>Hum Mol Genet.</u> 2015; 24(23):6603-13 [170]	Étude de cohorte mécanistique	N = 14 patients avec syndrome de Cohen. 66,7 % avaient un IMC normal. Toutefois, tous avaient un tour de taille augmenté relatif à leur taille. 5 avaient un TT dans les critères du syndrome métabolique, 4/8 patients avaient une HTA, 9/13 un HDL bas. 50 % avaient une intolérance au glucose sur l'HGPO. Pas d'hyperphagie. Les cellules pré adipocytaires déficientes en VPS13B présentaient une capacité de différenciation en cellule de stockage augmentée. La réponse à l'insuline était augmentée à des stades précoces de différenciation de ces pré adipocytes. Mais une insulino-résistance était retrouvée dans les cellules déjà différenciées.
Wang et al. Eating behaviors in obese children with pseudohypoparathyroidism type 1a: a cross-sectional study. <u>Int J Ped Endocrinol.</u> 2014; 2014(1):21 [70]	Étude cas-témoins	N = 10 PHP1a et 9 témoins avec obésité (enfants) Pas de différence dans les scores d'hyperphagie et de comportement, conduite, sévérité entre les PHP1a et les témoins. Intérêt pour la nourriture avant 2 ans semble augmenté chez les PHP1a.
Alaimo et al. Individuals with Smith-Magenis syndrome display profound neurodevelopmental behavioral deficiencies and exhibit food-related behaviors equivalent to Prader-Willi syndrome. <u>Res Dev Dis.</u> 2015; 47:27-38 [180]	Étude rétrospective	N = 100 sujets avec un syndrome Smith-Magenis, âge moyen 13,5 ans (de 1,5 à 51 ans), 63% avaient un surpoids ou une obésité, N = 23 SPW et N = 12 avec déficience intellectuelle. Évaluation du comportement alimentaire par le Food Related Problems Questionnaire. Début de l'obésité vers l'âge de 5 ans (école primaire) Les TCA sont significatifs dès l'âge de 12 ans.

		Par rapport à des sujets avec déficience intellectuelle, les patients SMS ont plus de TCA. Similarités comportementales vis-à-vis de l'alimentation avec le SPW : préoccupation pour la nourriture, absence de satiété, comportement négatif vis-à-vis de la nourriture. Les auteurs proposent de calquer la prise en charge des TCA du SPW au SMS.
Butler et al. Single Gene and Syndromic Causes of Obesity: Illustrative Examples. <i>Prog Mol Biol Transl Sci.</i> 2016; 140:1-45 [26]	Chapitre de livre	Décrit le chevauchement entre obésités monogéniques et syndromiques Etude récente de l'IMC de 718 enfants avec X fra : 31 % d'obèses versus 18 % chez des enfants contrôles
Bassett et al. Two patients with chromosome 22q11.2 deletion presenting with childhood obesity and hyperphagia. <i>Eur J of Medical Genetics.</i> 2016; 59(8):401-3 [276]	Étude de cas	Description de 2 enfants de 11 et 5 ans ayant depuis l'âge de 2-3 ans un comportement de recherche de nourriture et ayant développé une obésité. Il existe aussi un comportement compulsif pour la nourriture comme ceux décrits dans les troubles du spectre autistique.
Ho et al. Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. <i>Neuropsychiatr Dis Treat.</i> 2010; 6:107-18 [277]	Revue de la littérature et recommandations	Description du SPW comme un trouble complexe du neuro-développement dans ses différentes dimensions : intérêt prégnant pour la nourriture, grattage, difficultés avec les changements, crise de colères, comportement obsessionnel, compulsive, fluctuations de l'humeur. Les personnes avec SPW ont une déficience intellectuelle de limite à modérée. Cette pathologie complexe nécessite une prise en charge multiprofessionnelle que la revue décrit.
Maillard et al. 16p11.2 Locus modulates response to satiety before the onset of obesity. <i>Int J Obes (Lond).</i> 2016; 40(5):870-6 [109]	Étude de cohorte	N = 112 enfants et 53 adultes avec délétion or duplication de 16p11.2 et des témoins intrafamiliaux. Utilisation de questionnaires de comportement alimentaire : CEBQ pour les enfants, Eating Disorder Inventory-2 et DEBQ pour les adultes. Il existe une altération des signaux de satiété chez les enfants avant le début de l'obésité, les adultes ont un CA comparable à leurs témoins de même corpulence, sans hyperphagie boulimique.
Gill et al. Eating in the absence of hunger but not loss of control behaviors are associated with 16p11.2 deletions. <i>Obesity (Silver Spring).</i> 2014; 22(12):2625-31 [108]	Étude de cohorte	N = 93 porteurs d'un CNV 16p11.2 d'âge moyen 9 ans (64 avec délétions et 29 avec duplications) et leur famille. Deux questionnaires portant sur le comportement de manger sans faim et sur la perte de contrôle sont utilisés. La del 16p11.2 est associée à une augmentation de la consommation de nourriture en l'absence de faim, en lien avec les stimuli externe et l'ennui mais pas avec la fatigue, l'anxiété ou les affects négatifs. En revanche aucune perte de contrôle n'est observée.
Perez et al. Glucose Homeostasis and Energy Balance in Children With Pseudohypoparathyroidism. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2018; 103(11):4265-4274 [65]	Étude de cohorte	N = 19 enfants PHP1 dont 16 PHP1a et 3 PHP1b. N = 15 enfants témoins. Évaluation DER, activité physique, prise alimentaire, préférence pour le sucre et évaluation du métabolisme glucidique. Diminution de la DER par rapport aux sujets témoins.
Kleinendorst et al. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2020; 182(1):47-56 [137]	Revue de cas	88 sujets publiés au niveau international avec variant homozygote de LEPR sont repris sur le plan phénotypique. 96 % sont décrits comme hyperphagiques, tous ont une obésité précoce dont la plupart avant 6 ans, 34 % ont au moins un déficit hypophysaire, en majorité un hypogonadisme hypogonadotrope.

Valette et al. Association between melanocortin-4 receptor mutations and eating behaviors in obese patients: a case-control study. <u>Int J Obes (Lond)</u> . 2014; 38(6):883-5 [278]	Étude cas-témoins	N = 19 adultes avec variant MC4R fonctionnel et 38 sujets témoins appariés sur sexe, âge et IMC. Une enquête diététique et des questionnaires de comportement alimentaire (TFEQ et BES) sont réalisés. Les porteurs d'une mutation MC4R rapportent des apports en carbohydrates augmentés sans anomalie du comportement alimentaire en particulier, pas de perte de contrôle.
Valette et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. <u>Int J of Obes (Lond)</u> . 2013; 37(8):1027-35 [146]	Revue systématique de la littérature	Analyse des études portant sur comportements alimentaires des porteurs de variants MC4R. De nombreux aspects du comportement alimentaire sont analysés au vue des résultats des différentes études : hyperphagie prandiale, grignotages, hyperphagie boulimique, sensation de satiété, facteurs motivationnels, apport en énergie et en macro / micronutriments.
Bonnefond et al. Eating Behavior, Low-Frequency Functional Mutations in the Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Gene, and Outcomes of Bariatric Operations: A 6-Year Prospective Study. <u>Diabetes Care</u> . 2016; 39(8):1384-92 [279]	Etude de cohorte	872 sujets opérés d'une chirurgie bariatrique sont screenés pour les variants MC4R. Certains variants sont associés à une augmentation de l'hyperphagie boulimiques et de perte de contrôle.

### Chirurgie bariatrique

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Kristensson et al. Long-term effects of bariatric surgery in patients with obesity and chromosome 16 p11.2 microdeletion. <u>Surg Obes Relat Dis</u> . 2017; 13(8):1321-1325. [280]	Étude de cohorte	N = 9 patients avec microdélétion ont été étudiés sur 1843 participants à la SOS study durant 10 ans. Le taux de suivi était de 86 %. Les patients avec deletion avaient un IMC supérieur aux autres. A 1 an, le % de perte d'excès d'IMC était de 71,9 % chez les patients avec deletion (vs 62,2 % chez les non atteints). A 10 ans ce % était de 25,5 vs 41,5 % soit un plus grand regain de poids chez les porteurs de deletion.
Vos et al. Bariatric Surgery for Monogenic Non-syndromic and Syndromic Obesity Disorders. <u>Curr Diab Rep</u> . 2020; 20(9):44 [281]	Revue de la littérature	Concerne la chirurgie bariatrique chez les personnes avec obésité génétique (obésités monogéniques et syndromiques). Conclusion : pour les obésités syndromiques mais aussi pour les obésités monogéniques, pas d'argument fort pour proposer la chirurgie bariatrique comme traitement de l'obésité sévère. Nécessité d'une évaluation multidisciplinaire spécialisée.
Gibbons et al. Bariatric surgery and intellectual disability: Furthering evidence-based practice. <u>Disabil Health J</u> . 2017; 10(1):3-10 [282]	Revue de la littérature	N = 16 études comportant 49 patients avec déficience intellectuelle (DI) opérés de 9 techniques différentes (principalement la diversion bilio pancréatique (DBP) et le bypass gastrique) dont 6 études avec un suivi ≥ 2 ans. La chirurgie bariatrique peut être efficace chez les patients avec DI mais pas de consensus sur la technique et peu d'études à long terme.
Huvenne et al. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. <u>Obesity Facts</u> . 2016; 9(3):158-73 [283]	Revue de la littérature	Concerne les traitements dont la chirurgie bariatrique pour les obésités monogéniques et syndromiques. Conclusion : suivi court, résultats variables en termes de perte de poids et de complications.

Liu et al. Bariatric surgery for Prader-Willi syndrome was ineffective in producing sustainable weight loss: Long term results for up to 10 years. <u>Pediatr Obes.</u> 2020; 15(1):e12575 [284]	Série de cas	N = 5 patients chinois avec SPW (âge moyen 19.2 ± 3.0 min-max : [15-21] ans, IMC moyen 47,3 ± 6,9 min-max : [38,4-57,4] kg/m <sup>2</sup> ) ont été opérés par sleeve gastrectomie (N = 2), bypass en oméga (N = 2), bypass en Y (N = 1). À 10 ans de suivi, la perte de poids était nulle et aucune comorbidité associée n'était améliorée.
Alqahtani et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study. <u>Surg Obes Relat Dis.</u> 2016; 12(1):100-10 [285]	Étude de cohorte retrospective (SPW)	N = 24 enfants et adolescents avec SPW (âge moyen 10,7 ans, IMC moyen 46,2 kg/m <sup>2</sup> , 67 % avec au moins 3 comorbidités), ont eu une sleeve gastrectomie (SG) en Arabie Saoudite avec une perte de poids de 14,7 % à 1 an (N = 22) et 10,7 % (N = 7) à 5 ans sans aucune complication associée. Les résultats étaient identiques au groupe contrôle de l'étude (appariés sur IMC, sexe, âge), mais moins bons que la perte de poids observée habituellement après SG dans l'obésité commune.
Scheimann et al. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. <u>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</u> 2008; 46(1):80-3 [286]	Revue de la littérature (SPW)	N = 60 patients avec SPW (âge moyen 19,7 ± 6,4 ans, IMC moyen 51,6 ± 10,1 kg/m <sup>2</sup> , 31 % diabétiques et 15,7 % insuffisance cardiaque ou respiratoire) ont eu diverses chirurgies bariatriques aux USA avant 2008 (essentiellement diversion bilio pancréatique, bypass gastrique, mais aussi gastroplastie verticale calibrée, anneau gastrique, ballon intragastrique). Les résultats étaient moins bons comparés aux patients avec obésité commune : perte de poids moyenne de 2,4 % à 5 ans. Parallèlement, le taux de complications incluant décès, embolie pulmonaire, infections de parois et perforation gastrique était plus élevé concernant chaque type de chirurgie par rapport aux patients avec obésité commune opérés.
Boscolo et al. Beneficial Outcomes of Sleeve Gastrectomy in a Morbidly Obese Patient With Bardet-Biedl Syndrome. <u>J Endocr Soc.</u> 2017; 1(4):317-322 [287]	Étude de cas	N = 1 femme de 37 ans avec BBS (IMC 40 kg/m <sup>2</sup> , diabète de type 2, HTA, NAFLD) opérée par SG en Belgique, perte de 32 % à 3 ans sans complication rapportée.
Mujahid et al. Adjustable gastric banding and sleeve gastrectomy in Bardet-Biedl syndrome. <u>Obes Surg.</u> 2014; 24(10):1746-8 [288]	Étude de cas	N = 2 patients avec BBS opérés en Angleterre : 1 homme de 35 ans (IMC 53 kg/m <sup>2</sup> , diabète de type 2 depuis 10 ans) a eu un AG avec une reprise de poids (perte de 9 % à 26 mois) et un résultat décevant sur le diabète à 26 mois ; 1 femme de 33 ans (IMC 50,5 kg/m <sup>2</sup> ) a été opérée par SG, avec une perte de 24 % à 1 an. Il n'y a pas eu de complication rapportée.
Daskalakis et al. Roux-en-Y gastric bypass in an adolescent patient with Bardet-Biedl syndrome, a monogenic obesity disorder. <u>Obes Surg.</u> 2010; 20(1):121-5 [289]	Étude de cas	1 homme de 16 ans avec BBS (IMC 52,3 kg/m <sup>2</sup> , HTA) opéré d'un RYGBP en Allemagne avec un bon résultat à 3,5 ans de suivi : perte de 33 % et amélioration de l'HTA et de la mobilité sans complication rapportée.
Ferrario et al. Bariatric surgery in an obese patient with Albright hereditary osteodystrophy: a case report. <u>J Med Case Rep.</u> 2013; [290]	Étude de cas	1 femme de 26 ans (IMC 49,5 kg/m <sup>2</sup> ) atteinte d'ostéodystrophie d'Albright opérée d'un RYGBP en Suisse avec un bon résultat à 3 ans (perte de 45 kg) sans complication rapportée sous réserve d'un suivi clinique et biologique rapproché.
Poitou et al. Long-term outcome of bariatric surgery in patients with bi-allelic mutations in the POMC, LEPR and MC4R gene. <u>Surg Obes Relat Dis.</u> 2021 (sous presse) [291]	Étude de cohorte retrospective	N = 8 patients français et allemands avec mutation homozygote ou hétérozygote composite de POMC (N = 2), leptine R (N = 5), MC4R (N = 1). Dans ce groupe de patients atteints d'obésité monogénique, la chirurgie bariatrique initiale a été réalisée à un âge médian de 19 ans (intervalle interquartile (IQR) : 16 - 23,8 ans). La chirurgie bariatrique a entraîné une réduction

		médiane maximale du poids corporel de - 21,5 kg un pourcentage médian de perte d'excès de poids : -47,5 %EWL. Cette réduction de poids a été suivie d'une reprise de poids médiane de 24,1 kg, conduisant à un changement de poids final de -24,2 % EWL après une durée maximale de 19 ans post-chirurgie. Chez un patient, la chirurgie bariatrique s'est accompagnée de complications importantes telles que des carences en vitamines et le développement d'une hernie.
Cooiman et al. Genetic Obesity and Bariatric Surgery Outcome in 1014 Patients with Morbid Obesity. <u>Obes Surg.</u> 2020; 30(2):470-477 [292]	Étude de cohorte rétrospective	N = 1 014 patients Hollandais avec obésité monogénique (tous hétérozygotes) précoce (avant 10 ans), IMC > 50 kg/m <sup>2</sup> et indication pour une chirurgie bariatrique de révision ont été inclus pour une analyse génétique sur 52 gènes. 30 patients (3 %) avaient des mutations hétérozygotes de MC4R (N = 11), POMC (N = 12), PCSK1 (N = 5), SIM1 (N = 1). Les résultats sont donnés à 2 ans de suivi. Pas de différence sur la perte de poids à 2 ans chez ceux opérés par rapport aux patients non mutés, mais moins bons résultats chez les patients MC4R opérés par sleeve gastrectomie (N = 3) par rapport à ceux opérés par bypass gastrique.
Li et al. Monogenic Obesity Mutations Lead to Less Weight Loss After Bariatric Surgery: a 6-Year Follow-Up Study. <u>Obes Surg.</u> 2019; 29(4):1169-1173 [293]	Étude de cohorte prospective	N = 131 patients de 15 à 55 ans avec obésité monogénique (tous hétérozygotes), un IMC > 28 kg/m <sup>2</sup> et qui ont été opérés par SG de mars 2011 à Juin 2017 à Shanghai ont eu une analyse génétique (LEP, LEPR, MC3R, MC4R, PCSK1, SIM1, POMC). 11 adultes avaient au moins 1 mutation (8,4 %) et leur perte de poids à la fois à court (6 mois) et long terme (6 ans) étaient inférieures aux sujets sans mutation après ajustement sur âge, sexe et IMC préopératoire. Première étude montrant que plusieurs mutations génétiques peuvent affecter la perte de poids postopératoire notamment les mutations de SIM1, PCSK1, ou MC3R.
Bonnefond et al. Eating Behavior, Low-Frequency Functional Mutations in the Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Gene, and Outcomes of Bariatric Operations: A 6-Year Prospective Study. <u>Diabetes Care.</u> 2016; 39(8):1384-92 [279]	Étude de cohorte prospective	N = 872 patients Suisses opérés de chirurgie bariatrique variable (anneau gastrique et différents types de bypass gastrique) ont été suivis au moins 6 ans et ont eu une analyse génétique en postopératoire. 47 patients avec perte de fonction et 17 avec gain de fonction ont été dépistés. La présence d'un variant spécifique à l'état hétérozygote de MC4R était associée à un risque élevé de binge eating disorder (BED) en préopératoire (indépendamment de l'âge du sexe et de l'IMC) et à plus de réinterventions et de complications postopératoires à 6 ans postopératoires (indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC et du type d'interventions). De plus, le sexe masculin, l'IMC, la présence de BED et une mutation MC4R étaient des prédicteurs indépendants du taux de réintervention. La perte de poids ne semblait pas affectée chez les patients avec mutation MC4R même à 6 ans postopératoire.
Moore et al. Long-term weight-loss in gastric bypass patients carrying melanocortin 4 receptor variants. <u>Plos One.</u> 2014; 9(4):e93629 [294]	Étude de cohorte prospective	N = 1 433 sujets obèses américains qui ont eu un RYGB dont 15 avaient un variant de MC4R (hétérozygote). Les pertes de poids moyennes avec un recul moyen de 35 mois étaient similaires à celles des sujets non mutés et appariés sur l'âge, le sexe, l'IMC préopératoire et le statut diabétique. La conclusion est qu'en l'absence d'un déficit complet de MC4R, la chirurgie surmonte les effets de la génétique grâce à une prise en charge clinique adaptée.



Valette et al. Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery. <u>Plos One</u> . 2012; 7(11):e48221 [295]	Étude de cohorte rétrospective	N = 648 patients de l'hôpital Pitié-Salpêtrière ont été génotypés sur le gène MC4R et 4 groupes de mutations et polymorphismes ont été caractérisés : MC4R single nucleotide polymorphisms Val103Ile (V103L) et Ile251Leu (I251L), MC4R variant rs17782313 (downstream of MC4R) et MC4R SNP A-178C sur le promoteur. Il existait 48 patients avec mutations toutes hétérozygotes sauf 3. Chaque patient a été apparié avec 2 patients témoins sans mutation sur l'âge, le sexe, le poids préopératoire et le type de chirurgie (bypass gastrique en Y et anneau gastrique ajustable). La perte de poids était la même à 3, 6 et 12 mois post-opératoires entre les cas et les témoins, quelle que soit la mutation. C'est la première étude montrant que les polymorphismes et les mutations de MC4R n'affectent pas la perte de poids à 1 an, donc à court terme.
Nunziata et al. Functional and Phenotypic Characteristics of Human Leptin Receptor Mutations. <u>J Endocr Soc</u> . 2019; 3(1):27-41 [296]	Revue de la littérature	Concerne les patients avec mutation du LEPR. 57 cas identifiés avec 38 mutations homozygotes ou hétérozygotes composites différentes du récepteur de la leptine. Six patients ont été opérés (AG, RYGB, SG, AG, GVC) avec une reprise de poids chez 4 patients avec des données de suivis long terme.

### Évaluation et prise en charge de la sédentarité et de l'activité physique (AP)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Bellicha et al. Physical activity in patients with Prader-Willi syndrome - A systematic review of observational and interventional studies. <u>J Clin Med</u> . 2021; 10:25-28 [297]	Revue systématique de la littérature	N = 25 études originales incluses. <u>Objectifs</u> : 1) décrire l'AP et la sédentarité habituelles chez des enfants et adultes avec SPW, 2) synthétiser l'efficacité d'interventions d'AP chez ces patients et décrire les processus de mise en place des interventions. <u>Résultats</u> : - Le volume d'AP est inférieur chez les patients avec SPW, comparativement à des sujets témoins de poids normal ou avec une obésité non-syndromique. - Chez les enfants avec SPW majoritairement traité par GH, l'AP habituelle est associée positivement à la masse maigre et à la densité minérale osseuse chez les enfants avec SPW, et les interventions d'AP augmentent ces deux paramètres. - Les interventions d'AP améliorent la capacité physique (force musculaire, capacité à la marche, coordination), même en l'absence d'effet significatif sur le poids et la masse maigre.
Alsaif et al. Energy Metabolism Profile in Individuals with Prader-Willi Syndrome and Implications for Clinical Management: A Systematic Review. <u>Adv Nutr Bethesda Md</u> . 2017; 8(6):905-15 [298]	Revue systématique de la littérature	N = 4 études originales incluses. <u>Objectif</u> : comparer la dépense énergétique liée à l'AP chez des patients avec SPW et des témoins de poids normal ou des témoins de même corpulence. <u>Résultats</u> : La dépense énergétique liée à l'AP est inférieure chez les patients avec SPW, ce qui s'explique en partie, mais pas entièrement, par une moindre pratique d'AP.

<p>Bellicha et al. Increasing physical activity in adult women with Prader-Willi syndrome: A transferability study. <i>J Appl Res Intellect Disabil.</i> 2020; 33(2):258–67 [299]</p>	<p>Étude de cohorte</p>	<p>N = 10 patients avec SPW et 20 témoins.  <u>Objectifs</u> : 1) comparer l'AP mesurée par accélérométrie entre des femmes avec SPW et un groupe témoin de femmes présentant une obésité non-syndromique appariées sur le l'âge et l'adiposité ; 2) chez les femmes présentant un SPW, évaluer l'efficacité et la transférabilité d'un programme d'AP adaptée.  <u>Intervention</u> : Programme d'AP adaptée de 16 semaines, avec 2 séances par semaines individualisées, supervisées par des enseignants en APA formés, et réalisées sur le lieu de résidence, comprenant des exercices d'endurance et de renforcement musculaire.  <u>Résultats</u> :  - Les femmes avec SPW pratiquent moins d'AP et consacrent plus de temps aux occupations sédentaires, notamment en sessions prolongées et ininterrompues (≥ 30 min d'affilée). Seules 20 % des femmes avec SPW atteignent le niveau minimal d'AP recommandé.  - La participation aux séances d'AP atteignait 100 %. Les patientes et leur entourage se sont déclarées très satisfaites du programme.  - Après le programme d'AP, une augmentation significative de la durée d'AP quotidienne totale et de la capacité physique (distance de marche) était observée, même en l'absence d'effet significatif sur le poids et la composition corporelle.  - Le contenu des séances a parfois dû être adapté en raison de la fatigue des patientes, de leur humeur ou de leur manque de motivation. La formation préalable des enseignants en APA était considérée comme essentielle à la réussite du programme.</p>
<p>Grace et al. Energy metabolism in Bardet-Biedl syndrome. <i>Int J Obes Relat Metab Disord.</i> 2003; 27(11):1319-24 [57]</p>	<p>Étude cas-témoins</p>	<p>N = 20 sujets avec syndrome de Bardet-Biedl et 20 témoins.  <u>Objectif</u> : Comparer l'AP mesurée par accélérométrie entre des adultes présentant un syndrome de Bardet-Biedl et des témoins appariés sur le sexe, l'âge et l'IMC.  <u>Résultats</u> : Les sujets avec syndrome de Bardet-Biedl pratiquent moins d'AP que les sujets témoins.</p>
<p>Harz et al. Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2003; 88(11):5227–31J [243]</p>	<p>Étude cas-témoins</p>	<p>N = 19 sujets avec craniopharyngiome et 26 témoins.  <u>Objectif</u> : Comparer l'AP mesurée par accélérométrie entre des enfants (7-16 ans) présentant un craniopharyngiome et des témoins appariés sur l'âge et l'IMC.  <u>Résultats</u> : Les enfants avec craniopharyngiome pratiquent moins d'AP que des enfants avec obésité non-syndromique, à la fois pendant les loisirs pendant les heures d'école.</p>
<p>HAS 2018. Guide de promotion, consultation et prescription médicale d'activité physique et sportive pour la santé chez les adultes [300]</p>	<p>Recommandations</p>	<p>Recommandations relatives à la promotion, la consultation et la prescription médicale d'activité physique et sportive pour la santé.</p>
<p>INSERM, 2019 [301] (Chap. 8 : « Obésité et diabète de type 2 »)</p>	<p>Expertise collective</p>	<p><u>Objectif</u> : Synthétiser les bénéfices de l'AP.  <u>Bénéfices de l'AP</u> : Perte modérée de poids et de masse grasse, diminution de la masse grasse viscérale, diminution de la perte de masse maigre lors d'une perte de poids, maintien du poids</p>

		après perte de poids initiale, prévention des comorbidités (diabète de type 2 en particulier), diminution de la mortalité toute-cause.
Jensen et al. AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. <u>Circulation</u> . 2014; 129 (25 Suppl 2):S102-38 [302]	Recommandations	<p><u>Objectif</u> : Établir des recommandations pour la prise en charge des adultes en situation de surpoids et d'obésité.</p> <p><u>Recommandations concernant l'activité physique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conseiller aux personnes en surpoids/obèses qui pourraient bénéficier d'une perte de poids de participer à des programmes intensifs de modifications du mode de vie d'une durée ≥ 6 mois comprenant des conseils pour réduire l'apport calorique et augmenter le niveau d'AP (niveau de preuve élevé).</li> <li>- Pour favoriser le maintien du poids, prescrire un programme de maintien du poids comprenant des contacts réguliers avec un professionnel de santé formé qui encouragera les personnes à augmenter leur niveau d'AP (200-300 min/semaine), à se peser régulièrement et à réduire leur apport calorique (niveau de preuve élevé).</li> </ul>
Lee et al. Beneficial effect of interventional exercise on autistic Fragile X syndrome. <u>J Phys Ther Sci</u> . 2017; 29(4):760–2J [303]	Revue de la littérature	<p>N = 2 études originales incluses.</p> <p><u>Objectif</u> : Évaluer l'efficacité de programmes d'AP chez des patients présent un syndrome Fragile-X.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deux études menées auprès d'enfants présentant un trouble du spectre autistique ont montré que la pratique d'AP peut améliorer à court terme le comportement et à moyen terme la fonction cognitive.</li> <li>- Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant un syndrome Fragile-X.</li> </ul>
McAlistair et al. The relationship between metabolic syndrome, cytokines and physical activity in obese youth with and without Prader-Willi syndrome. <u>J Pediatr Endocrinol Metab</u> . 2018; 31(8):837–45 [304]	Étude cas-témoins	<p>N = 21 enfants avec SPW et 34 témoins</p> <p><u>Objectif</u> : Comparer l'AP mesurée par accélérométrie entre des enfants (8-15 ans) avec SPW et un groupe témoin d'enfants du même âge avec une obésité non-syndromique.</p> <p><u>Résultats</u> : Les enfants avec SPW pratiquent moins d'AP d'intensité modérée que les sujets témoins et seuls 5 % d'entre eux atteignent le niveau minimal d'AP recommandé.</p>
Morales et al. Physical exercise and Prader-Willi syndrome: A systematic review. <u>Clin Endocrinol (Oxf)</u> . 2019; 90(5):649-661 [305]	Revue systématique de la littérature	<p>N = 12 études originales incluses</p> <p><u>Objectif</u> : Évaluer l'efficacité de programmes d'AP chez des enfants et des adultes avec SPW.</p> <p><u>Interventions</u> : Programmes d'AP comprenant des exercices d'endurance, de renforcement musculaire ou une combinaison des deux, seuls ou associés à une intervention nutritionnelle.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les programmes d'AP peuvent être pratiqués avec sécurité par les patients avec SPW, les études n'ayant pas déclaré d'effets secondaires négatifs liés à l'exercice.</li> <li>- Les programmes d'AP améliorent de façon systématique la condition physique (capacité cardiorespiratoire, force musculaire) et améliorent parfois (2/5 études) l'AP quotidienne.</li> <li>- L'effet des programmes d'AP sur le poids et la composition corporelle varie selon les études,</li> </ul>

		<p>certaines montrant une perte de poids et de masse grasse et d'autres ne montrant pas d'effet significatif.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les programmes d'AP pourraient améliorer le profil métabolique (équilibre glycémique, profil lipidique, marqueurs de l'inflammation).</li> <li>- L'effet propre de l'AP sur le poids et le profil métabolique est difficile à déterminer car certaines études comprenant une intervention nutritionnelle.</li> </ul>
Physical Activity Guidelines Advisory Committee (PAGAC), 2018 [306]	Rapport d'experts	<p><b>Objectif</b> : Synthétiser les relations entre l'AP et le risque de comorbidités, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie chez les sujets présentant une déficience intellectuelle.</p> <p><b>Bénéfices de l'AP</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'AP peut améliorer de façon modeste le comportement (agressivité, hyperactivité...) mais le niveau de preuve est jugé insuffisant pour déterminer ses bénéfices sur développement des comorbidités.</li> <li>- L'AP améliore la capacité fonctionnelle (marche, équilibre) chez les enfants et adultes avec déficience intellectuelle (niveau de preuve limité)</li> <li>- L'AP est associée à une meilleure qualité de vie mais le niveau de preuve est jugé insuffisant pour déterminer ses bénéfices sur la qualité de vie.</li> </ul>
Rubin et al. Effectiveness of a Parent-led Physical Activity Intervention in Youth with Obesity. <i>Med Sci Sports Exerc.</i> 2019; 51(4):805–13 [307]	Étude de cohorte	<p>N = 45 enfants (8-16 ans) avec SPW et 66 enfants témoins avec obésité non syndromique</p> <p><b>Objectifs</b> : Évaluer l'efficacité d'un programme d'AP réalisé au domicile chez des enfants présentant un SPW ou une obésité non-syndromique.</p> <p><b>Intervention</b> : Programme d'AP de 24 semaines, avec 4 séances par semaine, supervisées par les parents, comprenant un échauffement, des exercices de renforcement musculaire, des jeux extérieurs et des jeux vidéos interactifs.</p> <p><b>Résultats</b> : La participation aux séances d'AP atteignait 87 %. Après le programme d'AP, une augmentation de la force musculaire et de la coordination était observée, mais l'AP quotidienne était inchangée.</p>
Rubin et al. An evaluation of the implementation of a parent-led, games-based physical activity intervention: the Active Play at Home quasi-randomized trial. <i>Health Educ Res.</i> 2019; 34(1):98–112 [308]	Étude méthodologique	<p><b>Objectifs</b> : Décrire la mise en place du programme d'AP présenté ci-dessus [307].</p> <p><b>Résultats</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 68 % des enfants avec SPW ont participé à plus de 70 % des séances programmées d'AP. Le contenu des séances était modifié plus fréquemment chez les enfants avec SPW.</li> <li>- Le niveau de plaisir perçu était identique chez les patients avec SPW bien que les séances d'AP aient été perçues comme plus difficiles.</li> <li>- Les principales difficultés concernaient les problèmes d'emploi du temps et le manque de motivation des enfants avec SPW. Les facteurs facilitant étaient les ressources mises à disposition (guide pour les séances, matériel), la mise en place d'une routine quotidienne, la variété des AP proposées et le soutien social.</li> </ul>
Shields et al. Is strength training feasible for young	Étude contrôlée	N = 16 patients avec SPW (8 dans le groupe exercice, 8 témoins).

<p>people with Prader-Willi syndrome? A phase I randomised controlled trial. <u>Physiotherapy</u>. 2020; 106:136–44 [309]</p>	<p>randomisée</p>	<p><u>Objectif</u> : Évaluer la faisabilité d'un programme de renforcement musculaire chez des patients (13-39 ans) avec SPW.  <u>Intervention</u> : Programme d'entraînement de 16 semaines, avec 2 séances par semaine, supervisées par un kinésithérapeute, comprenant des exercices habituels de musculation.  <u>Résultats</u> :  - La participation aux séances atteignait 92 %, ce qui montre la faisabilité de ce type d'entraînement.  - Aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté.  - Après le programme d'AP, une augmentation de la force musculaire était observée. Bien que non significative, cette augmentation suggère l'efficacité de ce type d'entraînement chez ces patients.</p>
<p>Shields et al. Physiotherapists perceived developing positive rapport facilitates participation in exercise among people with Prader-Willi Syndrome: a qualitative study. <u>Disabil Rehabil</u>. 2019; 1–6 [310]</p>	<p>Étude qualitative</p>	<p>N = 15 kinésithérapeutes (dont 13 femmes).  <u>Objectif</u> : Explorer lors d'entretiens individuels l'expérience vécue par les kinésithérapeutes encadrant les séances de renforcement musculaire auprès de patients avec SPW (étude ci-dessus [309]) .  <u>Résultats</u> :  - La capacité à établir une relation positive avec les patients était jugée comme essentielle pour favoriser leur participation et leur engagement dans les séances d'AP.  - La capacité à s'adapter aux demandes des patients, par exemple dans l'ordre d'exécution des exercices, était également jugée importante.  - Plusieurs kinésithérapeutes ont déclaré avoir réussi à développer les compétences des patients dans la réalisation des exercices et ainsi à renforcer leur confiance. Ce gain de confiance était jugé comme un élément favorisant la motivation et, ainsi, la poursuite du programme.  - Les séances se sont déroulées dans une salle de gym, ce qui a pu faciliter l'intégration des patients dans leur cadre de vie habituel. Ce bénéfice social était perçu comme très important par les kinésithérapeutes.</p>
<p>Raspa et al. Obesity, food selectivity, and physical activity in individuals with fragile X syndrome. <u>Am J Intellect Dev Disabil</u>. 2010; 115(6):482–95 [311]</p>	<p>Étude de cohorte</p>	<p>N = 1075 sujets (N= 446 &lt; 10 ans, N= 364 entre 11 et 20 ans, N= 265 &gt; 20 ans).  <u>Objectif</u> : Évaluer l'AP par questionnaire chez des enfants et adultes présentant un syndrome Fragile-X.  <u>Résultats</u> : Jusqu'à l'âge de 10 ans, 75 à 85 % des parents déclarent que leur enfant a une AP comparable ou supérieure à celle des enfants du même âge ; et cette proportion décroît avec l'âge. La durée quotidienne d'AP déclarée et le nombre de jours « actifs » diminuent avec l'âge.</p>

## Troubles fonctionnels, évaluation des capacités physiques en Médecine Physique et Rééducation (MPR)

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Capodaglio et al. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) professional practice for people with obesity and related comorbidities. The European PRM position (UEMS PRM Section). <u>Eur J Phys Rehabil Med.</u> 2017; 53(4):611-624 [312]	Recommandations	Recommandations européennes de bonnes pratiques sur la prise en charge en MPR des patients obèses.
Trizno et al. The prevalence and treatment of hip dysplasia in Prader-Willi Syndrome. <u>J Pediatr Orthop.</u> 2018; 38(3):e151-e156 [313]	Étude de cohorte rétrospective	N = 90 patients avec syndrome de Prader-Willi. Évalue la prévalence de la dysplasie de hanche dans cette population et présente l'évolution et la prise en charge.
Morales et al. Physical exercise and Prader-Willi syndrome: A systematic review. <u>Clin Endocrinol (Oxf).</u> 2019; 90(5):649-661 [305]	Revue systématique de la littérature	Revue systématique sur l'activité physique dans le cadre du syndrome de Prader-Willi.
Duran et al. Association between physical activity and bone in children with Prader-Willi syndrome. <u>J Pediatric Endocrinology and Metabolism. J Pediatr Endocrinol Metab.</u> 2016; 29(7):819-26 [314]	Étude de cohorte prospective	N = 23 patients (de 8 à 14 ans) avec syndrome de Prader-Willi. Évalue l'effet de l'activité physique en fonction de son intensité sur la densité osseuse.
Wasser et al. Exercise Benefits for Chronic Low Back Pain in Overweight and Obese Individuals. <u>PM R.</u> 2017; 9(2):181-192 [315]	Revue de la littérature	Revue de littérature non exhaustive. 16 études (N = 1351 patients en surpoids ou obèses souffrant de lombalgies) évaluant l'efficacité de différents programmes sportifs sur les douleurs, les capacités physiques.
Roos et al. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. <u>Nat Rev Rheumatol.</u> 2016; 12(2):92-101 [316]	Recommandations	Recommandations sur la prévention de la gonarthrose.
Vialle et al. Neuromuscular scoliosis. <u>Orthop Traumatol Surg Res.</u> 2013; 99(1 Suppl):S124-39 [317]	Recommandations	Recommandations sur la prise en charge de la scoliose neuro-musculaire.
Hirt et al. Skin changes in the obese patients. <u>J Am Acad Dermatology.</u> 2019; 81(5):1037-1057 [318]	Revue de la littérature	Revue des différentes atteintes dermatologiques dans l'obésité.

## Troubles du neuro-développement, troubles cognitifs, comportementaux et psychiatriques

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Whittington et al. Cognition in people with Prader-Willi syndrome: Insights into genetic influences on cognitive and social development. <u>Neurosci Biobehav Rev.</u> 2017; 72:153-167 [319]	Mini revue de la littérature	Définit un profil cognitif des Prader-Willi en fonction du type d'anomalie génétique.
Özyurt et al. A systematic review of cognitive performance in patients with childhood craniopharyngioma. <u>J Neurooncol.</u> 2015; 125(1):9-21 [320]	Revue systématique de la littérature	Revue systématique des performances cognitives des enfants suivis pour craniopharyngiome.
Laurier et al. Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with PWS: experience from a dedicated centre in France. <u>J Intellectual Disability Res.</u> 2015; 59(5):411-21 [321]	Étude de cohorte rétrospective	N = 154 patients avec syndrome de Prader-Willi. Données épidémiologiques médicales, psychologiques et sociales.
Vainik et al. Neurobehavioural correlates of body mass index and eating behaviours in adults: A systematic review. <u>Neurosci Biobehav Rev.</u> 2013; 37(3):279-99 [322]	Revue systématique de la littérature	Revue systématique sur la régulation des comportements alimentaires et les mécanismes cérébraux sous-jacents.
Forcano et al. Cognitive and neuromodulation strategies for unhealthy eating and obesity: Systematic review and discussion of neurocognitive mechanisms. <u>Neurosci Biobehav Rev.</u> 2018; 87:161-191 [323]	Revue systématique de la littérature	Revue systématique sur les stratégies cognitives et de neurostimulation dans la prise en charge de l'obésité.
Conn et al. Occupational therapy intervention addressing weight gain and obesity in people with severe mental illness: A scoping review. <u>Aust Occup Ther J.</u> 2019; 66(4):446-457 [324]	Revue de la littérature	Revue exploratoire sur le rôle de l'ergothérapeute dans la perte de poids d'un patient obèse et ayant des troubles cognitivo-comportementaux.
Rice et al. Cognitive and behavioural aspects of Prader-Willi syndrome. <u>Curr Opin Psychiatry.</u> 2015; 28(2):102-6 [325]	Revue de la littérature	Entre 83 et 97 % de temper outbursts selon les études. Traits autistiques.
Yang et al. Psychiatric illness and intellectual disability in the Prader-Willi syndrome with different molecular defects--a meta-analysis. <u>PLoS One.</u> 2013; 8(8):e72640 [326]	Revue de la littérature et méta-analyse	N = 744 patients avec SPW sur 13 études : 423 délétion et 318 disomie. Délétions avec QI total et QI verbal plus faibles, mais meilleures performances que disomies. Disomies avec risque plus important de pathologie psychiatrique, notamment de bipolarité.
Shriki-Tal et al. Psychiatric disorders in a cohort of	Étude de	N = 53 patients avec SPW.

individuals with Prader-Willi syndrome. <u>Eur Psychiatry</u> . 2017; 44:47-52 [327]	cohorte	89 % présentent au moins un diagnostic psychiatrique. Les troubles les plus fréquents sont le trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle (68 %), les TOC (45 %) et skin picking disorder (35 %). 11 % de troubles psychotiques.
Sinnema et al. Psychiatric illness in a cohort of adults with Prader-Willi syndrome. <u>Res Dev Disabil</u> . 2011; 32(5):1729-35 [328]	Étude de cohorte	N = 98 patients avec SPW. Developmental Behavior Checklist for Adults (DBC-A). DBC-A plus élevée chez disomie > délétion. DBC-A plus élevée chez délétion type 1 > type 2. Concernant l'âge : les patients SPW âgés ont plus tendance à se « gaver » de nourriture, à rire sans raison, à angoisser, à se souiller hors des toilettes.
Thuilleaux et al. A model to characterize psychopathological features in adults with Prader-Willi syndrome. <u>Am J Med Genet A</u> . 2018; 176(1):41-47 [329]	Article conceptuel	Modèles en strates. Strate 1 : symptômes basiques ; strate 2 : profil compulsif/obsessionnel/psychotique ; strate 3 : états aigus.
Barnett et al. Behavioural phenotype of Bardet-Biedl syndrome. <u>J Med Genet</u> . 2002; 39(12):e76 [330]	Étude de cohorte	N = 21 patients avec BBS [3 – 18 ans]. Test WISC et CBCL. Forte tendance au retrait social, à l'anxiété et à la dépression.
Chatterjee et al. Autism: A rare presentation of Bardet-Biedl syndrome. <u>BMJ Case Rep</u> . 2014; bcr2014203882 [331]	Étude de cas	Association d'un syndrome de Bardet-Biedl et d'un trouble du spectre autistique.
Washinsky et al. Delirious mania associated with Bardet-Biedl syndrome, an inherited ciliopathy. <u>Psychosomatics</u> . 2013; 54(5):484-7 [332]	Étude de cas	Manie délirante tardive chez un sujet de 62 ans souffrant d'un syndrome de Bardet-Biedl.
Hanson et al. The cognitive and behavioral phenotype of the 16p11.2 deletion in a clinically ascertained population. <u>Biol Psychiatry</u> . 2015; 77(9):785-93 [333]	Étude cas-témoins	Batterie d'évaluations standardisées menée sur N = 85 sujets avec délétion 16p11.2 et N = 153 sujets familiaux témoins. Fréquence très élevée (> 90 %) de troubles du neurodéveloppement Les troubles les plus fréquemment diagnostiqués étaient : trouble de la coordination du développement, trouble du traitement phonologique, troubles du langage expressif et réceptif (71 % des personnes de plus de 3 ans présentant un trouble de la parole et du langage) et trouble du spectre autistique.
Niarchou et al. Psychiatric disorders in children with 16p11.2 deletion and duplication. <u>Transl Psychiatry</u> . 2019; 9(1):8 [334]	Étude cas-témoins	N = 217 sujets avec délétion et N = 77 sujets témoins. Les porteurs de délétion présentaient une fréquence plus élevée de tout trouble psychiatrique (OR = 8,9, p < 0,001), de trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH) (OR = 4,0, p = 0,01) et de trouble du spectre autistique (TSA) (OR = 39,9, p = 0,01).
Roemmler-Zehrer et al. Specific behaviour, mood and personality traits may contribute to obesity in patients with craniopharyngioma. <u>Clin Endocrinol (Oxf)</u> . 2015; 82(1):106-14 [335]	Étude comparative	N = 31 patients avec craniopharyngiome (CP) et 26 patients avec adénome hypophysaire non fonctionnel (AHNF) vs groupe témoin. CP et AHNF ont des scores d'anxiété plus élevés et des traits de personnalité évitante.
Mehren, A. et al. Self- and informant-rated apathy in patients with childhood-onset craniopharyngioma. <u>J</u>	Étude cas-témoins	N = 35 sujets avec craniopharyngiome de l'enfance vs 35 sujets témoins. Plus haut niveau d'apathie retrouvé chez les patients avec craniopharyngiome.



<u>Neurooncol.</u> 2018; 140(1): 27–35 [336]		
Müller et al. Craniopharyngioma. <u>Nat Rev Dis Primers.</u> 2019; 5(1):75 [238]	Revue de la littérature	Les difficultés d'apprentissage, le contrôle émotionnel, les préoccupations relatives à l'apparence physique et à l'image corporelle, et les relations insatisfaisantes avec les pairs sont très fréquemment retrouvés, chez les patients avec craniopharyngiome de l'enfance.
McCarthy et al. Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. <u>Am J Med Genet A.</u> 2018; 176(12):2564-2574 [337]	« tude de cohorte	N = 78 patients avec mutation MAGEL 2. Déficience intellectuelle plus profonde que dans le SPW. Forte prévalence de TSA (78%).
Polyak et al. <i>Comorbidity of intellectual disability confounds ascertainment of autism: implications for genetic diagnosis.</i> <u>Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.</u> 2015; 168(7):600-8 [338]	Étude de cohorte	Prévalence du diagnostic de TSA durant une période de 11 ans (2000-2010) sur une cohorte 6,2 millions d'enfants/an. Intérêt : prevalence de TSA parmi les syndromes génétiques identifiés (SPW, Smith Magenis etc...)

### Troubles métaboliques

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Paisey et al. Alström syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 [48]	Revue et recommandations de prise en charge	Revue de la littérature sur le syndrome d'Alstrom et proposition de prise en charge, incluant la stratégie de dépistage des complications. Considérant le risque élevé de complications métaboliques dans le syndrome d'Alström, la stratégie de dépistage des complications pour ce syndrome peut être considérée comme une référence pour les autres obésités génétiques à haut risque de complications métaboliques pour lesquelles moins de données sont disponibles.
Limoge et al. Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and increased risk of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome. <u>Hum Mol Genet.</u> 2015; 24(23):6603-13 [170]	Étude de cas	N = 14 patients avec un syndrome de Cohen. Étude mécanistique sur l'accumulation de tissu adipeux et l'insulinorésistance dans le syndrome de Cohen. Parmi les 14 patients, 66,7 % avaient un IMC normal. Toutefois, tous avaient un tour de taille augmenté relatif à leur taille, et 5 avaient un tour de taille dans les critères du syndrome métabolique. 4/8 patients présentaient une HTA, 9/13 avaient un HDL bas, 50 % avaient une intolérance au glucose sur l'HGPO. Ils ne présentaient pas d'hyperphagie. Les cellules pré adipocytaires déficientes en VPS13B présentaient une capacité de différenciation en cellule de stockage augmentée. La réponse à l'insuline était augmentée à des stades précoces de différenciation de ces pré adipocytes. Mais une insulinorésistance était retrouvée dans les cellules déjà différenciées.
Darmon et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. <u>Médecine des maladies</u>	Recommandations d'expert	Référentiel de la SFD pour la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2.

<u>métaboliques</u> . 2017; 11(6): 577-593 [339]		
HAS 2015. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [340] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete</a>	Recommandations	Permet de guider le diagnostic et le dépistage du diabète de type 2 ainsi que ses conséquences.
2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. <u>Atherosclerosis</u> . 2019; 290: 140-205 [341]	Recommandations d'expert	Recommandations européennes relatives à la prise en charge clinique des dyslipidémies et du risque cardiovasculaire.
Anandhakrishnan et al. Glucagon-like peptide 1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. <u>World J Diabetes</u> . 2016; 7(20):572-598 [342]	Revue de la littérature	Revue de la littérature sur les effets du GLP-1 sur l'obésité, incluant les obésités génétiques.

### Troubles hépatiques

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
AFEF, Boursier. Diagnostic et suivi non-invasif d'une stéatopathie métabolique. In Recommandations pour le diagnostic et le suivi non invasif des maladies chroniques du foie. Juillet 2020 [343]	Recommandations d'expert	Permet de guider au mieux le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie en fonction des données de la littérature et des avis des experts, en gradant les recommandations.
EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. <u>J Hepatol</u> . 2016; 64(6):1388-402 [344]	Recommandations	Recommandations européennes relatives à la prise en charge clinique de la NAFLD.
Sumida et al. Lower levels of insulin like growth factor-1 standard deviation score are associated with histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. <u>Hepatol Res</u> . 2015;45:771-81 [345]	Étude de cohorte	N = 199 sujets avec NAFLD et 2911 témoins appariés sur le sexe et l'âge. L'IGF1 basse était associé à la NAFLD indépendamment de l'insulinorésistance.
Singh et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. <u>Clin Gastroenterol Hepatol</u> . 2015; 13(4):643-54.e1-9 [346]	Revue de la littérature et méta-analyse	N = 11 études incluses avec un total de 411 patients ayant réalisé des biopsies hépatiques répétées à $\geq 1$ an d'intervalle. Globalement, la vitesse de progression de la fibrose est d'un stade sur 7 ans chez les patients avec NASH et d'un stade sur 14 ans chez les patients avec stéatose. Toutefois, approximativement 1/3 des malades ont une progression plus rapide de la fibrose, de stade 0 au stade 3 ou 4 sur une période moyenne de 6 ans.

<p>Hagstrom et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven. <u>J Hepatol</u>. 2017; 67(6):1265-1273 [347]</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>N = 646 patients avec NAFLD et biopsie hépatique suivis pendant 20 ans. Pendant le suivi, 11,8 % des patients ont progressé vers une maladie sévère du foie : 7,4 % chez les patients F0, 6,3 % chez les F1, 12,1 % chez les F2 et 25,9 % chez les F3. La décompensation hépatique est survenue chez 3,7 % des patients F0, 4,3 % des F1, 8,7 % des F2, 12,1 % des F3 et 45 % des patients cirrhotiques au début du suivi. Seule la fibrose mais pas la NASH était corrélée avec la progression/survenue des événements. Néanmoins, il faut surligner une colinéarité entre la NASH et les stades de fibrose (94 % des patients cirrhotiques avaient des lésions histologiques de NASH alors que seuls 35 % des F0 avaient une NASH associée).</p>
<p>Adams et al. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. <u>Hepatology</u>. 2004; 39(4):909-14 [348]</p>	<p>Série de cas rétrospective</p>	<p>N = 21 patients avec pan hypopituitarisme et craniopharyngiome. La NAFLD est survenue en moyenne à <math>6,6 \pm 7</math> ans de diagnostic du pan hypopituitarisme/craniopharyngiome et était concomitant avec une prise de poids importante (<math>11 \pm 9</math> kg/m<sup>2</sup>), développement du diabète et dyslipidémie. Parmi les 10 patients avec biopsie, 6 avaient une cirrhose, 2 avaient une NASH <math>\geq</math> F2. 2 patients ont été transplantés hépatique et 6 sont décédés.</p>
<p>Simon et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. <u>Gut</u>. 2020; gutjnl-2020-322786 [349]</p>	<p>Étude de cohorte, rétrospective</p>	<p>N = 10 568 sujets avec NAFLD (confirmé histologiquement), suivis pendant 14 ans (1966-2017). Comparativement à la population générale, les sujets avec NAFLD avaient une diminution de la survie globale en lien étroit avec la sévérité de l'atteinte hépatique : stéatose (RR : 1,71, IC 95 % = 1,64 à 1,79), NASH sans fibrose (RR = 2,14, IC 95 % = 1,93 à 2,38), NASH avec fibrose avancée (RR = 2,44, IC 95 % = 2,22 à 2,69), cirrhose (OR = 3,79, IC 95 % = 3,34 à 4,30). Dans l'ordre de fréquence, les causes de décès étaient : cancers extra hépatiques, cirrhose, maladie cardiovasculaire, carcinome hépatocellulaire.</p>
<p>Boursier et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. <u>J Hepatol</u>. 2016; 65(3):570-8 [350]</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>N = 452 patients avec NAFLD prouvée histologiquement provenant des 2 centres tertiaires françaises – Angers et Bordeaux. Comparaison des performances diagnostiques et pronostiques de 8 méthodes non-invasives d'évaluation de la fibrose : BARD, FIB4, APRI, NFS, FibroMetre, FibroTest, Hepascore et FibroScan. Le FibroMetre et FibroScan ont eu la meilleure performance diagnostique pour la fibrose avancée (F3F4) : AUROC = <math>0,817 \pm 0,020</math> et <math>0,831 \pm 0,019</math>. Pour une valeur prédictive positive et négative de <math>\geq 90</math> %, le % des patients dans la « zone grise » (indéterminé) était moins importante pour FibroScan (43 %) et Fibrometre (53 %) comparée aux autres méthodes non invasives : 87 % pour BARD ; 78 % pour NFS ; 87 % pour APRI ; 64 % pour FIB4 ; 82 % pour FibroTest ; 65 % pour Hepascore.</p>
<p>Anstee et al. Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. <u>Hepatology</u>. 2019; 70(5):1521-1530 [351]</p>	<p>Analyse rétrospective de l'essai thérapeutique phase 3 STELAR</p>	<p>N = 2306 patients avec NAFLD prouvée histologiquement. Objectif : comparer l'approche simultanée vs séquentielle des tests non-invasifs pour identifier les patients avec fibrose avancée (F3F4). L'utilisation simultanée d'un test simple (FIB4 ou NFS) ET un test complexe (ELF) ou Fibroscan, permet d'obtenir une bonne sensibilité et spécificité pour identifier les patients avec une</p>

	(Selonsertib).	fibrose avancée mais avec un % élevé des patients dont le stade de fibrose est « indéterminé » (> 60 %). L'utilisation séquentielle (FIB4 => ELF ou FIB4 => FibroScan) pour identifier les patients F3F4 permet d'avoir une bonne spécificité et sensibilité, diminue le % des patients « indéterminés » mais augmente le % des patients mal classées.
Vos et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). <u>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</u> 2017; 64(2):319-334 [352]	Recommandations et revue de la littérature	Recommandations pour guider le diagnostic et la prise en charge de la NAFLD chez l'enfant.
Hegarty et al. Paediatric fatty liver disease (PeFLD): All is not NAFLD - Pathophysiological insights and approach to management. <u>J Hepatol.</u> 2018; 68(6):1286-1299 [353]	Revue de la littérature	Description des mécanismes physiopathologiques de la stéatose hépatique chez l'enfant.
Mandala et al. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Nutritional Origins and Potential Molecular Mechanisms. <u>Nutrients.</u> 2020; 12(10):3166 [354]	Revue de la littérature	Description des mécanismes physiopathologiques et moléculaires de la NAFLD chez l'enfant.
Crespo et al. Similarities and differences between pediatric and adult nonalcoholic fatty liver disease. <u>Metabolism.</u> 2016; 65(8):1161-71 [355]	Revue de la littérature	Description des différences de la NAFLD chez les adultes et chez les enfants.
Vittorio et al. Recent advances in understanding and managing pediatric nonalcoholic fatty liver disease. <u>F1000Res.</u> 2020; 9:F1000 Faculty Rev-377 [356]	Revue de la littérature	Description des mécanismes physiopathologiques et de prise en charge dans la NFLD pédiatrique

### Troubles endocriniens

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Lucas-Herald et al. Review of growth hormone therapy in adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. <u>Expert Rev Endocrinol Metab.</u> 2015; 10(2):259-267 [357]	Revue de la littérature	Identifier les avantages et inconvénients de la GH chez les adolescents avec SPW (complications, consentement, contraception) et proposer des recommandations. La GH diminue l'IMC et améliore la composition corporelle et le bilan métabolique Avant traitement par GH, il faut : confirmer le diagnostic de SPW, tester l'axe somatotrope, étudier le sommeil, le profil psychologique et cognitif, déterminer l'âge osseux pour savoir si la croissance est finie. Ensuite, il faut vérifier les effets secondaires (bilan lipidique, métabolisme des

		glucides), arrêter le traitement si nécessaire puis re-tester 1 à 3 mois après. La transition doit être encadrée par endocrinologues pédiatres et adultes expérimentés et une équipe multidisciplinaire.
HAS 2012-Mise à jour 2021. PNDS Syndrome de Prader-Willi [11] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_1216145/fr/ald-hors-liste-syndrome-de-prader-willi">https://www.has-sante.fr/jcms/c_1216145/fr/ald-hors-liste-syndrome-de-prader-willi</a>	Guide maladie chronique	Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins des patients atteints du Syndrome de Prader-Willi (a été élaboré par le Centre national de référence pour le Syndrome de Prader-Willi et autres obésités avec Troubles du comportement alimentaire PRADORT).
Tauber et al. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. <u>Lancet Diabetes Endocrinol.</u> 2021; 9(4):235-246 [358]	Revue de la littérature	Reprend le SPW comme modèle de dysfonction hypothalamique, décrit la génétique, la physiopathologie et la prise en charge thérapeutique, notamment des désordres endocriniens.
HAS 2019. PNDS Alstrom [12] <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2910200/fr/syndrome-d-alstrom">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2910200/fr/syndrome-d-alstrom</a>	Guide maladie chronique	Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins des patients atteints du Syndrome d'Alström. Il a été élaboré par le Centre national de référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO).
Mujahid et al. The Endocrine and Metabolic Characteristics of a Large Bardet-Biedl Syndrome Clinic Population. <u>J Clin Endocrinol Metab.</u> 2018; 103(5):1834-1841 [52]	Etude rétrospective	N= 152 sujets avec BBS et 103 sujets témoins. Description des troubles endocriniens
Mantovani et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. <u>Nat Rev Endocrinol.</u> 2018; 14(8):476-500 [66]	Recommandations internationales (consensus)	Description des troubles endocriniens
Mac Lennan et al. Fragile x syndrome. <u>Curr Genomics.</u> 2011; 12(3):216-24 [75]	Revue de la littérature	Description du X fra, du phénotype Prader-Willi like et du poids.
Pigeyre et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. <u>Clin Sci (Lond).</u> 2016; 130(12):943-86 [30]	Revue de la littérature	Description des différents gènes impliqués dans l'obésité et du phénotype associé. Phénotype associé : obésité précoce et sévère, hyperphagie, hypogonadisme hypogonadotrope, dysfonction immunitaire (neuroendocrine/métabolique), pression artérielle basse. Leptinémie variable dépendante de l'adiposité.

## Troubles gynécologiques et insuffisance gonadotrope femme

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Brookheart et al. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. <u>Am J Obstet Gynecol.</u> 2019; 220(5):476.e1-476.e11 [359]	Étude transversale multicentrique	N = 5918 femmes américaines issues du Contraceptive CHOICE Project, dont 1892 avec obésité. <u>Objectif</u> : Déterminer la relation entre IMC et vaginose. <u>Résultats</u> : Une vaginose est retrouvée chez 21,3 % des femmes minces, 30,4 % des femmes en surpoids et 34,5 % des femmes avec obésité (p<0,001).
Bajos et al. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. <u>BMJ.</u> 2010; 340:c2573 [360]	Étude transversale	N = 4246 femmes françaises dont 301 avec obésité. <u>Objectif</u> : Analyser l'association entre l'IMC, l'activité sexuelle, la fréquence des grossesses imprévues et des IVG. <u>Résultats</u> : les femmes avec obésité : - ont moins souvent un partenaire sexuel au cours de l'année précédente (OR 0,71 ; IC 95% 0,51-0,97) - vont moins souvent consulter pour demander une contraception (OR 0,37 ; 0,18-0,76) - sont moins nombreuses à utiliser un contraceptif (OR 0,34 ; IC 95 % : 0,15-0,78) - ont plus souvent une grossesse non programmée (OR 4,26 ; IC 95 % : 2,21-8,23) - ont plus souvent recours à l'IVG (OR 3,72 (IC 95 % : 1,59-8,70) pour les moins de 30 ans et 2,01 (IC 95 % : 1,01-4,00) pour les plus de 30 ans) - ont un risque significativement non différent d'avoir une IST à chlamydia
Gunge et al. Sexual inactivity and occurrence of STIs in relation to weight status in women: Two large population-based studies. <u>Women Health.</u> 2018; 58(7):790-805 [361]	Synthèse de 2 études transversales	N = 19489 (Liva study) et 6869 (HPV study) femmes danoises, dont respectivement 1935 et 281 avec obésité. <u>Objectif</u> : Déterminer l'activité sexuelle et la fréquence des IST en fonction du poids. <u>Résultats</u> : Femmes avec obésité vs femmes minces : - Aucun partenaire sexuel : OR 2,40 (95% CI 1,77-3,23) et pas de partenaire sexuel l'année précédente : OR 3,13 (95% CI 1,95-5,04) - Chlamydia : OR 0,72 (95% CI 0,61-0,86) ajusté sur le nombre de partenaires - Condylomes : OR 0,56 (95% CI 0,36-0,89) ajusté sur le nombre de partenaires
HAS 2018. Réévaluation de la stratégie de dépistage des infections à Chlamydia trachomatis [362]	Recommandations	Réévaluation de la stratégie de dépistage des infections à Chlamydia Trachomatis.
HAS 2019. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire [363]	Recommandations	Recommandations relatives à la contraception chez la femme à risque cardiovasculaire.
Alvarez-Blasco et al. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. <u>Arch Intern Med.</u> 2006; 166(19):2081-6 [364]	Étude prospective	N = 113 femmes. <u>Objectif</u> : Evaluer la prévalence du SOPK chez des femmes obèses. <u>Résultats</u> : 28,3% ont un SOPK selon les critères de l'ESHRE 2004.
Pomp et al. Risk of venous thrombosis: obesity and its	Étude cas-	N = 3834 femmes ayant eu un épisode de thrombose veineuse profonde et 4683 témoins

joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. <u>Br J Haematol.</u> 2007; 139(2):289-96 [365]	témoins	<p><u>Objectif</u> : Déterminer l'association entre l'IMC, la contraception oestroprogestative (COP) et les mutations prothrombotiques avec le risque d'évènement thrombo-embolique veineux</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les femmes obèses ont un risque de thrombose veineuse plus élevé que les femmes à IMC normal (OR 3,04 ; 95% CI : 1,66 à 5,57).</li> <li>- L'association obésité et COP augmente davantage ce risque par rapport aux femmes minces sans COP (23,78 ; 13,35-42,34).</li> </ul>
Lim et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. <u>Obes Rev.</u> 2019; 20(2):339-352 [366]	Revue de la littérature et méta-analyse	<p>N = 27 articles inclus.</p> <p><u>Objectif</u> : Évaluation du syndrome métabolique dans le SOPK</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de la prévalence du syndrome métabolique chez les femmes SOPK en surpoids et obèses : OR = 1,88 (1,16-3,04)</li> <li>- Pas de différence avec la population générale chez les femmes SOPK minces</li> </ul>
Broughton et al. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. <u>Fertil Steril.</u> 2017; 107(4):840-847 [367]	Revue de la littérature	<p>Impact de l'obésité sur l'infertilité féminine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOPK et effet sur l'axe gonadotrope</li> <li>- effet sur l'ovocyte et sur l'embryon</li> <li>- effet sur l'endomètre et l'implantation</li> <li>- effet des RHD et de chirurgie bariatrique</li> </ul>
Neuhouser et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. <u>JAMA Oncol.</u> 2015; 1(5):611-21 [368]	Etude prospective randomisée double aveugle	<p>N = 67142 femmes de 50 à 79 ans (Women's Health Initiative)</p> <p><u>3 études interventionnelles</u> : THM versus placebo, Calcium-vitamine D versus placebo, RHD versus pas d'intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interrogatoire et examen clinique annuels, mammographie tous les 1 à 2 ans</li> <li>- N = 24676 femmes obèses (sur 67142)</li> </ul> <p><u>Résultats</u> : Indépendamment du THM :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du risque de cancer du sein : obésité grade 1 (HR 1,37 ; CI 95% 1,23-1,53), obésité grade 2-3 (HR 1,58 ; 1,40-1,79)</li> <li>- Plus grande taille tumorale pour les obésités grade 2-3 (HR 2,12 ; 1,67-2,69)</li> <li>- Fréquence plus importante de N+ pour les obésités grade 2-3 (HR 1,89 ; 1,46-2,45)</li> <li>- Extension loco-régionale ou à distance plus fréquente pour les obésités grade 2-3 (HR 1,94 ; 1,52-2,47)</li> <li>- Augmentation de la mortalité par cancer du sein pour les obésités grade 2-3 (HR 2,11 ; 1,57-2,84)</li> </ul>
Kabat et al. Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. <u>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</u> 2017; 26(12):1730-1735	Etude prospective randomisée double aveugle	<p>N = 19819 patientes dont 7702 femmes obèses (Women's Health Initiative)</p> <p><u>Objectif</u> : Evaluation du rôle du syndrome métabolique dans le risque de cancer du sein</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes obèses (HR 1,31 ; 1,07-1,61)</li> </ul>

		- Majoration de ce sur-risque chez les femmes obèses avec un syndrome métabolique (HR 1,61 ; 1,34-1,94)
HAS 2011. La participation au dépistage du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans en France [369]	Recommandations	Recommandations relatives à la participation au dépistage du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans en France.
HAS 2014. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage [370]	Recommandations	Recommandations relatives au dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage.
Jenabi et al. The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis. <i>Public Health</i> . 2015; 129(7):872-80 [371]	Revue de la littérature et méta-analyse	N = 20 études prospectives de cohorte, 20 études cas-témoins, N = 32 281 242 femmes <u>Objectif</u> : Analyser l'effet de l'IMC sur le risque de cancer de l'endomètre <u>Résultats des études prospectives</u> : RR = 2,54 (95% CI 2,72-2,81) chez les femmes avec obésité comparé aux femmes de poids normal <u>Résultats des études cas-témoins</u> : OR 3,33 (2,87-3,79) chez les femmes avec obésité.
Rota et al. Modelling body mass index and endometrial cancer risk in a pooled-analysis of three case-control studies. <i>BJOG</i> . 2015; 123(2):285-92 [372]	Analyse poolée de 3 études cas-témoins	N = 1449 cas, 3811 témoins <u>Objectif</u> : Quantifier la relation entre l'IMC et le risque de cancer de l'endomètre <u>Résultats</u> : - IMC 30-35 kg/m <sup>2</sup> : OR = 2,36 (1,93-2,89). IMC ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> : OR = 5,73 (4,28-7,68) - OR = 1,10 (1,09-1,12) par point d'IMC et OR = 1,63 (1,52-1,75) pour 5 points d'IMC
Secord et al. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Gynecol Oncol</i> . 2016; 140(1):184-90 [373]	Revue de la littérature et méta-analyse	N = 18 articles inclus et 665 694 patientes <u>Objectif</u> : Evaluer l'association entre l'IMC et la mortalité des femmes ayant un cancer de l'endomètre <u>Résultats</u> : - IMC 30-34,9 kg/m <sup>2</sup> : OR = 1,17 (NS). IMC 35-39,9 kg/m <sup>2</sup> : OR = 1,26 (NS) - IMC ≥ 40 kg/m <sup>2</sup> : OR = 1,66 (1,10-2,51) - une prise de 10 % d'IMC augmente la mortalité de 9,2 % (p=0,007)
HAS 2019. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67 [374]	Recommandations	Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67

## Grossesse

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
HAS 2011. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en	Recommanda-	Recommandations concernant l'obésité commune, les spécificités éventuelles des obésités de



charge médicale de premier recours. Recommandations pour la pratique clinique [1]	tions	causes rares ne sont pas détaillées.
HAS 2011. Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent (Actualisation des recommandations 2003) - Recommandations pour la pratique clinique [2]	Recommandations	Recommandations concernant l'obésité commune, les spécificités éventuelles des obésités de causes rares ne sont pas détaillées.
Institute of Medicine. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington: National Academies Press; 2009 [375]	Recommandations	Recommandation concernant la prise de poids pendant la grossesse en fonction de l'IMC pré-conceptionnel (dont l'obésité sans détailler l'obésité massive).
Vambergue et al. Expert consensus on gestational diabetes mellitus. <i>Diabetes Metab.</i> 2010; 36(6 Pt 2):511 [376]	Recommandations	Recommandation concernant les modalités de dépistage et la prise en charge du diabète gestationnel en France.
PNNS 2007. Le guide nutrition pendant et après la grossesse [377]	Recommandations	Repères alimentaires pour les femmes enceintes et pendant l'allaitement.
ANSES 2019. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes [378]	Expertise collective	Expertise visant à actualiser les repères alimentaires du Programme National Nutrition Santé (PNNS) pour les femmes enceintes et allaitantes.
HAS 2016. Surpoids maternel et échographie fœtale [379]	Recommandations	Détaille les modalités techniques et organisationnelles pour réaliser les échographies des femmes en surpoids.
INSERM 2016. Déficiences intellectuelles. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences [22]	Expertise collective	Chapitre consacré à la grossesse et naissance chez les femmes avec déficience intellectuelle.
Dipietro et al. Benefits of Physical Activity during Pregnancy and Postpartum: An Umbrella Review. <i>Med Sci Sports Exerc.</i> 2019; 51(6):1292-1302 [380]	Revue de revues	Synthétise les résultats des revues de la littérature sur les relations entre l'activité physique et les issues maternelles et fœtales des grossesses (pas uniquement en cas d'obésité maternelle ; pas de spécificité sur la déficience intellectuelle).
Simon et al. Guidelines for the management of pregnant women with obesity: A systematic review. <i>Obes Rev.</i> 2020; 21(3):e12972 [381]	Recommandations	Revue systématique des recommandations sur la prise en charge des grossesses chez les femmes avec obésité.
Homeyard et al. Current evidence on antenatal care provision for women with intellectual disabilities: A systematic review. <i>Midwifery.</i> 2016; 32:45-57 [382]	Revue systématique de la littérature	Revue systématique sur les soins prénatals des femmes avec une déficience intellectuelle.
Tarasof et al. Maternal disability and risk for pregnancy, delivery, and postpartum complications: a systematic review and meta-analysis. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2020;	Revue systématique et méta-analyse	Analyse des risques des grossesse, des accouchements et des complications du post-partum chez les femmes ayant une déficience physique, sensorielle, intellectuelle et développementale (exclusion des pathologies psychiatriques et troubles mentaux seuls).

222(1):27.e1-27.e32 [383]		
HAS 2019. PNDS Syndrome de Bardet-Biedl [14]	PNDS	Recommande une contraception en cas d'activité sexuelle chez les patientes avec un syndrome de Bardet-Biedl (quelques cas de grossesses ont été décrits) et une consultation gynécologique en cas de nécessité de contraception (bien qu'infertilité fréquente) ou en cas de désir de grossesse.
HAS 2019. PNDS Syndrome d'Alström [12]	PNDS	La fertilité masculine et féminine n'a pas été étudiée de façon approfondie dans le syndrome d'Alström. Quelques grossesses menées à terme chez des femmes ont été rapportées.
Paisey et al. Alström syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 [48]	Revue de la littérature	Rapporte qu'aucun cas de grossesse ni descendance n'a été rapporté chez une femme / homme atteint du syndrome d'Alström.
Chatterjee et al. Peripartum seizures in Albright's osteodystrophy: Is it hypocalcemia or embolic stroke? <u>Neurol India</u> . 2018; 66(5):1496-1498 [384]	Étude de cas	Cas d'une femme suspecte d'être atteinte du Syndrome d'ostéodystrophie d'Albright (morphotype, hypocalcémie avec élévation de la PTH et manifestations cérébrales ; pas de test génétique) présentant une crise d'épilepsie en fin de travail. Discussion des hypothèses sur les diagnostics étiologiques entre hypocalcémie et embolie amniotique.
Abdilla et al. Prader-Willi Syndrome: Background and Management. <u>Neonatal Netw</u> . 2017; 36(3):134-141 [385]	Revue de la littérature	Revue générale sur le SPW. Signale que des grossesses sont possibles et renvoie sur la référence d'Emrick et al [386].
Emerick et al. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. <u>Int J Pediatr Endocrinol</u> . 2013; 2013(1):14 [386]	Revue de la littérature	Rapporte les manifestations endocriniennes et leur prise en charge dans le SPW. Concernant l'hypogonadisme, aucun cas de paternité n'a été rapporté mais 4 grossesses ont été documentées chez des femmes avec SPW : 2 donnant un enfant sain, et 2 un enfant atteint du syndrome d'Angelman (données non publiées, Cassidy SB and Vats D, 25e réunion scientifique annuelle de l'Association du syndrome de Prader-Willi à Orlando, Floride, novembre 2011). La fertilité potentielle des femmes avec SPW nécessite de discuter de la sexualité et de la contraception à un âge approprié.
Nizard et al. Pregnancy in a woman with a leptin-receptor mutation. <u>N Engl J Med</u> . 2012; 366(11):1064-5 [387]	Étude de cas	Description d'une grossesse chez une patiente ayant un variant homozygote de LEPR.

### Troubles du sommeil et pneumologiques

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Lee et al. Adenotonsillectomy for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children with Prader-Willi	Revue de la littérature et	N = 41 patients SPW avec SAOS âgés de moins de 18 ans. Effet de l'adenotonsillectomie sur l'IAH évalué sur PSG, et complications chirurgicales.

Syndrome: A Meta-analysis. <u>Otolaryngol Head Neck Surg.</u> 2020; 162(2):168-176 [388]	méta analyse	Réduction de l'IAH mais persistance du SAOS dans 80 % des cas avec une survenue fréquente d'insuffisance vélo-pharyngée.
Tanizawa et al. Genetic factors in sleep-disordered breathing. <u>Respir Investig.</u> 2018; 56(2):111-119 [389]	Revue de la littérature	N = 116 enfants et adultes avec SPW. N = 6 enfants ROHHAD. Prévalence et type des troubles respiratoires du sommeil (TRS): 53 % des enfants avec SPW (surtout ACS) et 41 % des adultes SPW (surtout AOS), sans association avec l'âge et l'IMC (rôle d'hypotonie et dysmorphie faciale). Tous les ROHHAD développent une hypoventilation nocturne nécessitant une VNI.
Tan et al. Respiratory Complications in Children with Prader Willi Syndrome. <u>Paediatr Respir Rev.</u> 2017; 22:52-59 [390]	Revue de la littérature	Complications respiratoires et effet de l'hormone de la croissance chez les enfants avec SPW.
Pépin et al. Prevention and care of respiratory failure in obese patients. <u>Lancet Respir Med.</u> 2016 May;4(5):407-18 [391]	Revue de la littérature	Décrit les effets de l'obésité sur le système respiratoire ainsi que la prévention et la prise en charge clinique de l'insuffisance respiratoire chez les patients avec obésité.
Douglas et al. Respiration during sleep in normal man. <u>Thorax.</u> 1982; 37(11):840-4 [392]	Étude transversale	Décrit le volume et le rythme respiratoire chez des adultes en bonne santé en état d'éveil et de sommeil.
Fukushi et al. The role of the hypothalamus in modulation of respiration. <u>Respir Physiol Neurobiol.</u> 2019; 265:172-179 [393]	Revue de la littérature	Décrit le rôle de l'hypothalamus dans le contrôle de la respiration.
Ghergan et al. Prevalence and Phenotype of Sleep Disorders in 60 Adults With Prader-Willi Syndrome. <u>Sleep.</u> 2017; 40(12) [394]	Série de cas	N = 60 adultes français avec SPW 67 % des patients déclarent une somnolence diurne, 43 % présentaient un trouble du sommeil non diagnostiqué (narcolepsie, hypersomnie, phénotype borderline), 15 % TRS isolé (SAS, hypoxémie, hypoventilation) et 12 % présentaient à la fois trouble du sommeil et un trouble respiratoire. Seuls 30 % des patients avaient un sommeil normal.

## Troubles digestifs

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Camilleri et al. Gastrointestinal Complications of obesity. <u>Gastroenterology.</u> 2017; 152(7):1656-70 [395]	Revue de la littérature	Décrit les complications digestives et hépatobiliaires associées à l'obésité
Nam SY. Obesity-Related digestive diseases and their pathophysiology. <u>Gut and Liver.</u> 2017; 11(3):323-34 [396]	Revue de la littérature	Décrit la physiopathologie des complications digestives et hépatobiliaires associées à l'obésité et en particulier le risque de dégénérescence cancéreuse.
McCarthy et al. Schaaf-Yang syndrome overview:	Étude de	N = 78 patients ayant un syndrome de Schaaf-Yang par variant pathogènes de MAGEL2.

Report of 78 individuals. <u>Am J Med Genet A</u> . 2018; 176(12):2564-2574 [337]	cohorte	Hypotonie néonatale avec difficultés alimentaires dans 97 % des cas avec recours à une sonde naso-gastrique dans 75 % des cas. 39 sujets sur 55 (71 %) avaient une constipation chronique. 34 sujets sur 60 (57 %) avec un RGO pathologique.
Craddock et al. Clinical and genetic characterization of individuals with predicted deleterious PHIP variants. <u>Cold Spring Harb Mol Case Stud</u> . 2019; 5(4):a004200 [208]	Étude de cohorte et revue de la littérature	N = 10 nouveaux sujets porteurs d'un variant pathogène hétérozygotes de PHIP et 25 sujets décrits dans la littérature. Constipation chronique dans 70 % des cas et RGO pathologique dans 40 % des cas.
Saeves R et al. Gastro-oesophageal reflux - an important causative factor of severe tooth wear in Prader-Willi syndrome? <u>Orph J Rare Dis</u> . 2018; 13:64 [397]	Étude de cohorte	N = 29 SPW (17 adultes et 12 enfants) ayant bénéficié d'une pH-métrie des 24h. 15 sujets (52 %) avaient un RGO pathologique avec une fréquence plus élevée chez les adultes. Une association entre anomalies de l'émail dentaire et présence d'un RGO pathologique est décrite dans cette population (p=0,03).

### Troubles rénaux

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Kramer et al. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. <u>Am J Kidney Dis</u> . 2005; 46(4):587-94 [398]	Étude de cohorte	N = 5897 adultes hypertendus américains indemnes de maladie rénale chronique (MRC) à l'inclusion. Incidence supérieure de MRC après 5 ans de suivi chez les patients en surpoids (31 %) et avec obésité (34 %) y compris après ajustement sur diabète et contrôle tensionnel.
Othmand et al. Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. <u>Nephron Clin Pract</u> . 2009; 113(1):c16-23 [399]	Étude de cohorte	N = 125 adultes MRC non diabétiques britanniques. Après 10 années de suivi déclin du DFG (>1 ml/min/1,73m <sup>2</sup> /an) plus fréquent chez les patients avec obésité (79,5 %) que chez les patients à IMC normal (44,7 %). L'IMC reste un facteur de progression après ajustement sur l'âge, la pression artérielle et la protéinurie.
Kambham et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. <u>Kidney Int</u> . 2001; 59(4):1498-509 [400]	Étude de cohorte	N = 6818 biopsies rénales analysées dont 128 avec lésions associées à l'obésité (USA). Multiplication par 10 de l'incidence des lésions glomérulaires liées à l'obésité entre 1990 et 2000. Moindre prévalence du syndrome néphrotique et d'évolutivité vers IRT en cas d'obésité (par rapport à HSF idiopathique). Spécificité de la glomérulomégalie sur les biopsies réalisées.
Serra et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. <u>Kidney Int</u> . 2008; 73(8):947-55 [401]	Étude de cohorte	N = 96 biopsies rénales réalisées en peropératoire de chirurgie bariatrique (Espagne). Lésions d'HSF chez 5 patients (indemnes de MRC à l'inclusion). Glomérulomégalie, augmentation de la matrice mésangiale et hypertrophie podocytaire plus fréquente (comparaison à 40 biopsies contrôle).
Kanasaki et al. The biological consequence of obesity on the kidney. <u>Nephrol Dial Transplant</u> . 2013; 28 Suppl 4:iv1-7 [402]	Revue de la littérature	Discussion des mécanismes imputables dans la glomérulopathie d'obésité : hyperfiltration glomérulaire (avec hypertrophie compensatrice), lipotoxicité associée à la dyslipidémie, hyperleptinémie. Présentation des modèles in-vivo pertinents (souris, rat, chien, medaka).

Nolan et al. Lipid mediators of inflammation in obesity-related glomerulopathy. <u>Nephrol Dial Transplant</u> . 2013; 28 Suppl 4:iv22-9 [403]	Revue de la littérature	Présentation des médiateurs inflammatoires possiblement impliqués dans la glomérulopathie d'obésité : leptine, adiponectine, cellules mononuclées, acides gras, phospholipides, céramides. Présentation de stratégies thérapeutiques ciblées.
Carbone et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. <u>Minerva Urol Nefrol</u> . 2018; 70(4):393-400 [404]	Revue de la littérature	49 articles sélectionnées. Rôle de l'insulinorésistance, des apports diététiques et de l'acidité urinaire dans la physiopathologie de la lithiase urinaire chez le sujet avec obésité. Prévalence accrue des calculs d'acide urique. Incidence accrue de lithiase rénale après chirurgie bariatrique.
Neff et al. The effect of bariatric surgery on renal function and disease: a focus on outcomes and inflammation. <u>Nephrol Dial Transplant</u> . 2013; 28 Suppl 4:iv73-82 [405]	Revue de la littérature	Difficultés d'évaluation précise de la fonction rénale chez le sujet avec obésité. Majoration de la morbi-mortalité opératoire en cas de MRC préexistante. Régression de l'hyperfiltration glomérulaire et de la microalbuminurie après chirurgie bariatrique (très peu de patients macroalbuminuriques dans les études). Pas d'effet ou amélioration du DFG en l'absence d'hyperfiltration. Possibles effets sur les médiateurs inflammatoires associés à l'obésité.
PNDS - Maladie Rénale Chronique (MRC) de l'enfant [406]	PNDS	Présentation du parcours de soins, des indications de recherche de MRC dans les populations à risque, du bilan étiologique initial et des indications à recourir à une consultation spécialisée.
Tuttle et al. SGLT2 Inhibition for CKD and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. <u>Am J Kidney Dis</u> . 2021; 77(1):94-109 [407]	Recommandations	Recommandation américaine des inhibiteurs SGLT2 comme antidiabétique oral de deuxième ligne (en association à la metformine) du fait de leur effets bénéfiques observés sur les évènements cardiovasculaires et la progression de la néphropathie diabétique.
Bolignano et al. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. <u>Nephrol Dial Transplant</u> . 2013; 28 Suppl 4:iv82-98 [408]	Revue de la littérature	31 articles sélectionnés (dont 7 études randomisées contrôlées) étudiant les effets de la prise en charge diététique, pharmacologique ou chirurgicale de l'obésité sur les paramètres rénaux. Régression de l'hyperfiltration glomérulaire et de la microalbuminurie (très peu de patients macroalbuminuriques dans les études). Pas d'effet ou amélioration du DFG en l'absence d'hyperfiltration préalable.
Sinha et al. Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. <u>Kidney Int</u> . 2007; 72(1):100-7 [409]	Étude de cohorte	N = 60 patients américains présentant une maladie lithiasique post by-pass gastrique. 31 % de maladie lithiasique préexistante à la chirurgie bariatrique. Majorité de calculs d'oxalate de calcium si analyse morphologique réalisée (100 % des calculs analysés, dont 10 % de calculs de composition mixte). Hyperoxalurie chez 55 % des patients analysés.
Nasr et al. Oxalate nephropathy complicating Roux-en-Y Gastric Bypass: an underrecognized cause of irreversible renal failure. <u>Clin J Am Soc Nephrol</u> . 2008; 3(6):1676-83 [410]	Série de cas	N = 11 biopsies rénales de néphropathie oxalique post by-pass gastrique). 100 % d'hypertension préexistante, 82 % de diabète préexistant. Délai de diagnostic médian 12 mois après chirurgie avec créatinine médiane très altérée à 572 µmol/l. Lésions associées de néphropathie diabétique dans 64 % des cas. Évolution vers l'insuffisance rénale terminale dialysée dans 72 % des cas.

## Troubles cardiaques

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Ndumele et al. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide and heart failure risk among individuals with and without obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.</i> <u>Circulation</u> . 2016; 133(7):631-8 [411]	Étude de cohort	N= 12 230 participants de l'étude ARIC ont été suivis en moyenne 20,6 ans. 1861 évènements d'insuffisance cardiaque (IC) sont survenus. Il existait une faible association inverse entre - proBNP et l'IMC basal. Le dosage de NT-proBNP permet néanmoins de prédire la survenue d'un évènement d'IC. Dans cette population, des valeurs seuils plus basses doivent vraisemblablement être considérées et nous inciter à l'instauration plus précoce de mesures préventives : par exemple, un risque d'IC à 10 ans > 10 % par an en cas d'obésité sévère avec un NT-proBNP compris entre 100 et 200 pg/ml.
Delvecchio et al. Cardiovascular Implications in Idiopathic and Syndromic Obesity in Childhood: An Update. <u>Front Endocrinol (Lausanne)</u> . 2020; 11:330 [412]	Revue de la littérature	Synthèse sur les connaissances actuelles des conséquences cardiovasculaires de l'obésité syndromique et de l'obésité idiopathique : similarités et différences.
Garvey et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. <u>Endocr Pract</u> . 2016; 22 Suppl 3:1-203 [413]	Recommandations	Recommandations sur la prise en charge de l'obésité aux Etats Unis. Les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être maîtrisés chez les patients en surpoids ou obèses. Une recherche de maladie cardiovasculaire doit être faite chez ces patients par l'interrogatoire et l'examen physique. En fonction du risque cardiovasculaire du patient, des examens complémentaires doivent être réalisés avec recours ou non à un cardiologue.
Ko et al. Coarctation of the aorta and left ventricular diverticulum in Kabuki syndrome. <u>Pediatr Int</u> . 2019; 61(2):200-201 [414]	Étude de cas	Cas d'un patient de 11 mois atteint du syndrome de KABUKI et opéré d'une coarctation de l'aorte ainsi que d'une cure de diverticule du VG. Chez les patients porteurs d'un syndrome de Kabuki, la fréquence des malformations cardiaques congénitales est de l'ordre de 40 % à 50 %. Les malformations les plus courantes sont les communications interauriculaire, interventriculaire et les coarctation de l'aorte. Le cas présenté était porteur d'une CIA, d'une CIV, d'une coarctation de l'aorte et d'un diverticule du VG .
Ayerza Casas et al. Cornelia de Lange syndrome: Congenital heart disease in 149 patients. <u>Med Clin (Barc)</u> . 2017;149(7):300-302 [415]	Étude de cohorte	N=149. L'objectif de l'étude était d'étudier l'incidence et la nature des maladies cardiaque congénitales chez les patients porteurs d'un syndrome de Cornelia de Lange. 34,9 avait une cardiopathie congénitale (50 % de communications interauriculaire ou ventriculaire, 27 % de sténoses pulmonaires et 10 % de coarctations de l'aorte). Les défauts de communications prédominaient chez les NIPBL+ et les sténoses pulmonaires étaient plus communes chez les patients HDAC8P.
Raible et al. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. <u>Am J Med Genet A</u> . 2019; 179(7):1126-1138 [105]	Étude de cohorte	L'obésité, l'atteinte pulmonaire et les atteintes squelettiques sont les caractéristiques les plus notables qui distinguent le syndrome CHOPS, du syndrome de Cornelia de Lange. Le syndrome de CHOPS est un trouble distinct et cliniquement identifiable

## Troubles veinolympatiques

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Davies et al. Obesity and lower limb venous disease - The epidemic of phlebesity. <i>Phlebology</i> . 2017; 32(4):227-33 [416]	Revue de la littérature	Revue sur les pathologies veineuses et l'obésité, en soulignant le manque de données dans la population des patients obèses, souvent exclue des études.
Quirke et al. Risk factors for nonpurulent leg cellulitis: a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Dermatol</i> . 2017; 177(2):382-394 [417]	Revue systématique de la littérature	Revue sur les risques de développer un érysipèle. Les facteurs de risque sont les antécédents d'érysipèle, ulcère de jambes, lymphœdème/œdème chronique de jambes, les pathologies entraînant des excoriations cutanées (en particulier intertrigos) et un IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> .
Dupuy et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. <i>BMJ</i> . 1999; 318(7198):1591-4 [418]	Étude cas-témoins	N = 167 patients français admis à l'hôpital pour érysipèle et 294 patients témoins. Les facteurs de risque étaient une altération de la peau (ulcères de jambe, intertrigo, dermatose de la peau), lymphœdème), une insuffisance veineuse, un œdème de jambes, et un surpoids.
Buso et al. Lipedema: A call to action! <i>Obesity (Silver Spring)</i> . 2019; 27:1567-76 [419]	Mise au point	Mise au point complète sur le lipœdème avec les hypothèses physiopathologiques, les signes cliniques, la prise en charge médicale et chirurgicale.
HAS 2011. La compression médicale dans le traitement du lymphœdème [420]	Bon usage des technologies de santé	Recommandations pour le traitement des lymphœdèmes avec les deux phases : la première, dite intensive, destinée à réduire le volume et basée exclusivement sur des bandages avec des bandes à allongement court (< 100 %) et la seconde, dite d'entretien, destinée à stabiliser le volume au long court et basée sur le port de compression élastique.
HAS 2019. PNDS Lymphœdème primaire [421]	PNDS	PNDS sur le lymphœdème primaire.
HAS 2020. Bandes sèches à allongement long - Prise en charge du lymphœdème et des ulcères veineux actifs [422]	Recommandations	Confirmation de la place des bandes à allongement court dans le traitement des lymphœdèmes.

## Cancer

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Nishi et al. Growth Hormone Treatment and Adverse Events. <i>Pediatr Endocrinol Rev</i> . 2017; 14 Suppl 1(Suppl 1):235-239 [423]	Revue de la littérature	Les thérapies par GH entreprises dans le SPW ou le syndrome de Turner n'étaient pas associées à une plus grande survenue de leucémie chez les patients qui n'avaient par ailleurs pas de sur-risque particulier de leucémie.
Perrone et al. Oxidative Stress in Cancer-Prone Genetic Diseases in Pediatric Age: The Role of Mitochondrial	Revue de la littérature	Le SPW a des liens étroits avec le stress oxydant (plusieurs études l'ont démontré). Le SPW n'est pas connu pour entraîner de sur-risque de cancer en particulier, mais l'augmentation de

Dysfunction. <u>Oxid Med Cell Longev.</u> 2016; 2016:4782426 [424]		l'espérance de vie des patients pourrait permettre l'émergence de cancers, du fait du rôle connu de l'hyperméthylation de l'ADN dans le développement de certains cancers et d'autres part du gène codant pour la neclin, situé sur la région 15q11-13 mutée dans le SPW et ayant un rôle de gène suppresseur de tumeur (l'auteur cite de plus un rapport de cas d'une tumeur carcinoïde bronchique chez un jeune homme atteint de SPW de 28 ans, non fumeur)
Hjortshøj et al. Risk for cancer in patients with Bardet-Biedl syndrome and their relatives. <u>Am J Med Genet A.</u> 2007; 143A(15):1699-702 [425]	Étude de cohorte (registres) rétrospective	N = 116 patients atteints de BBS et 428 apparentés (96 familles). L'incidence des cancers a été relevée. Deux cas de cancers ont finalement été rapportés, avec 4,3 attendus. Les cancers étaient un carcinome embryonnaire du testicule chez un homme de 23 ans et un neurinome de l'acoustique chez un homme de 51 ans. Parmi les apparentés, 30 cancers ont été détectés, avec 45,2 attendus. Aucun cancer rénal n'a été observé dans les 2 groupes. Cette étude ne soutient pas la thèse d'un risque augmenté de cancer rénal chez les patients atteints de BBS et leurs apparentés. Les auteurs citent aussi 3 rapports de cas de tumeurs d'autre nature : craniopharyngiome lymphome et un glioblastome.
Beales et al. Renal cancer and malformations in relatives of patients with Bardet-Biedl syndrome. <u>Nephrol Dial Transplant.</u> 2000; 15(12):1977-85 [426]	Étude de cohorte (registres) rétrospective	N = 180 apparentés de 109 patients atteints de BBS au Royaume-Uni. Les auteurs ont rapporté 3 cas de carcinome rénal : un homme de 37 ans, un homme de 52 ans et une femme de 40 ans. Cela représenterait une multiplication du risque par 17 de développer ce type de cancer avant l'âge de 55 ans. Les auteurs suggèrent que les personnes atteintes de BBS ont un risque augmenté de carcinome rénal.
Grechukhina et al. Endometrial Carcinoma in a 26-Year-Old Patient with Bardet-Biedl Syndrome. <u>Case Rep Obstet Gynecol.</u> 2018; 2018:1952351 [427]	Étude de cas	Carcinome endométrial chez une jeune femme de 26 ans atteinte de BBS, avec un BMI de 54 kg/m <sup>2</sup> (pas de précision sur la nature de la mutation). Autres case reports : en 1980 ; 2 sœurs atteintes de BBS âgées de 40 ans (Schwab and Kriz).
Zaldivar et al. Asymptomatic renal cell carcinoma as a finding of Bardet Biedl syndrome. <u>Ophthalmic Genet.</u> 2008; 29(1):33-5 [428]	Étude de cas	Carcinome rénal à cellules claires métastatique au foie et aux ganglions iliaques externes, de 20 cm de diamètre, chez un jeune homme de 30 ans (pas de diagnostic génétique, IMC 23,6 kg/m <sup>2</sup> ).
Boot et al. Benign and malignant tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. <u>Am J Med Genet A.</u> 2018; 176(3):597-608 [429]	Étude de cohorte	N = 87 patients hollandais atteints de syndrome de Rubinstein Taybi. Les auteurs ont mesuré l'incidence des tumeurs bénignes et malignes et ont retrouvé au total 35 tumeurs (bénignes et malignes) chez 26 individus de la cohorte. Les méningiomes et les pilomatricomes étaient les tumeurs bénignes les plus fréquentes et leur incidence était significativement plus élevée que celle de la population hollandaise. 5 tumeurs malignes ont été recensées chez 4 individus : médulloblastome, lymphome B à grandes cellules, cancer du sein, carcinome pulmonaire non à petites cellules, adénocarcinome colique. En comparaison à la population générale hollandaise, cela ne représentait pas un sur risque de tumeur maligne. Mais les auteurs en appellent tout de même à la prudence compte tenu du faible effectif de leur cohorte.
Villani et al. Recommendations for Cancer Surveillance	Avis d'expert	Les auteurs rappellent que le syndrome de Rubinstein-Taybi est lié à une mutation germinale



in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. <u>Clin Cancer Res.</u> 2017; 23(12):e83-e90 [430]	Recommandations	de CREBBP (40-50 %) ou EP300 (3–8 %), affectant toutes deux une voie impliquée dans le cancer. Même si plusieurs études de cas suggèreraient un risque de cancer accru chez ses patients, le risque est en réalité inconnu et ne serait que modérément augmenté. Pour les tumeurs bénignes, le risque d'en développer est augmenté chez ses patients. Vu le manque de données quant au risque de cancer, les auteurs ne peuvent recommander une surveillance ferme des cancers mais ils conseillent toutefois une évaluation rapide de tout nouveau symptôme persistant chez ces patients.
Papadakis et al. Follicular variant of papillary thyroid cancer in Alström syndrome. <u>Fam Cancer.</u> 2015; 14(4):599-602 [66]	Étude de cas	Les auteurs ont rapporté le cas d'une femme de 35 ans porteuse d'un syndrome d'Alström qui a contracté un carcinome papillaire de la thyroïde de type folliculaire et c'est le premier cas décrit de malignité thyroïdienne dans ce syndrome.
Moberg et al. Is endometroid cancer of the ovaries a late manifestation of Alström syndrome? <u>J Intern Med.</u> 2009; 265(2):296-8 [431]	Étude de cas	Les auteurs ont rapporté le cas d'une femme de 39 ans porteuse d'un syndrome d'Alström qui a contracté une tumeur ovarienne bilatérale de type carcinome endométrioïde, associée à une tumeur synchrone du même type au niveau de l'utérus (mais moins bien différenciée). Les auteurs estiment possible que le syndrome d'Alström puisse être associée à un plus grand risque de tumeur ovarienne sur le plan physiopathologique et compte tenu du fait que la patiente avait un âge relativement élevé pour un patient atteint de ce syndrome.
Mantovani G et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. <u>Nat Rev Endocrinol.</u> 2018; 14(8):476-500 [66]	Conférence de consensus Recommandations	3 rapports de cas ont décrit la coexistence de pseudohypoparathyroïdie (PHP) ou apparentés et de cancer : PHP1A et astrocytome pilocytique cérébelleux PHP1B et ostéosarcome et hétéroplasie osseuse progressive (POH) avec médulloblastome. Néanmoins, les études à grande échelle ayant pour but de déterminer le risque tumoral des patients atteints de PHP n'ont pas été réalisées. Une étude danoise a cherché à déterminer la mortalité et le risque de complications dans une cohorte de 60 patients atteints de PHP ou apparentés (avec un diagnostic soit clinique soit génétique). Il n'a pas été mis en évidence de sur-risque de pathologies malignes par rapport à la population générale, et les résultats ont été similaires en ne considérant que le sous-groupe de patients avec un diagnostic génétique. Chez les patients atteints de PHP1B avec MLID (multilocus imprinting disturbance), une augmentation du risque de tumeur a été suspectée car la plupart des patients avec MILD sont associés avec un syndrome de Beckwith–Wiedemann, caractérisé par des troubles de la croissance et des tumeurs embryonnaires. Mais le peu de données collectées ne rapporte pas de cas de tumeurs chez ces patients PHP1B et MLID
Schultz-Pedersen S et al. Evidence of decreased risk of cancer in individuals with fragile X. <u>Am J Med Genet.</u> 2001; 103(3):226-30 [432]	Étude de cohorte	N = 223 patients danois porteurs du syndrome X fragile Les auteurs ont mesuré l'incidence du cancer. 4 cas de cancer ont été retrouvés (pancréas, vessie, utérus et rectum). Comparé au taux de cancer de la population générale danoise, cela correspond à un ratio d'incidence standardisée de 0,28 (IC 95% de 0,1 à 0,8), donc une réduction du risque dans cette cohorte.
Sund et al. Cancer incidence among persons with	Étude de	N = 302 patients finlandais atteints de syndrome X fragile

<p>fragile X syndrome in Finland: a population-based study. <u>J Intellect Disabil Res.</u> 2009; 53(1):85-90 [433]</p>	<p>cohorte</p>	<p>Les auteurs ont mesuré l'incidence des cancers dans les registres finlandais de patients atteints de syndrome X fragile diagnostiqués entre 1982 et 1986, jusqu'en 2005. 11 cas de cancers ont été recensés avec un suivi moyen de 21,4 ans. Le nombre de cas attendus dans la population finlandaise était de 13,8. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre l'incidence constatée et l'incidence théorique, avec un ratio d'incidence standardisée de 0,8 (IC 95% de 0,4 à 1,4). En revanche, une augmentation du risque de cancer des lèvres a été retrouvée (ratio d'incidence de standardisée de 2,3, IC 95 % de 2,8 à 85) et plus globalement ceux de la sphère orale (ratio d'incidence de standardisée de 8,1, IC 95 % de 1,7 à 24).</p>
<p>Rosales-Reynoso et al. Gene expression profiling identifies WNT7A as a possible candidate gene for decreased cancer risk in fragile X syndrome patients. <u>Arch Med Res.</u> 2010; 41(2):110-118.e2 [434]</p>	<p>Étude in vitro.</p>	<p>À partir de sérum de N = 10 patients atteints du syndrome X fragile et 10 sujets témoins. Analyse moléculaire par puces à ADN. Le gène WNT7A pourrait être en lien avec le risque de protection de développer des cancers chez ces patients.</p>
<p>Lucá et al. The fragile X protein binds mRNAs involved in cancer progression and modulates metastasis formation. <u>EMBO Mol Med.</u> 2013; 5(10):1523-36 [435]</p>	<p>Expérimentation sur modèles cellulaires et sur l'animal</p>	<p>Les niveaux d'expression des ARNm FMRP and FMR1 corrélaient avec les indicateurs pronostiques dans les cancers du sein agressifs, la probabilité de métastases dans le cancer du poumon et les cancers du sein triples négatifs. La surexpression de FMRP dans des tumeurs primaires du sein chez la souris favorise les métastases pulmonaires alors que son inhibition a l'effet opposé, ce qui suggère une régulation de l'invasion et de la dissémination. FMRP se lie à des ARNm impliqués dans la transition épithéliale mésenchymale et l'invasion incluant la cadhérine E et la vimentine (marqueurs de la progression du cancer).</p>
<p>de Rooij et al. PHF6 mutations in paediatric acute myeloid leukaemia. <u>Br J Haematol.</u> 2016; 175(5):967-971 [436]</p>	<p>Étude de cohorte</p>	<p>Mutations de PHF6 pourraient être associées à certaines formes de leucémie pédiatrique sans qu'il puisse être possible d'identifier l'impact pronostic de telles mutations.</p>
<p>Hsu et al. Phf6-null hematopoietic stem cells have enhanced self-renewal capacity and oncogenic potentials. <u>Blood Adv.</u> 2019; 3(15):2355-2367 [437]</p>	<p>Expérimentation sur l'animal (in vitro et in vivo)</p>	<p>Cette étude et d'autres citées dans la publication révèle le rôle crucial de PHF6 dans l'hématopoïèse physiologique et au niveau de l'oncogénèse.</p>
<p>Dardour et al. Bilateral renal tumors in an adult man with Smith-Magenis syndrome: The role of the FLCN gene. <u>Eur J Med Genet.</u> 2016; 59(10):499-501 [438]</p>	<p>Étude de cas</p>	<p>Un homme de 57 ans atteint d'un syndrome de Smith Magenis a présenté des tumeurs du rein bilatérales. Cela serait en rapport avec l'haploinsuffisance du gène FLCN localisé dans la région délétée et qui est un gène suppresseur de tumeur connu. Ce type d'haploinsuffisance cause le syndrome de Birt-Hogg-Dubé caractérisé par des kystes pulmonaires, des tumeurs du rein et de la peau. Cette observation suggère que le suivi des patients atteints d'un syndrome de Smith Magenis doit aussi se focaliser sur les possibles manifestations du syndrome de Birt-Hogg-Dubé.</p>
<p>Lambert et al. The 22q11.2 deletion syndrome: Cancer predisposition, platelet abnormalities and cytopenias. <u>Am J Med Genet A.</u> 2018; 176(10):2121-2127 [439]</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Les auteurs décrivent un risque accru de cancer bien que le mécanisme ne soit pas complètement élucidé. Cette revue décrit les données actualisées sur les manifestations onco-hématologiques de la délétion 22q11.2. Il semble que la prévalence des cancers soit augmentée (5,7%, vs 3,1 % dans la population de référence) dans la cohorte étudiée de</p>

		patients de la délétion 22q11.2. Il n'est pas encore clair si la délétion est responsable de ce risque accru ni quels gènes seraient impliqués, d'autres investigations sont nécessaires pour répondre à ces questions.
Nguyen et al. Pineoblastoma in a child with 22q11.2 deletion syndrome. <u>BMJ Case Rep.</u> 2018; 2018:bcr2018226434 [440]	Étude de cas	Les auteurs rapportent le cas d'un enfant de 4 ans présentant une délétion 22q11.2 et un pinéoblastome alors qu'une IRM cérébrale pratiquée 2 ans en arrière ne révélait aucune anomalie. Il s'agit du 2 <sup>e</sup> cas de pinéoblastome décrit dans la littérature chez les patients atteints de syndrome de DiGeorge.
Campbell et al. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. <u>Am J Med Genet A.</u> 2018; 176(10):2058-2069 [441]	Étude de cohorte	N = 1421 patients avec diagnostic génétique confirmé de délétion 22q11.2 entre 1992 et 2018. Il s'agit d'une cohorte longitudinale. La plupart de ces enfants a plus de 8 ans, 53 % ont plus de 18 ans. La plupart des problèmes médicaux incluent des dysfonctions immunitaires ou des allergies (77 %), malformations du palais (67 %), malformations cardiaques (64 %), gastrproblèmes gastro intestinaux (65 %), dysfonction endocrinienne (>50 %), scoliose (50 %), malformations rénales (16 %), et anomalies des voies aériennes. Pas de risque carcinologique signalé mais population jeune.
Cordeddu et al. Refinement of the clinical and mutational spectrum of UBE2A deficiency syndrome. <u>Clin Genet.</u> 2020; 98(2):172-178 [442]	Étude de cohorte	N = 22 patients dont 7 ont présenté une tumeur de la glande pinéale. Un adulte porteur de ce syndrome a présenté une leucémie aiguë myéloïde.
Werner et al. Laron Syndrome Research Paves the Way for New Insights in Oncological Investigation. <u>Cells.</u> 2020; 9(11):2446 [443]	Revue de la littérature	En combinant les données génomiques de patients atteints de syndrome de Laron, les auteurs ont révélé que les voies métaboliques clés impliquées dans la cancérogénèse étaient régulées négativement chez les patients atteints, pouvant expliquer la protection contre le cancer des patients porteurs de syndrome de Laron.
Werner et al. Genome-Wide Profiling of Laron Syndrome Patients Identifies Novel Cancer Protection Pathways. <u>Cells.</u> 2019; 8(6):596 [444]	Revue de la littérature	Cette revue montre les articles récemment conduits sur les analyses de profilage pan-génomique pour identifier les mécanismes et les voies de signalisation directement impliqués dans la relation entre des bas niveaux d'IGT1 au cours de la vie et la protection contre le cancer.
Shevah et al. Patients with congenital deficiency of IGF-I seem protected from the development of malignancies: a preliminary report. <u>Growth Horm IGF Res.</u> 2007; 17(1):54-7 [445]	Étude de cohorte	N = 538 patients, incluant 230 patients avec un syndrome de Laron et 308 patients avec un déficit en GH isolé, ou au récepteur de la GHRH, et des déficits multiples en hormones anté-hypophysaires. A révélé qu'aucun des 230 patients homozygotes ayant un syndrome de Laron, y compris les patients substitués par IGF1 ou GH n'a eu de cancer jusqu'à l'âge de 85 ans.
Steuerman et al. Congenital IGF1 deficiency tends to confer protection against post-natal development of malignancies. <u>Eur J Endocrinol.</u> 2011; 164(4):485-9 [446]	Étude de cohorte	30 patients atteints de cancer ont été reportés parmi les 752 membres au premier degré hétéozygotes d'un syndrome de Laron (4 %), et 31 cas de cancer (principalement tumeurs du poumon, prostate, sein et colon) ont été rapportés parmi 131 apparentés suivants (23,7 %). Cette différence était statistiquement significative.
Tate et al. Endometrial Carcinoma with an Unusual Morphology in a Patient With Cornelia de Lange	Étude de cas	Les auteurs rapportent le premier cas d'une femme de 36 ans atteinte du syndrome de Cornelia de Lange ayant présenté un carcinome endométrial de l'isthme utérin.

Syndrome: A Case Study. <u>Int J Gynecol Pathol</u> . 2019; 38(4):340-345 [447]		
Fazio et al. First evidence of a paediatric patient with Cornelia de Lange syndrome with acute lymphoblastic leukaemia. <u>J Clin Pathol</u> . 2019; 72(8):558-561 [448]	Étude de cas	Les auteurs ont décrit le premier cas pédiatrique d'un patient porteur d'un syndrome de Cornelia de Lange ayant développé une leucémie aiguë lymphoblastique.
Vial et al. Down syndrome-like acute megakaryoblastic leukemia in a patient with Cornelia de Lange syndrome. <u>Haematologica</u> . 2018; 103(6):e274-e276 [449]	Étude de cas	Les auteurs rapportent le cas d'un enfant de 3 ans porteur d'un syndrome de Cornelia de Lange ayant présenté une leucémie mégacaryoblastique aiguë avec un profil immunophénotypique typique du syndrome de Down.
Santoro et al. Unusual association of non-anaplastic Wilms tumor and Cornelia de Lange syndrome: case report. <u>BMC Cancer</u> . 2016; 16:365 [450]	Étude de cas	Les auteurs rapportent le second cas d'un enfant de 2 ans porteur d'un syndrome de Cornelia de Lange et ayant développé un néphroblastome non anaplasique.
Murakami et al. Update of the genotype and phenotype of KMT2D and KDM6A by genetic screening of 100 patients with clinically suspected Kabuki syndrome. <u>Am J Med Genet A</u> . 2020; 182(10):2333-2344 [451]	Étude de cohorte	N = 100 patients suspectés d'être atteints d'un syndrome de Kabuki. Les auteurs ont séquencé le génome de ces patients. 76 variants (43 nouveaux) dans le gène KMT2D et 4 variants (3 nouveaux) dans le gène KDM6A ont été identifiés comme pathogénique ou probablement pathogénique. Ils ont décrit le phénotype de 44 patients atteints dont un atteint d'un cancer cervical à l'âge de 16 ans (origine histologique inconnue). Bien que des variants somatiques dans les gènes KMT2D et KDM6A ont été décrits dans certains cancers (leucémies, cancers gastrointestinaux et tumeurs du système nerveux central), des cas de cancers ont été rapportés chez seulement 10 patients porteur de syndrome de Kabuki. L'âge moyen de développement des tumeurs chez ces patients (plus le cas rapporté ici, soit 11 patients) était de 9 ans. Il n'y a pas d'information sur la prévalence des tumeurs dans la population de syndrome de Kabuki car il ne s'agit que de rapports de cas. La prévalence des tumeurs dans la présente étude était de 1,25 % (1/80). La prévalence des tumeurs dans la population japonaise de moins de 20 ans est <0,02 %. Il est donc possible que le syndrome de Kabuki augmente le risque de développement de tumeur.
Wang et al. Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms. <u>World J Pediatr</u> . 2019; 15(6):528-535 [452]	Revue de la littérature	Le risque de Cancer a été exploré dans cette revue et les auteurs suggèrent un lien de causalité entre les mutations du gène KMT2D et la survenue de cancers. En 2015, a été décrit le cas d'un épépendymome spinal et un cas de fibroblastome à cellules géantes chez une jeune fille de 12 ans atteinte du syndrome de Kabuki. L'association non accidentelle entre pilomatricome et syndrome de kabuki a aussi été décrite (Bernier FE, <u>Pediatr Dermatol</u> . 2017).
Teranishi et al. Cancer Management in Kabuki Syndrome: The First Case of Wilms Tumor and a Literature Review. <u>J Pediatr Hematol Oncol</u> . 2018; 40(5):391-394 [453]	Revue de la littérature	Les auteurs décrivent le cas d'une enfant de 3 ans atteinte d'un syndrome de Kabuki et d'une tumeur de Wilms, qui s'ajoute aux 9 autres cas décrits dans la littérature.

### Situations nécessitant une prise en charge en urgence

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
HAS 2019. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. [454] <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denutrition_cd_2019_11_13_v0.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denutrition_cd_2019_11_13_v0.pdf</a>	Recommandations	Décrit les définitions, les outils diagnostiques, les critères de diagnostic et de sévérité et les méthodes de de l'état nutritionnel au cours de l'hospitalisation et en ambulatoire.
Trullàs et al. Difficulties in the diagnosis of heart failure in patients with comorbidities. <u>Rev Clin Esp</u> . 2016; 216(5):276-85 [455]	Revue de la littérature	Description des difficultés cliniques pour des patients avec comorbidités en particulier l'obésité.
Manthous et al. Avoiding Management Errors in Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome. <u>Ann Am Thorac Soc</u> . 2016; 13(1):109-14 [456]	Recommandations	Conseils pratiques aux cliniciens qui expliquent les raisons des décompensations cardiorespiratoires chez les personnes en situation d'obésité, la conduite à tenir et les moyens de prévention.
Martino et al. Extreme obesity and outcomes in critically ill patients. <u>Chest</u> . 2011; 140(5):1198-1206 [457]	Étude de cohorte	N = 8 813 patients sont inclus parmi lesquels 348 avaient un IMC entre 40 et 50 kg/m <sup>2</sup> , 118 entre 50 et 60 kg/m <sup>2</sup> , et 58 avec IMC>60 kg/m <sup>2</sup> . Données multicentriques internationales portant sur 355 services de réanimation dans 33 pays entre 2007 et 2009. La mortalité après ajustement des facteurs confondants n'est pas modifiée chez les patients avec obésité très sévère mais les durées de la ventilation, du séjour en réanimation et à l'hôpital sont supérieures quand l'IMC dépasse 60 kg/m <sup>2</sup> .
McClave et al. Nutrition therapy of the severely obese, critically ill patient: summation of conclusions and recommendations. <u>JPEN J Parenter Enteral Nutr</u> . 2011; 35(5 Suppl):88S-96S [458]	Recommandations	Aborde les spécificités de la prise en charge nutritionnelle des personnes en obésité sévère dans le contexte de soins critiques.

### Évaluation et accompagnement éducatif, social, familial

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Rice et al. The Characteristics of Temper Outbursts in Prader-Willi Syndrome. <u>Am J Med Genet A</u> . 2018; 176(11):2292-2300 [459]	Étude qualitative	N = 101 soignants de premier recours et 101 patients avec SPW (16 ans en moyenne, de 1 à 64 ans, 62 hommes, 39 femmes ; 57 délétions, 36 disomies, 8 autres). <u>Objectif</u> : Proposer un schéma de compréhension des crises de colère des personnes avec SPW, en utilisant le questionnaire des associations internationales du SPW. <u>Résultats</u> : Les adolescents présentent des comportements plus graves que les enfants ou les adultes. La fréquence des colères diminue avec l'âge tandis que leur durée augmente.

		Colères déclenchées par des frustrations, des injustices, des difficultés d'adaptation. Approche comportementale et aspects thérapeutiques abordés.
Rice et al. The developmental trajectory of disruptive behavior in Down syndrome, Fragile X syndrome, Prader-Willi syndrome and Williams syndrome. <u>Am J Med Genet C Semin Med Genet</u> . 2015; 169(2):182-7 [460]	Étude de cohorte	248 patients avec syndrome et déficience intellectuelle : 78 avec Syndrome de Down, 63 avec Syndrome X fragile, 51 avec SPW, 62 avec Syndrome Williams. <u>Objectif</u> : Identifier l'évolution de l'agressivité verbale, physique, et les crises de colère en utilisant le questionnaire DBC (Developmental Behavior Checklist), à 5 temps différents sur une période de 18 ans. <u>Résultats</u> : Pas de diminution de l'agressivité verbale au cours du temps. L'agressivité physique et les crises clastiques diminuent avant l'âge de 19 ans pour 3 syndromes, au-delà pour les personnes avec SPW.
Ishii et al. Autistic, Aberrant, and Food-Related Behaviors in Adolescents and Young Adults with Prader-Willi Syndrome: The Effects of Age and Genotype. <u>Behav Neurol</u> . 2017; 2017:4615451 [461]	Étude de cohorte rétrospective	N = 65 patients SPW (20 <18 ans ; 45 ayant de 18 à 29 ans). <u>Objectif</u> : Évaluer l'évolution des troubles comportementaux/autistiques et alimentaires dans la période de transition. Questionnaires : ABC-J (Behavior Checklist Japanese version), PARS (Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale) et FRPQ (Food Related Problem Questionnaire). <u>Résultats</u> : Les troubles du comportement et les traits autistiques s'aggravent après 18 ans (ABC-J p=0,004 ; PARS p=0,021) en particulier pour les patients disomiques. Les troubles du comportement alimentaires ne sont stables dans le temps (FRPQ p=0,163).
Schrander-Stumpel et al. Healthcare Transition in Persons With Intellectual Disabilities: General Issues, the Maastricht Model, and Prader-Willi Syndrome. <u>Am J Med Genet C Semin Med Genet</u> . 2007; 145C(3):241-7 [273]	Étude de cohorte	N = 74 adultes avec SPW. <u>Objectif</u> : Identifier les besoins médicaux lors de la transition des personnes avec SPW. <u>Résultats</u> : Cette période est caractérisée par une augmentation de l'obésité, du diabète, de l'HTA, des problèmes cardiaques, des troubles du sommeil, de l'ostéoporose et doit donc être abordée avec vigilance. Il est également conseillé d'anticiper les problèmes psychiatriques notamment chez les sujets disomiques. Met en avant l'intérêt de soins spécialisés, continus et coordonnés, individualisés et adaptés à l'âge. Exemple de prise en charge en transition avec une approche pluriprofessionnelle incluant le médecin spécialisé dans la DI et le généticien.
Paepegaey et al. Impact of transitional care on endocrine and anthropometric parameters in Prader-Willi syndrome. <u>Endocr Connect</u> . 2018; 7(5):663-672 [462]	Étude de cohorte rétrospective	N = 95 Adultes SPW. <u>Objectif</u> : Comparer 2 groupes de patients ayant reçu ou non un suivi multidisciplinaire et transition médicale. <u>Résultats</u> : La prise en charge multidisciplinaire depuis l'enfance et la transition s'accompagnent d'un IMC moindre chez les adultes et d'une moindre prise de traitements psychotropes.
Suris et al. Key Elements for, and Indicators of, a Successful Transition: An International Delphi Study. <u>J Adolesc Health</u> . 2015; 56(6):612-8 [463]	Avis d'experts	N = 37 experts internationaux. <u>Objectif</u> : Obtenir un consensus sur les éléments clés d'un programme de transition et les indicateurs de succès (méthodologie DELPHI). <u>Résultats</u> : 70 % des experts sont d'accord sur 6 points clés (la coordination faisant quasi-

		consensus : 97 %) et sur 8 indicateurs de réussite (la non perte de vue faisant quasi-consensus : 91 %).
Bretault et al. Management of Hypothalamic Obesity during Transition from Childhood to Adulthood. <u>Endocr Dev.</u> 2018; 33:57-67 [464]	Revue de la littérature	<u>Objectif</u> : Identifier les risques et énoncer des recommandations pour la transition des patients avec une obésité hypothalamique (HO). <u>Résultats</u> : Les risques de prise de poids et de complications médicales sont augmentés lors de la transition, pour les patients vivant chez leurs parents, et inactifs en termes d'activité physique Pour éviter les perdus de vue, sont préconisés : un lieu de soins unique même en cas de pluripathologies, un travail collaboratif des professionnels, une implication des patient, la préparation de la transition, un suivi hormonal, un régime et une activité physique maintenus, l'anticipation des conséquences psychosociales de l'obésité.
Hokken-Koelega et al. Bridging the gap: metabolic and endocrine care of patients during transition. <u>Endocr Connect.</u> 2016; 5(6):R44-R54 [465]	Avis d'experts	130 experts représentant 25 pays : 65,3 % d'endocrinologues pédiatres ; 30,6 % d'endocrinologues adultes et 4,1 % d'IDE. <u>Objectif</u> : Faire un état des lieux et des préconisations pour la transition des patients avec des troubles complexes. <u>Résultats</u> : Il existe parfois une difficulté émotionnelle à se détacher du pédiatre. La transmission de la responsabilité des parents au jeune peut être abrupte. Un modèle de transition unique n'a pas de sens. Il faut : annoncer, préparer la transition, guider vers l'autonomie des soins dès le début de l'adolescence et à l'âge adulte pour assurer un continuum, assurer une approche pluridisciplinaire, s'adapter à l'individu, prévenir les complications médicales (croissance, densité osseuse, obésité, métabolisme, puberté, fertilité).

### Éducation thérapeutique du patient/aidants

Source Reference article	Méthodologie	Commentaires et résultats
Kodra et al. Parent training education program: a pilot study, involving families of children with Prader-Willi syndrome. <u>Ann Ist Super Sanita.</u> 2016; 52(3):428-433 [466]	Étude de cohorte unicentrique	N= 43 parents d'enfants avec SPW, âge moyen des jeunes = 13 ans (de 1 à 37 ans). <u>Objectif</u> : évaluer un programme d'éducation thérapeutique de 12 sessions de 2h30 chacune <u>Méthode</u> : questionnaire d'évaluation à la fin du programme et 6 mois après. Le questionnaire comprend 11 items avec échelle de Likert et 1 question libre. <u>Résultats</u> : - Domaines prioritaires pour les parents : management des problèmes comportementaux, restriction de l'alimentation, autonomie et relations. - Acquisition de compétences pour gérer les troubles comportementaux (50 %)

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acquisition de compétences pour aider à l'autonomie et à l'intégration mais effet moindre à 12 mois</li> <li>- Les parents se sont déclarés satisfaits des connaissances acquises (86 %).</li> </ul> <p>NB : meilleurs scores si les parents sont jeunes.</p>
Van Hooren et al. Ethics of prevention: an interactive computer-tailored program. <u>Scand J Public Health</u> . 2007; 35(5):503-9 [467]	Étude qualitative	<p>N = 16 professionnels de santé et 12 parents</p> <p><u>Objectif</u> : établir un état des lieux des connaissances, des réflexions, et discussions auprès des soignants de SPW au sujet du dilemme « respect de l'autonomie vs restriction alimentaire »</p> <p><u>Méthodes</u> : interview sur 1 cas puis retour sur leur propre interview et classement de leur type de stratégie (informative, paternaliste, interprétative) puis nouveau cas et analyse de leurs réponses.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corrélation entre autonomie et délibération, entre autonomie et bien être</li> <li>- Pas de changement entre avant et après discussion des interviews</li> </ul>
van Hooren et al. Between control and freedom in the care for persons with Prader-Willi syndrome: an analysis of preferred interventions by caregivers. <u>Patient Educ Couns</u> . 2006; 63(1-2):223-31 [468]	Étude qualitative	<p>N = 24 parents et 14 soignants de patients SPW</p> <p><u>Objectif</u> : connaître leur stratégie d'intervention selon 8 présentations de cas.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stratégie « laissez faire » utilisée par les parents et les professionnels</li> <li>- Stratégie « active » plus souvent utilisée par les parents</li> </ul>
van den Borne et al. Psychosocial problems, coping strategies, and the need for information of parents of children with Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. <u>Patient Educ Couns</u> . 1999; 38(3):205-16 [469]	Étude qualitative	<p>N = 28 familles d'enfants avec SPW et 22 familles d'enfants avec Angelman (enfants de 0-12 ans)</p> <p><u>Objectif</u> : identifier les problèmes psychosociaux des parents puis identifier les stratégies utilisées par les parents (via un auto-questionnaire).</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Besoin élevé d'informations</li> <li>- Sentiment de perte de contrôle marqué</li> <li>- Sentiment de dépression (surtout chez les mères)</li> </ul> <p>Différence entre les deux syndromes : chez les parents d'enfants avec syndrome d'Angelman, les ont peur des conséquences négatives du syndrome pour eux-mêmes tandis que les parents d'enfants avec un SPW ont peur des conséquences pour leurs enfants).</p>
Hoffman et al. A Nutrition Survey of and Recommendations for Individuals With Prader-Willi Syndrome Who Live in Group Homes. <u>J Am Diet Assoc</u> . 1992; 92(7):823-30 [470]	Étude qualitative	<p>N = 18 diététiciens de foyers</p> <p>Questionnaires aux diététiciens concernant les données anthropométriques et les troubles du comportement alimentaire des patients adultes avec SPW résidant en foyer de vie.</p> <p><u>Résultats</u> :</p> <p>1/3 des résidents ont perdu du poids en instaurant un cadre strict : poids mesuré chaque semaine, régime 1 000 kcal ou plus selon leur poids, activité physique quotidienne, tout en respectant les préférences du patient.</p>



Zyga et al. The PRETEND Program: Evaluating the Feasibility of a Remote Parent-Training Intervention for Children With Prader-Willi Syndrome. <u>Am J Intellect Dev Disabil.</u> 2018; 123(6):574-584 [471]	Étude qualitative	N = 15 parents d'enfants SPW (âgés de 3 à 6 ans) Avec formations de 6 semaines par vidéoconférence puis questionnaire de satisfaction à la fin. <u>Résultat</u> : bonne satisfaction de l'intervention (répondant aux besoins 4,75/5)
Tsai et al. Caregiver priorities for endpoints to evaluate treatments for Prader-Willi syndrome: a best-worst scaling. <u>J Med Econ.</u> 2018; 21(12):1230-1237 [472]	Étude qualitative	N = 457 aidants dont 97 % de parents, âge des patients : 4-54 ans Questionnaire sur leurs préoccupations principales vis-à-vis des objectifs thérapeutiques <u>Résultat</u> : priorité à l'hyperphagie, indépendamment de l'âge du patient, y compris toute petite enfance (sans de TCA encore)
Robb et al. Parental Intention to Support the Use of Computerized Cognitive Training for Children With Genetic Neurodevelopmental Disorders. <u>Front Public Health.</u> 2018; 6:309 [473]	Étude qualitative	N = 58 parents d'enfants avec troubles du neurodéveloppement (dont 8 SPW) Développement d'un questionnaire basé sur les comportements « planifiés » qui statue l'intention d'une personne à engager un comportement prédictible selon 1/ leur attitude envers ce comportement, 2/ leur perception des normes sociétales envers ce comportement et 3/ la perception du contrôle de ce comportement <u>Résultats</u> : - faible niveau de connaissances sur les programmes informatiques d'entraînement cognitif - faible niveau d'expérience de ce type de programme - les parents croient au potentiel de ce type de programme et volonté d'y participer (surtout les parents de garçons) - seules les attitudes envers le comportement prédit le comportement
Tvrdik et al. Stress and coping in parents of children with Prader-Willi syndrome: Assessment of the impact of a structured plan of care. <u>Am J Med Genet A.</u> 2015; 167A(5):974-82 [474]	Étude qualitative	N = 57 parents d'enfants avec SPW (âge moyen 18 ans (de 1 à 46 ans) Questionnaires = Perceived Stress Scale (PSS-14), Coping Health Inventory for Parents (CHIP), Évaluation au bout de 4 à 6 mois d'un plan de soins coordonné individualisé (soins de santé, éducation, aspects légaux, intégration sociale, dynamiques familiales) par un infirmier pédiatrique (« care manager »). <u>Résultats</u> : - Fort niveau de stress parental comparé à la pop générale, associé à l'âge des parents, le nombre d'enfants vivant à domicile, l'âge de l'enfant et son lieu de vie. - Après le programme (N = 38 évalués) : diminution du stress parental et augmentation des comportements d'adaptation pour maintenir l'intégration familiale. NB : Différences de profils entre hommes et femmes
Grolla et al. Specific treatment of Prader-Willi syndrome through cyclical rehabilitation programmes. <u>Disabil Rehabil.</u> 2011; [475]	Article de cohorte rétrospective	N = 49 patients avec SPW (21 F), âge minimal = 19 ans. <u>Objectif</u> : évaluer un programme de rééducation (4 fois par an pendant 4 semaines, 1 500 kcal/j et 6,5h/jour d'APA, musique, psychomotricité, etc.) <u>Résultats</u> : - IMC baisse de 2,1 kg/m <sup>2</sup> en moyenne par séjour par résident - sur 3 patients venant régulièrement, baisse d'IMC de 8.9 kg/m <sup>2</sup> en 6 ans

		- un minimum de 3 sessions par an est nécessaire pour baisser le poids.
Dellve et al. Stress and well-being among parents of children with rare diseases: a prospective intervention study. <u>J Adv Nurs</u> . 2006; 53(4):392-402 [476]	Étude prospective	N = 144 familles dont 17 avec SPW avec suivi à 6 et 12 mois. <u>Objectif</u> : évaluer une intervention de 5 jours « d'empowerment » parental pour des enfants (moyenne d'âge 7 ans). <u>Résultats</u> : Six à 12 mois après ces 5 jours : amélioration des scores de stress, de tension, de leurs connaissances, de leurs capacités d'adaptation (coping ACTIF) (surtout chez le père et les parents travaillant à temps plein).
Descheemaeker et al. The Prader-Willi syndrome: a self supporting program for children, youngsters and adults. <u>Genet Couns</u> . 1994; 5(2):199-205 [477]	Étude de cas	N = 4 enfants avec SPW. Développement d'un programme en 3 points : 1/ leur apprendre l'importance d'habitudes alimentaires, 2/ montrer que leur obsession alimentaire peut être canalisée par les occupations, jeux, et connaître les aliments 3/ une implication active dans leur cadre alimentaire est nécessaire pour « stimuler » leur self contrôle. <u>Objectif</u> : limiter la prise de poids et prévenir les troubles du comportement <u>Résultats</u> : perte de poids de 2,25 kg, peu de modification du comportement, amélioration des scores de performance « intellectuelle » mais diminution de la performance « verbale »
Shiminski-Maher et al. Patient/family preparation and education for complications and late sequelae of craniopharyngiomas. <u>Pediatr Neurosurg</u> . 1994; 21 Suppl 1:114-9 [478]	Point de vue	<u>Objectif</u> : conseiller des stratégies d'éducation thérapeutique du patient (enfant/famille) avec diagnostic de CP. ETP précoce, dès le diagnostic <u>Résultats</u> : Consultations répétées dès le diagnostic (une consultation ne suffit pas pour prendre conscience de tous les troubles), multidisciplinarité importante (IDE, Assistante Sociale) pour vérifier que le patient a compris les propos du médecin.
Thomson et al. "Over time it just becomes easier...": parents of people with Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome speak about their carer role. <u>Disabil Rehabil</u> . 2017; 39(8):763-770 [479]	Article original : étude multicentrique australienne	N = 14 familles d'enfant avec SPW ou Angelman <u>Méthodes</u> : score de stress, type de méthodes de « coping » <u>Résultat</u> : - stress élevé vis-à-vis du diagnostic initial - difficulté à avoir du temps pour soi - manque d'informations sur la maladie, fatigue émotionnelle et physique - stratégies d'accompagnement multiples mais aucune corrélée à la diminution du stress



## Annexe 1. Liste des participants

### La coordination de ce travail a été réalisée par :

Le Pr Christine Poitou-Bernert, Endocrinologie-Diabète-Nutrition, Médecin coordonnateur du site constitutif du Centre de Référence PRADORT « *Syndrome de Prader Willi et autres Obésités avec Troubles du comportement alimentaire* », Centre intégré de l'Obésité, APHP-Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, 75013 Paris.

La mise en page bibliographique a été réalisée par Alice Bellicha, Chef de projet, chercheuse en STAPS.

**Promoteur du PNDS :** Centre de Référence PRADORT « *Syndrome de Prader Willi et autres Obésités avec Troubles du comportement alimentaire* », Hôpital des Enfants, Toulouse, Cedex 9, Médecin Coordonnateur, Pr Maite Tauber, Toulouse

### Centres de Référence associés :

Centre de Référence Coordonnateur des *Déficiences intellectuelles de causes rares*, Département de Génétique, APHP-Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière et Hôpital Armand Trousseau, Paris, Médecin coordonnateur, Dr Delphine Héron.

Centre de Référence constitutif des *Narcolepsies et Hypersomnies Rares*, Service du Sommeil, APHP-Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, Médecin coordonnateur, Pr Arnulf.

Centre de Référence Constitutif des *Maladies Rares à expression psychiatrique*, GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences (site Sainte Anne), Paris, Médecins coordonnateurs, Pr Krebs et Dr Chaumette.

Centre de Référence constitutif des *Pathologies gynécologiques rares*, APHP-Sorbonne Université, Paris, Médecin coordonnateur, Pr Touraine.

### Ont participé à l'élaboration du PNDS :

#### Groupe 1/ Cadrage, bibliographie générale et rédaction

Dr Amélie Bonnefond, Directrice de Recherche INSERM  
Pr Béatrice Dubern, Gastroentérologue-Pédiatre  
Dr Solveig Heide, Généticienne clinique  
Dr Hélène Mosbah, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Pr Christine Poitou, Endocrinologie-Diabète-Nutrition

#### Groupe 2/ Multidisciplinaire- Contributeurs de la rédaction

Alice Bellicha, Chef de projet, chercheuse en STAPS  
Dr Grégoire Benvegna, Psychiatre  
Dr Cécile Ciangura, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Dr Zeina Chaktourah, Gynécologue  
Hélène Chantereau, Diététicienne  
Dr Muriel Coupaye, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Dr Juliette Coursimault, Généticienne clinique  
Dr Gwenaëlle Diene, Pédiatre  
Dr Pauline Dodet, Neurologue, spécialiste du sommeil  
Dr Sophie Dubreuil, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Dr Faucher, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Dr Hugo Garcia, Néphrologue  
Pr Blandine Gatta, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Dr Lise Legrand, Cardiologue  
Florence Menesguen, coordinatrice transition

Dr Emilie Montastier, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Dr Raluca Pais, Hépatologue  
Dr Marie Pigeyre, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Dr Stefania Redolfi, Pneumologue  
Dr Hélène Robert, Médecine Physique et Réadaptation  
Audrey Soquet, Diététicienne  
Dr Stéphane Vignes, Interniste, spécialiste en lymphologie

### **Groupe 3/ Multidisciplinaire-Relecteurs**

Dr Andoni Alli, Pharmacien, spécialiste en ETP  
Dr Alexandra Afenjar, Généticienne clinique  
Dr Guillaume Aubertin, Pneumologue pédiatre  
Pr Pascal Barat, Endocrinologue-Pédiatre, représentant SFEDP, Bordeaux  
Dr Eric Bieth, Généticien  
Pr Damien Bonnet, Cardiologue pédiatre  
Pr Marie-Claude Brindisi, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Sandrine Carabeux, Coordinatrice Equipe Relai Handicap Rare Ile de France  
Pr Claire Carette, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Dr Boris Chaumette, Psychiatre  
Pr Karine Clément, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Dr Delphine Collin-Chavagnac, Généticienne  
Pr Emmanuel Disse, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Dr Eloïse Giabicani, Endocrinologue-Pédiatre  
Dr Frédéric Illouz, Endocrinologie-Diabète-Nutrition  
Pr Dominique Lamarque, Gastroentérologue  
Dr Johanne Le Bihan, Généticienne  
Dr Mourre Fabien, Médecin généraliste, coordonnateur SSR Hendaye  
Dr David Meyre, Généticien  
Dr Sophie Naudion, Généticienne  
Pr Jacky Nizard, Obstétricien  
Dr Véronique Nègre, Pédiatre, Présidente de la APOP  
Muriel Poher, Chargée de mission Filière DéfiScience  
Pr Maité Tauber, Endocrinologue-Pédiatre  
Pr Tim Ulinski, Néphrologue-Pédiatre  
Pr Raphael Vialle, Orthopédiste-Pédiatre  
Dr Hélène Vulser, Psychiatre  
Pr Olivier Ziegler, Endocrinologie-Diabète-Nutrition

### **Associations de patients**

Christine Chirossel, Membre de l'association Prader-Willi France  
Philippe Salva, Président co-fondateur de l'association Craniopharyngiome Solidarité  
Véronique Héloir, Présidente de l'Association BARDET-BIEDL  
Anne-Sophie Joly, Présidente du Collectif National des Associations d'Obèses

### **Sociétés savantes/associations**

AFERO par sa présidente Dr Muriel Coupaye  
SFEDP Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique par son président le Pr Pascal Barat  
Association pour la Prévention de l'Obésité Pédiatrique, APOP, par sa présidente le Dr Nègre

### **Déclarations d'intérêt**

Aucun des participants à l'élaboration du PNDS n'a signalé de conflit d'intérêt par rapport au contenu du PNDS. Les rédacteurs ont rempli une déclaration d'intérêt.

## Annexe 2. Adresses et Coordonnées

### Centres de référence et de compétences

#### **DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du neurodéveloppement**

Animateur : Pr Vincent Des Portes

Tél : 04 27 85 54 58

Contact : [ghe.defiscience@chu-lyon.fr](mailto:ghe.defiscience@chu-lyon.fr)

Site : <http://www.defiscience.fr/filiere/>

#### **Promoteur du PNDS, le Centre de Référence Prader Willi et autres Obésités avec Troubles du comportement alimentaire (PRADORT)**

Centre de Référence Coordonnateur

Pr Maithé TAUBER

CHU DE TOULOUSE – Hôpital des Enfants

330 avenue de grande bretagne

TSA 70034

31059 TOULOUSE Cedex 9

Tél : 05 34 55 86 98

[tauber.mt@chu-toulouse.fr](mailto:tauber.mt@chu-toulouse.fr)

Centre de Référence constitutif

Pr Christine POITOU

Service de Nutrition

DMU ARCHIMEDE, Institut de Cardiométabolisme et Nutrition ICAN

Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, APHP-Sorbonne Université

Bâtiment IE3M, 47-83 Bd de l'hôpital, 75671 Paris Cedex 13

Tél : 01 42 17 57 71

[christine.poitou-bernert@aphp.fr](mailto:christine.poitou-bernert@aphp.fr)

Centre de Référence constitutif

Dr Fabien MOURRE

HÔPITAL MARIN DE HENDAYE, APHP

Route de la corniche

BP 40139

64701 HENDAYE Cedex

Tél : 05 59 48 08 21

[fabien.mourre@aphp.fr](mailto:fabien.mourre@aphp.fr)

Les adresses des centres de compétence sont disponibles en ligne sur le site de la filière <http://www.defiscience.fr/filiere/cartographie/>

## Références bibliographiques

- 1 Haute Autorité de Santé. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Recommandations pour la pratique clinique. 2011. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours)
- 2 Haute Autorité de Santé. Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent (Actualisation des recommandations 2003) - Recommandations pour la pratique clinique. 2011. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_964941/fr/surpoids-et-obesite-de-l-enfant-et-de-l-adolescent-actualisation-des-recommandations-2003](https://www.has-sante.fr/jcms/c_964941/fr/surpoids-et-obesite-de-l-enfant-et-de-l-adolescent-actualisation-des-recommandations-2003)
- 3 Haute Autorité de Santé. Troubles du neurodéveloppement - Repérage et orientation des enfants à risque ». 2020. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque)
- 4 Haute Autorité de Santé. Trouble du spectre de l'autisme - Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent. 2018. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_468812/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-signes-d-alerte-reperage-diagnostic-et-evaluation-chez-l-enfant-et-l-adolescent](https://www.has-sante.fr/jcms/c_468812/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-signes-d-alerte-reperage-diagnostic-et-evaluation-chez-l-enfant-et-l-adolescent)
- 5 Haute Autorité de Santé. L'accompagnement de la personne polyhandicapée dans sa spécificité. 2020. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/polyhandicap\\_3\\_sante.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/polyhandicap_3_sante.pdf)
- 6 Haute Autorité de Santé. Troubles du spectre de l'autisme. Intervention et parcours de vie de l'adulte. 2018. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2006477/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-interventions-et-parcours-de-vie-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2006477/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-interventions-et-parcours-de-vie-de-l-adulte)
- 7 Haute Autorité de Santé. Les « comportements-problèmes » au sein des établissements et services accueillant des enfants et adultes handicapés. 2018. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2834964/fr/les-comportements-problemes-au-sein-des-etablissements-et-services-accueillant-des-enfants-et-adultes-handicapes-prevention-et-reponses](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2834964/fr/les-comportements-problemes-au-sein-des-etablissements-et-services-accueillant-des-enfants-et-adultes-handicapes-prevention-et-reponses).
- 8 Haute Autorité de Santé. Autisme et troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques chez l'enfant et l'adolescent. 2012. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/polyhandicap\\_synthese\\_vdef.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/polyhandicap_synthese_vdef.pdf)
- 9 Haute Autorité de Santé. PNDS - Générique Polyhandicap. 2020. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3187081/fr/generique-polyhandicap](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187081/fr/generique-polyhandicap)
- 10 Haute Autorité de Santé. Accompagnement et organisation des soins en établissement de santé pour les personnes en situation de handicap. 2017. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2772619/fr/accueil-accompagnement-et-organisation-des-soins-en-etablissement-de-sante-pour-les-personnes-en-situation-de-handicap](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772619/fr/accueil-accompagnement-et-organisation-des-soins-en-etablissement-de-sante-pour-les-personnes-en-situation-de-handicap)
- 11 Haute Autorité de Santé. PNDS - Syndrome de Prader-Willi. 2021. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1216145/fr/ald-hors-liste-syndrome-de-prader-willi](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1216145/fr/ald-hors-liste-syndrome-de-prader-willi)
- 12 Haute Autorité de Santé. PNDS - Syndrome d'Alström. 2019. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2910200/fr/syndrome-d-alstrom](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2910200/fr/syndrome-d-alstrom)
- 13 Haute Autorité de Santé. PNDS - Microdélétion 2q37. 2019. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3097438/fr/microdeletion-2q37](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3097438/fr/microdeletion-2q37)
- 14 Haute Autorité de Santé. PNDS - Syndrome de Bardet Biedl. 2019. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1237001/fr/syndrome-de-bardet-biedl](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1237001/fr/syndrome-de-bardet-biedl)

- 15 Haute Autorité de Santé. PNDS - Syndrome de Cohen. 2017. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2807912/fr/syndrome-de-cohen](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807912/fr/syndrome-de-cohen)
- 16 Haute Autorité de Santé. PNDS - Syndrome de Rubinstein-Taybi. 2017. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2794382/fr/syndrome-de-rubinstein-taybi](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2794382/fr/syndrome-de-rubinstein-taybi)
- 17 Haute Autorité de Santé. PNDS - Délétion 22q11. 2016. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2589363/fr/deletion-22q11](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2589363/fr/deletion-22q11)
- 18 Haute Autorité de Santé. PNDS Syndrome de Williams-Beuren. 2014. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1722186/fr/syndrome-de-williams-beuren](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1722186/fr/syndrome-de-williams-beuren)
- 19 Basdevant A. *Traité médecine et chirurgie de l'obésité*. Lavoisier Médecine Sciences Publications, Paris; 2011.
- 20 Lecerf J-M, Clément K, Czernichow S, Laville M, Oppert J-M, Pattou F, et al. *Les Obésités*. Elsevier.
- 21 Bégarie J, Maïano C, Leconte P, Ninot G. The prevalence and determinants of overweight and obesity among French youths and adults with intellectual disabilities attending special education schools. *Res Dev Disabil*. 2013;34(5):1417–25.
- 22 INSERM. *Déficiences intellectuelles*. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences; 2016; [cited 2020 Oct 26]. Available from: <http://hdl.handle.net/10608/6816>
- 23 Lenard NR, Berthoud H-R. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obes Silver Spring Md*. 2008;16 Suppl 3:S11-22.
- 24 Kim JH, Choi J-H. Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18(4):161–7.
- 25 Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*. 2017;340(2):87–108.
- 26 Butler MG. Single Gene and Syndromic Causes of Obesity: Illustrative Examples. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;140:1–45.
- 27 Farooqi IS, O'Rahilly S. The Genetics of Obesity in Humans. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000; [cited 2020 Oct 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279064/>
- 28 Beales PR, Farooqi IS, O'Rahilly S. *Genetics of Obesity Syndromes*. Oxford University Press; [cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195300161.001.0001/med-9780195300161>
- 29 Sabin MA, Werther GA, Kiess W. Genetics of obesity and overgrowth syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(1):207–20.
- 30 Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2016;130(12):943–86.
- 31 Geets E, Meuwissen MEC, Van Hul W. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. *Clin Genet*. 2019;95(1):23–40.
- 32 Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2017;18(6):603–34.
- 33 van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell*. 2015;161(1):119–32.



- 34 Kleinendorst L. Genetics of Obesity. *Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes*. Springer International Publishing; 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-25905-1
- 35 Poitou C. Obésités génétiques : diagnostic et prise en charge en 2019. *MCED*. 2018 n°95
- 36 Clément K, Mosbah H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiol Behav*. 2020 Aug;227:113134.
- 37 Poitou C, Mosbah H, Clément K. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Update on treatments for patients with genetic obesity. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(5):R149–66.
- 38 Loid P, Mustila T, Mäkitie RE, Viljakainen H, Kämpe A, Tossavainen P, et al. Rare Variants in Genes Linked to Appetite Control and Hypothalamic Development in Early-Onset Severe Obesity. *Front Endocrinol*. 2020;11:81.
- 39 D'Angelo CS, Varela MC, de Castro CIE, Otto PA, Perez ABA, Lourenço CM, et al. Chromosomal microarray analysis in the genetic evaluation of 279 patients with syndromic obesity. *Mol Cytogenet*. 2018;11:14.
- 40 van der Valk ES, van den Akker ELT, Savas M, Kleinendorst L, Visser JA, Van Haelst MM, et al. A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obes Rev*. 2019;20(6):795–804.
- 41 Courbage S. Implication of heterozygous variants in genes of the leptin-melanocortin pathway in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. (Sous presse).
- 42 Lodh S. Primary Cilium, An Unsung Hero in Maintaining Functional  $\beta$ -cell Population. *Yale J Biol Med*. 2019;92(3):471–80.
- 43 Han JC, Reyes-Capo DP, Liu C-Y, Reynolds JC, Turkbey E, Turkbey IB, et al. Comprehensive Endocrine-Metabolic Evaluation of Patients With Alström Syndrome Compared With BMI-Matched Controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2707–19.
- 44 Vaisse C, Reiter JF, Berbari NF. Cilia and Obesity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017 Jul;9(7). DOI: 10.1101/cshperspect.a028217
- 45 Gathercole LL, Hazlehurst JM, Armstrong MJ, Crowley R, Boocock S, O'Reilly MW, et al. Advanced non-alcoholic fatty liver disease and adipose tissue fibrosis in patients with Alström syndrome. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2016;36(11):1704–12.
- 46 Festuccia WT. Turning up the heat against metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci Lond Engl 1979*. 2017;131(4):327–8.
- 47 Paisey RB. New insights and therapies for the metabolic consequences of Alström syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(4):315–20.
- 48 Paisey RB, Steeds R, Barrett T, Williams D, Geberhiwot T, Gunay-Aygun M. Alström Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993; [cited 2020 Oct 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1267/>
- 49 Heydet D, Chen LX, Larter CZ, Inglis C, Silverman MA, Farrell GC, et al. A truncating mutation of *Alms1* reduces the number of hypothalamic neuronal cilia in obese mice. *Dev Neurobiol*. 2013;73(1):1–13.
- 50 Chennen K, Scerbo MJ, Dollfus H, Poch O, Marion V. [Bardet-Biedl syndrome: cilia and obesity - from genes to integrative approaches]. *Med Sci MS*. 2014;30(11):1034–9.
- 51 Geets E, Meuwissen MEC, Van Hul W. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. *Clin Genet*. 2019;95(1):23–40.

- 52 Mujahid S, Hunt KF, Cheah YS, Forsythe E, Hazlehurst JM, Sparks K, et al. The Endocrine and Metabolic Characteristics of a Large Bardet-Biedl Syndrome Clinic Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1834–41.
- 53 Priya S, Nampoothiri S, Sen P, Sripriya S. Bardet-Biedl syndrome: Genetics, molecular pathophysiology, and disease management. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64(9):620–7.
- 54 Mariman ECM, Vink RG, Roumans NJT, Bouwman FG, Stumpel CTRM, Aller EEJG, et al. The cilium: a cellular antenna with an influence on obesity risk. *Br J Nutr.* 2016;116(4):576–92.
- 55 Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Ciliopathy: Bardet-Biedl Syndrome. In: Tsang SH, Sharma T, editors. *Atlas of Inherited Retinal Diseases*. Cham: Springer International Publishing; 2018; pp 171–4.
- 56 Seo S, Guo D-F, Bugge K, Morgan DA, Rahmouni K, Sheffield VC. Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling. *Hum Mol Genet.* 2009;18(7):1323–31.
- 57 Grace C, Beales P, Summerbell C, Jebb SA, Wright A, Parker D, et al. Energy metabolism in Bardet-Biedl syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 2003 Nov;27(11):1319–24.
- 58 Guo D-F, Lin Z, Wu Y, Searby C, Thedens DR, Richerson GB, et al. The BBSome in POMC and AgRP Neurons Is Necessary for Body Weight Regulation and Sorting of Metabolic Receptors. *Diabetes.* 2019;68(8):1591–603.
- 59 Leitch CC, Zaghoul NA. BBS4 is necessary for ciliary localization of TrkB receptor and activation by BDNF. *PLoS One.* 2014;9(5):e98687.
- 60 Sherafat-Kazemzadeh R, Ivey L, Kahn SR, Sapp JC, Hicks MD, Kim RC, et al. Hyperphagia among patients with Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Obes.* 2013;8(5):e64–67.
- 61 Haws R, Brady S, Davis E, Fletty K, Yuan G, Gordon G, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(11):2133–40.
- 62 Pomeroy J, Krentz AD, Richardson JG, Berg RL, VanWormer JJ, Haws RM. Bardet-Biedl syndrome: Weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. *Pediatr Obes.* 2021;16(2):e12703.
- 63 Shalata A, Ramirez MC, Desnick RJ, Priedigkeit N, Buettner C, Lindtner C, et al. Morbid obesity resulting from inactivation of the ciliary protein CEP19 in humans and mice. *Am J Hum Genet.* 2013;93(6):1061–71.
- 64 Yıldız Bölükbaşı E, Mumtaz S, Afzal M, Woehlbier U, Malik S, Tolun A. Homozygous mutation in CEP19, a gene mutated in morbid obesity, in Bardet-Biedl syndrome with predominant postaxial polydactyly. *J Med Genet.* 2018;55(3):189–97.
- 65 Perez KM, Curley KL, Slaughter JC, Shoemaker AH. Glucose Homeostasis and Energy Balance in Children With Pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 103(11):4265–74.
- 66 Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(8):476–500.
- 67 Grüters-Kieslich A, Reyes M, Sharma A, Demirci C, DeClue TJ, Lankes E, et al. Early-Onset Obesity: Unrecognized First Evidence for GNAS Mutations and Methylation Changes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2670–7.
- 68 Roizen JD, Danzig J, Groleau V, McCormack S, Casella A, Harrington J, et al. Resting Energy Expenditure Is Decreased in Pseudohypoparathyroidism Type 1A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):880–8.
- 69 Hanna P, Grybek V, Perez de Nanclares G, Tran LC, de Sanctis L, Elli F, et al. Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2018;33(8):1480–8.

- 70 Wang L, Shoemaker AH. Eating behaviors in obese children with pseudohypoparathyroidism type 1a: a cross-sectional study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):21.
- 71 Ong KK, Amin R, Dunger DB. Pseudohypoparathyroidism--another monogenic obesity syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(3):389–91.
- 72 Chu X, Zhu Y, Wang O, Nie M, Quan T, Xue Y, et al. Clinical and genetic characteristics of Pseudohypoparathyroidism in the Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):285–94.
- 73 Salemi P, Skalamera Olson JM, Dickson LE, Germain-Lee EL. Ossifications in Albright Hereditary Osteodystrophy: Role of Genotype, Inheritance, Sex, Age, Hormonal Status, and BMI. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1):158–68.
- 74 Dy ABC, Tassone F, Eldeeb M, Salcedo-Arellano MJ, Tartaglia N, Hagerman R. Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome. *Clin Genet*. 2018;93(2):216–22.
- 75 McLennan Y, Polussa J, Tassone F, Hagerman R. Fragile x syndrome. *Curr Genomics*. 2011;12(3):216–24.
- 76 Muzar Z, Lozano R, Kolevzon A, Hagerman RJ. The neurobiology of the Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(4):255–61.
- 77 Nowicki ST, Tassone F, Ono MY, Ferranti J, Croquette MF, Goodlin-Jones B, et al. The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. 2007;28(2):133–8.
- 78 de Vries BB, Fryns JP, Butler MG, Canziani F, Wesby-van Swaay E, van Hemel JO, et al. Clinical and molecular studies in fragile X patients with a Prader-Willi-like phenotype. *J Med Genet*. 1993;30(9):761–6.
- 79 McCarthy JM, McCann-Crosby BM, Rech ME, Yin J, Chen C-A, Ali MA, et al. Hormonal, metabolic and skeletal phenotype of Schaaf-Yang syndrome: a comparison to Prader-Willi syndrome. *J Med Genet*. 2018;55(5):307–15.
- 80 Kleinendorst L, Pi Castán G, Caro-Llopis A, Boon EMJ, van Haelst MM. The role of obesity in the fatal outcome of Schaaf-Yang syndrome: Early onset morbid obesity in a patient with a MAGEL2 mutation. *Am J Med Genet A*. 2018;176(11):2456–9.
- 81 Wijesuriya TM, De Ceuninck L, Masschaele D, Sanderson MR, Carias KV, Tavernier J, et al. The Prader-Willi syndrome proteins MAGEL2 and necdin regulate leptin receptor cell surface abundance through ubiquitination pathways. *Hum Mol Genet*. 2017;26(21):4215–30.
- 82 Mercer RE, Michaelson SD, Chee MJS, Atallah TA, Wevrick R, Colmers WF. Magel2 is required for leptin-mediated depolarization of POMC neurons in the hypothalamic arcuate nucleus in mice. *PLoS Genet*. 2013;9(1):e1003207.
- 83 Bischof JM, Van Der Ploeg LHT, Colmers WF, Wevrick R. Magel2-null mice are hyper-responsive to setmelanotide, a melanocortin 4 receptor agonist. *Br J Pharmacol*. 2016;173(17):2614–21.
- 84 Blanchet P, Bebin M, Bruet S, Cooper GM, Thompson ML, Duban-Bedu B, et al. MYT1L mutations cause intellectual disability and variable obesity by dysregulating gene expression and development of the neuroendocrine hypothalamus. *PLoS Genet*. 2017;13(8):e1006957.
- 85 Windheuser IC, Becker J, Cremer K, Hundertmark H, Yates LM, Mangold E, et al. Nine newly identified individuals refine the phenotype associated with MYT1L mutations. *Am J Med Genet A*. 2020;182(5):1021–31.
- 86 Loid P, Mäkitie R, Costantini A, Viljakainen H, Pekkinen M, Mäkitie O. A novel MYT1L mutation in a patient with severe early-onset obesity and intellectual disability. *Am J Med Genet A*. 2018;176(9):1972–5.
- 87 Al Tuwajiri A, Alfadhel M. MYT1L mutation in a patient causes intellectual disability and early onset of obesity: a case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2019;32(4):409–13.

- 88 Stevens SJC, van Ravenswaaij-Arts CMA, Janssen JWH, Klein Wassink-Ruiter JS, van Essen AJ, Dijkhuizen T, et al. MYT1L is a candidate gene for intellectual disability in patients with 2p25.3 (2pter) deletions. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(11):2739–45.
- 89 Doco-Fenzy M, Leroy C, Schneider A, Petit F, Delrue M-A, Andrieux J, et al. Early-onset obesity and paternal 2pter deletion encompassing the ACP1, TMEM18, and MYT1L genes. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2014;22(4):471–9.
- 90 Bonaglia MC, Giorda R, Zanini S. A new patient with a terminal de novo 2p25.3 deletion of 1.9 Mb associated with early-onset of obesity, intellectual disabilities and hyperkinetic disorder. *Mol Cytogenet*. 2014;7:53.
- 91 De Rocker N, Vergult S, Koolen D, Jacobs E, Hoischen A, Zeesman S, et al. Refinement of the critical 2p25.3 deletion region: the role of MYT1L in intellectual disability and obesity. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2015;17(6):460–6.
- 92 de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BWM, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1921–9.
- 93 Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghossaini M, Ramachandrapa S, Bersten DC, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *J Clin Invest*. 2013;123(7):3037–41.
- 94 Ramachandrapa S, Raimondo A, Cali AMG, Keogh JM, Henning E, Saeed S, et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. *J Clin Invest*. 2013;123(7):3042–50.
- 95 Montagne L, Raimondo A, Delobel B, Duban-Bedu B, Noblet FS, Dechaume A, et al. Identification of two novel loss-of-function SIM1 mutations in two overweight children with developmental delay. *Obes Silver Spring Md*. 2014;22(12):2621–4.
- 96 Zegers D, Beckers S, Hendrickx R, Van Camp JK, de Craemer V, Verrijken A, et al. Mutation screen of the SIM1 gene in pediatric patients with early-onset obesity. *Int J Obes* 2005. 2014;38(7):1000–4.
- 97 El Khattabi L, Guimiot F, Pipiras E, Andrieux J, Baumann C, Bouquillon S, et al. Incomplete penetrance and phenotypic variability of 6q16 deletions including SIM1. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2015;23(8):1010–8.
- 98 Yavarna T, Al-Dewik N, Al-Mureikhi M, Ali R, Al-Mesaifri F, Mahmoud L, et al. High diagnostic yield of clinical exome sequencing in Middle Eastern patients with Mendelian disorders. *Hum Genet*. 2015;134(9):967–80.
- 99 Michaud JL, Boucher F, Melnyk A, Gauthier F, Goshu E, Lévy E, et al. Sim1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Hum Mol Genet*. 2001;10(14):1465–73.
- 100 Kleinendorst L, Massink MPG, Cooiman MI, Savas M, van der Baan-Slootweg OH, Roelants RJ, et al. Genetic obesity: next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity. *J Med Genet*. 2018;55(9):578–86.
- 101 Akıncı A, Türkkahraman D, Tekedereli İ, Özer L, Evren B, Şahin İ, et al. Novel Mutations in Obesity-related Genes in Turkish Children with Non-syndromic Early Onset Severe Obesity: A Multicentre Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(4):341–9.
- 102 Yeo GSH, Connie Hung C-C, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci*. 2004;7(11):1187–9.
- 103 Gray J, Yeo G, Hung C, Keogh J, Clayton P, Banerjee K, et al. Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. *Int J Obes* 2005. 2007 Feb;31(2):359–64.
- 104 Izumi K, Nakato R, Zhang Z, Edmondson AC, Noon S, Dulik MC, et al. Germline gain-of-function mutations in AFF4 cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. *Nat Genet*. 2015;47(4):338–44.

- 105 Raible SE, Mehta D, Bettale C, Fiordaliso S, Kaur M, Medne L, et al. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019;179(7):1126–38.
- 106 Piché J, Van Vliet PP, Pucéat M, Andelfinger G. The expanding phenotypes of cohesinopathies: one ring to rule them all! *Cell Cycle Georget Tex*. 2019;18(21):2828–48.
- 107 Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, de Smith AJ, Martinet D, Andersson J, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature*. 2010;463(7281):671–5.
- 108 Gill R, Chen Q, D'Angelo D, Chung WK. Eating in the absence of hunger but not loss of control behaviors are associated with 16p11.2 deletions. *Obes Silver Spring Md*. 2014;22(12):2625–31.
- 109 Maillard AM, Hippolyte L, Rodriguez-Herreros B, Chawner SJRA, Dremmel D, Agüera Z, et al. 16p11.2 Locus modulates response to satiety before the onset of obesity. *Int J Obes* 2005. 2016;40(5):870–6.
- 110 Miller DT, Chung W, Nasir R, Shen Y, Steinman KJ, Wu B-L, et al. 16p11.2 Recurrent Microdeletion. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993; [cited 2020 Dec 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11167/>
- 111 Flores A, Argetsinger LS, Stadler LKJ, Malaga AE, Vander PB, DeSantis LC, et al. Crucial Role of the SH2B1 PH Domain for the Control of Energy Balance. *Diabetes*. 2019;68(11):2049–62.
- 112 Foucan L, Larifla L, Durand E, Rambhojan C, Armand C, Michel C-T, et al. High Prevalence of Rare Monogenic Forms of Obesity in Obese Guadeloupean Afro-Caribbean Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):539–45.
- 113 Doche ME, Bochukova EG, Su H-W, Pearce LR, Keogh JM, Henning E, et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4732–6.
- 114 Rodríguez-López R, Pérez JMC, Balsera AM, Rodríguez GG, Moreno TH, García de Cáceres M, et al. The modifier effect of the BDNF gene in the phenotype of the WAGRO syndrome. *Gene*. 2013;516(2):285–90.
- 115 Brémond-Gignac D, Crolla JA, Copin H, Guichet A, Bonneau D, Taine L, et al. Combination of WAGR and Potocki-Shaffer contiguous deletion syndromes in a patient with an 11p11.2-p14 deletion. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2005;13(4):409–13.
- 116 Marlin S, Couet D, Lacombe D, Cessans C, Bonneau D. Obesity: a new feature of WAGR (del 11p) syndrome. *Clin Dysmorphol*. 1994;3(3):255–7.
- 117 Gül D, Oğur G, Tunca Y, Ozcan O. Third case of WAGR syndrome with severe obesity and constitutional deletion of chromosome (11)(p12p14). *Am J Med Genet*. 2002;107(1):70–1.
- 118 Han JC, Liu Q-R, Jones M, Levinn RL, Menzie CM, Jefferson-George KS, et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med*. 2008;359(9):918–27.
- 119 Ferreira MAT, Almeida Júnior IG de, Kuratani DK, Rosa RFM, Gonzales JF de O, Telles LE de B, et al. WAGRO syndrome: a rare genetic condition associated with aniridia and additional ophthalmologic abnormalities. *Arq Bras Oftalmol*. 2019;82(4):336–8.
- 120 Sandrini L, Di Minno A, Amadio P, Ieraci A, Tremoli E, Barbieri SS. Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8). DOI: 10.3390/ijms19082281
- 121 Gray J, Yeo GSH, Cox JJ, Morton J, Adlam A-LR, Keogh JM, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*. 2006;55(12):3366–71.

- 122 Harcourt BE, Bullen DVR, Kao K-T, Tassoni D, Alexander EJ, Burgess T, et al. Maternal inheritance of BDNF deletion, with phenotype of obesity and developmental delay in mother and child. *Am J Med Genet A*. 2018;176(1):194–200.
- 123 Serra-Juhé C, Martos-Moreno GÁ, Bou de Pieri F, Flores R, Chowen JA, Pérez-Jurado LA, et al. Heterozygous rare genetic variants in non-syndromic early-onset obesity. *Int J Obes* 2005. 2020;44(4):830–41.
- 124 Xu B, Xie X. Neurotrophic factor control of satiety and body weight. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(5):282–92.
- 125 Siljee JE, Wang Y, Bernard AA, Ersoy BA, Zhang S, Marley A, et al. Subcellular localization of MC4R with ADCY3 at neuronal primary cilia underlies a common pathway for genetic predisposition to obesity. *Nat Genet*. 2018;50(2):180–5.
- 126 Saeed S, Bonnefond A, Tamanini F, Mirza MU, Manzoor J, Janjua QM, et al. Loss-of-function mutations in ADCY3 cause monogenic severe obesity. *Nat Genet*. 2018;50(2):175–9.
- 127 Baron M, Maillet J, Huyvaert M, Dechaume A, Boutry R, Loisel H, et al. Loss-of-function mutations in MRAP2 are pathogenic in hyperphagic obesity with hyperglycemia and hypertension. *Nat Med*. 2019;25(11):1733–8.
- 128 Schonnop L, Kleinau G, Herrfurth N, Volckmar A-L, Cetindag C, Müller A, et al. Decreased melanocortin-4 receptor function conferred by an infrequent variant at the human melanocortin receptor accessory protein 2 gene. *Obes Silver Spring Md*. 2016;24(9):1976–82.
- 129 Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of Severe Obesity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):85.
- 130 Haglund E, Nguyen L, Schafer NP, Lammert H, Jennings PA, Onuchic JN. Uncovering the molecular mechanisms behind disease-associated leptin variants. *J Biol Chem*. 2018;293(33):12919–33.
- 131 Kohlsdorf K, Nunziata A, Funcke J-B, Brandt S, von Schnurbein J, Vollbach H, et al. Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. *Int J Obes* 2005. 2018;42(9):1602–9.
- 132 Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Shabbir F, Ayesha H, Philippe J, et al. Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. *Obes Silver Spring Md*. 2015;23(8):1687–95.
- 133 Saeed S, Arslan M, Manzoor J, Din SM, Janjua QM, Ayesha H, et al. Genetic Causes of Severe Childhood Obesity: A Remarkably High Prevalence in an Inbred Population of Pakistan. *Diabetes*. 2020;69(7):1424–38.
- 134 Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie*. 2012;94(10):2111–5.
- 135 Nunziata A, Borck G, Funcke J-B, Kohlsdorf K, Brandt S, Hinney A, et al. Estimated prevalence of potentially damaging variants in the leptin gene. *Mol Cell Pediatr*. 2017;4(1):10.
- 136 Nordang GBN, Busk ØL, Tveten K, Hanevik HI, Fell AKM, Hjelmæsæth J, et al. Next-generation sequencing of the monogenic obesity genes LEP, LEPR, MC4R, PCSK1 and POMC in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and normal weight controls. *Mol Genet Metab*. 2017;121(1):51–6.
- 137 Kleinendorst L, Abawi O, van der Kamp HJ, Alders M, Meijers-Heijboer HEJ, van Rossum EFC, et al. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(1):47–56.
- 138 Dehghani MR, Mehrjardi MYV, Dilaver N, Tajamolian M, Enayati S, Ebrahimi P, et al. Potential role of gender specific effect of leptin receptor deficiency in an extended consanguineous family with severe early-onset obesity. *Eur J Med Genet*. 2018;61(8):465–7.



- 139 Hannema SE, Wit JM, Houdijk MECAM, van Haeringen A, Bik EC, Verkerk AJMH, et al. Novel Leptin Receptor Mutations Identified in Two Girls with Severe Obesity Are Associated with Increased Bone Mineral Density. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(6):412–20.
- 140 Huvenne H, Le Beyec J, Pépin D, Alili R, Kherchiche PP, Jeannic E, 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(5):E757-766.
- 141 Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, Van der Ploeg L, Wolters B, Poitou C, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med*. 2018;24(5):551–5.
- 142 Collet T-H, Dubern B, Mokrosinski J, Connors H, Keogh JM, Mendes de Oliveira E, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Mol Metab*. 2017;6(10):1321–9.
- 143 Krashes MJ, Lowell BB, Garfield AS. Melanocortin-4 receptor-regulated energy homeostasis. *Nat Neurosci*. 2016;19(2):206–19.
- 144 Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med*. 2016;375(3):240–6.
- 145 Brandt S, von Schnurbein J, Lennerz B, Kohlsdorf K, Vollbach H, Denzer C, et al. Methylphenidate in children with monogenic obesity due to LEPR or MC4R deficiency improves feeling of satiety and reduces BMI-SDS-A case series. *Pediatr Obes*. 2020;15(1):e12577.
- 146 Valette M, Bellisle F, Carette C, Poitou C, Dubern B, Paradis G, et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. *Int J Obes* 2005. 2013;37(8):1027–35.
- 147 van der Klaauw AA, von dem Hagen EAH, Keogh JM, Henning E, O’Rahilly S, Lawrence AD, et al. Obesity-associated melanocortin-4 receptor mutations are associated with changes in the brain response to food cues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E2101-2106.
- 148 Qasim A, Mayhew AJ, Ehtesham S, Alyass A, Volckmar A-L, Herpertz S, et al. Gain-of-function variants in the melanocortin 4 receptor gene confer susceptibility to binge eating disorder in subjects with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2019;20(1):13–21.
- 149 Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, Hansen EL, Hollensted M, Madsbad S, et al. Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist. *Cell Metab*. 2018 Jul;28(1):23-32.e3.
- 150 Hilado MA, Randhawa RS. A novel mutation in the proopiomelanocortin (POMC) gene of a Hispanic child: metformin treatment shows a beneficial impact on the body mass index. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2018;31(7):815–9.
- 151 Clark AJL. 60 YEARS OF POMC: The proopiomelanocortin gene: discovery, deletion and disease. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(4):T27-37.
- 152 Ramos-Molina B, Martin MG, Lindberg I. PCSK1 Variants and Human Obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;140:47–74.
- 153 Löffler D, Behrendt S, Creemers JWM, Klammt J, Aust G, Stanik J, et al. Functional and clinical relevance of novel and known PCSK1 variants for childhood obesity and glucose metabolism. *Mol Metab*. 2017;6(3):295–305.
- 154 Stijnen P, Ramos-Molina B, O’Rahilly S, Creemers JWM. PCSK1 Mutations and Human Endocrinopathies: From Obesity to Gastrointestinal Disorders. *Endocr Rev*. 2016;37(4):347–71.
- 155 Pépin L, Colin E, Tessarech M, Rouleau S, Bouhours-Nouet N, Bonneau D, et al. A New Case of PCSK1 Pathogenic Variant With Congenital Proprotein Convertase 1/3 Deficiency and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):985–93.

- 156 Ayers KL, Glicksberg BS, Garfield AS, Longerich S, White JA, Yang P, et al. Melanocortin 4 Receptor Pathway Dysfunction in Obesity: Patient Stratification Aimed at MC4R Agonist Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(7):2601–12.
- 157 Tarhan E, Oğuz H, Safak MA, Samim E. The carpenter syndrome phenotype. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(3):353–7.
- 158 Hor CHH, Tang BL, Goh ELK. Rab23 and developmental disorders. *Rev Neurosci.* 2018;29(8):849–60.
- 159 Twigg SRF, Lloyd D, Jenkins D, Elçioğlu NE, Cooper CDO, Al-Sanna N, et al. Mutations in multidomain protein MEGF8 identify a Carpenter syndrome subtype associated with defective lateralization. *Am J Hum Genet.* 2012;91(5):897–905.
- 160 Jenkins D, Seelow D, Jehee FS, Perlyn CA, Alonso LG, Bueno DF, et al. RAB23 mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity. *Am J Hum Genet.* 2007;80(6):1162–70.
- 161 Haye D, Collet C, Sembely-Taveau C, Haddad G, Denis C, Soulé N, et al. Prenatal findings in carpenter syndrome and a novel mutation in RAB23. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(11):2926–30.
- 162 Ben-Salem S, Begum MA, Ali BR, Al-Gazali L. A Novel Aberrant Splice Site Mutation in RAB23 Leads to an Eight Nucleotide Deletion in the mRNA and Is Responsible for Carpenter Syndrome in a Consanguineous Emirati Family. *Mol Syndromol.* 2013;3(6):255–61.
- 163 Koya C, Yu T, Strong C, Tsai M-C. Association between Two Common Missense Substitutions, Thr6Lys and Val81Ile, in MC3R Gene and Childhood Obesity: A Meta-Analysis. *Child Obes Print.* 2018;14(4):218–26.
- 164 Demidowich AP, Jun JY, Yanovski JA. Polymorphisms and mutations in the melanocortin-3 receptor and their relation to human obesity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(10 Pt A):2468–76.
- 165 Ehtesham S, Qasim A, Meyre D. Loss-of-function mutations in the melanocortin-3 receptor gene confer risk for human obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2019;20(8):1085–92.
- 166 Rodrigues JM, Fernandes HD, Caruthers C, Braddock SR, Knutsen AP. Cohen Syndrome: Review of the Literature. *Cureus.* 2018;10(9):e3330.
- 167 Gunay-Aygun M, Cassidy SB, Nicholls RD. Prader-Willi and other syndromes associated with obesity and mental retardation. *Behav Genet.* 1997;27(4):307–24.
- 168 Pirgon O, Atabek ME, Sert A. Metabolic syndrome manifestations in Cohen syndrome: description of two new patients. *J Child Neurol.* 2006;21(6):536–8.
- 169 Fryns JP, Legius E, Devriendt K, Meire F, Standaert L, Baten E, et al. Cohen syndrome: the clinical symptoms and stigmata at a young age. *Clin Genet.* 1996;49(5):237–41.
- 170 Limoge F, Faivre L, Gautier T, Petit J-M, Gautier E, Masson D, et al. Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and increased risk of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome. *Hum Mol Genet.* 2015;24(23):6603–13.
- 171 Turner G, Lower KM, White SM, Delatycki M, Lampe AK, Wright M, et al. The clinical picture of the Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome in males and heterozygous females with PHF6 mutations. *Clin Genet.* 2004;65(3):226–32.
- 172 Borjeson M, Forssman H, Lehmann O. An X-linked, recessively inherited syndrome characterized by grave mental deficiency, epilepsy, and endocrine disorder. *Acta Med Scand.* 1962 Jan;171:13–21.



- 173 Zhang X, Fan Y, Liu X, Zhu M-A, Sun Y, Yan H, et al. A Novel Nonsense Mutation of PHF6 in a Female with Extended Phenotypes of Borjeson-Forssman-Lehmann Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;22;11(4):419–25.
- 174 Jahani-Asl A, Cheng C, Zhang C, Bonni A. Pathogenesis of Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: Insights from PHF6 function. *Neurobiol Dis*. 2016;96:227–35.
- 175 Leroy C, Landais E, Briault S, David A, Tassy O, Gruchy N, et al. The 2q37-deletion syndrome: an update of the clinical spectrum including overweight, brachydactyly and behavioural features in 14 new patients. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2013;21(6):602–12.
- 176 Le TN, Williams SR, Alaimo JT, Elsea SH. Genotype and phenotype correlation in 103 individuals with 2q37 deletion syndrome reveals incomplete penetrance and supports HDAC4 as the primary genetic contributor. *Am J Med Genet A*. 2019;179(5):782–91.
- 177 Paulo E, Wu D, Hecker P, Zhang Y, Wang B. Adipocyte HDAC4 activation leads to beige adipocyte expansion and reduced adiposity. *J Endocrinol*. 2018;239(2):153–65.
- 178 Williams SR, Aldred MA, Der Kaloustian VM, Halal F, Gowans G, McLeod DR, et al. Haploinsufficiency of HDAC4 causes brachydactyly mental retardation syndrome, with brachydactyly type E, developmental delays, and behavioral problems. *Am J Hum Genet*. 2010;87(2):219–28.
- 179 Chen L, Mullegama SV, Alaimo JT, Elsea SH. Smith-Magenis syndrome and its circadian influence on development, behavior, and obesity - own experience. *Dev Period Med*. 2015;19(2):149–56.
- 180 Alaimo JT, Barton LV, Mullegama SV, Wills RD, Foster RH, Elsea SH. Individuals with Smith-Magenis syndrome display profound neurodevelopmental behavioral deficiencies and exhibit food-related behaviors equivalent to Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil*. 2015;47:27–38.
- 181 Connor V, Zhao S, Angus R. Non-invasive ventilation for sleep-disordered breathing in Smith-Magenis syndrome. *BMJ Case Rep*. 2016;2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-215621
- 182 Han JC. Rare Syndromes and Common Variants of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene in Human Obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;140:75–95.
- 183 Elsea SH, Williams SR. Smith-Magenis syndrome: haploinsufficiency of RAI1 results in altered gene regulation in neurological and metabolic pathways. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e14.
- 184 Burns B, Schmidt K, Williams SR, Kim S, Girirajan S, Elsea SH. Rai1 haploinsufficiency causes reduced Bdnf expression resulting in hyperphagia, obesity and altered fat distribution in mice and humans with no evidence of metabolic syndrome. *Hum Mol Genet*. 2010;19(20):4026–42.
- 185 Edelman EA, Girirajan S, Finucane B, Patel PI, Lupski JR, Smith ACM, et al. Gender, genotype, and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a meta-analysis of 105 cases. *Clin Genet*. 2007;71(6):540–50.
- 186 Huang W-H, Guenther CJ, Xu J, Nguyen T, Schwarz LA, Wilkinson AW, et al. Molecular and Neural Functions of Rai1, the Causal Gene for Smith-Magenis Syndrome. *Neuron*. 2016;92(2):392–406.
- 187 Liang ZS, Cimino I, Yalcin B, Raghupathy N, Vancollie VE, Ibarra-Soria X, et al. Trappc9 deficiency causes parent-of-origin dependent microcephaly and obesity. *PLoS Genet*. 2020;16(9):e1008916.
- 188 Marangi G, Leuzzi V, Manti F, Lattante S, Orteschi D, Pecile V, et al. TRAPPC9-related autosomal recessive intellectual disability: report of a new mutation and clinical phenotype. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2013;21(2):229–32.
- 189 Philippe O, Rio M, Carioux A, Plaza J-M, Guigue P, Molinari F, et al. Combination of linkage mapping and microarray-expression analysis identifies NF-kappaB signaling defect as a cause of autosomal-recessive mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2009;85(6):903–8.

- 190 Mir A, Kaufman L, Noor A, Motazacker MM, Jamil T, Azam M, et al. Identification of mutations in TRAPPC9, which encodes the NIK- and IKK-beta-binding protein, in nonsyndromic autosomal-recessive mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2009;85(6):909–15.
- 191 Leem Y-E, Bae J-H, Jeong H-J, Kang J-S. PRMT7 deficiency enhances adipogenesis through modulation of C/EBP- $\beta$ . *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;517(3):484–90.
- 192 Akawi N, McRae J, Ansari M, Balasubramanian M, Blyth M, Brady AF, et al. Discovery of four recessive developmental disorders using probabilistic genotype and phenotype matching among 4,125 families. *Nat Genet.* 2015;47(11):1363–9.
- 193 Agolini E, Dentici ML, Bellacchio E, Alesi V, Radio FC, Torella A, et al. Expanding the clinical and molecular spectrum of PRMT7 mutations: 3 additional patients and review. *Clin Genet.* 2018;93(3):675–81.
- 194 Kotzaeridou U, Young-Baird SK, Suckow V, Thornburg AG, Wagner M, Harting I, et al. Novel pathogenic EIF2S3 missense variants causing clinically variable MEHMO syndrome with impaired eIF2 $\gamma$  translational function, and literature review. *Clin Genet.* 2020 Nov;98(5):507–14.
- 195 Stanik J, Skopkova M, Stanikova D, Brennerova K, Barak L, Ticha L, et al. Neonatal hypoglycemia, early-onset diabetes and hypopituitarism due to the mutation in EIF2S3 gene causing MEHMO syndrome. *Physiol Res.* 2018;67(2):331–7.
- 196 Skopkova M, Hennig F, Shin B-S, Turner CE, Stanikova D, Brennerova K, et al. EIF2S3 Mutations Associated with Severe X-Linked Intellectual Disability Syndrome MEHMO. *Hum Mutat.* 2017;38(4):409–25.
- 197 Hampshire DJ, Ayub M, Springell K, Roberts E, Jafri H, Rashid Y, et al. MORM syndrome (mental retardation, truncal obesity, retinal dystrophy and micropenis), a new autosomal recessive disorder, links to 9q34. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2006;14(5):543–8.
- 198 Jacoby M, Cox JJ, Gayral S, Hampshire DJ, Ayub M, Blockmans M, et al. INPP5E mutations cause primary cilium signaling defects, ciliary instability and ciliopathies in human and mouse. *Nat Genet.* 2009;41(9):1027–31.
- 199 Khan S, Lin S, Harlalka GV, Ullah A, Shah K, Khalid S, et al. BBS5 and INPP5E mutations associated with ciliopathy disorders in families from Pakistan. *Ann Hum Genet.* 2019;83(6):477–82.
- 200 Josifova DJ, Monroe GR, Tessadori F, de Graaff E, van der Zwaag B, Mehta SG, et al. Heterozygous KIDINS220/ARMS nonsense variants cause spastic paraplegia, intellectual disability, nystagmus, and obesity. *Hum Mol Genet.* 2016;25(11):2158–67.
- 201 Zhao M, Chen Y-J, Wang M-W, Lin X-H, Dong E-L, Chen W-J, et al. Genetic and Clinical Profile of Chinese Patients with Autosomal Dominant Spastic Paraplegia. *Mol Diagn Ther.* 2019;23(6):781–9.
- 202 Borman AD, Pearce LR, Mackay DS, Nagel-Wolfrum K, Davidson AE, Henderson R, et al. A homozygous mutation in the TUB gene associated with retinal dystrophy and obesity. *Hum Mutat.* 2014;35(3):289–93.
- 203 Nies VJM, Struik D, Wolfs MGM, Rensen SS, Szalowska E, Unmehopa UA, et al. TUB gene expression in hypothalamus and adipose tissue and its association with obesity in humans. *Int J Obes* 2005. 2018;42(3):376–83.
- 204 Laron Z. LESSONS FROM 50 YEARS OF STUDY OF LARON SYNDROME. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2015;21(12):1395–402.
- 205 Ginsberg S, Laron Z, Bed MA, Vaisman N. The obesity of patients with Laron Syndrome is not associated with excessive nutritional intake. *Obes Res Clin Pract.* 2009;3(1):1–52.

- 206 Arnaud M, Barat-Houari M, Gatinois V, Sanchez E, Lyonnet S, Touitou I, et al. [Kabuki syndrome: Update and review]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2015;22(6):653–60.
- 207 Jansen S, Hoischen A, Coe BP, Carvill GL, Van Esch H, Bosch DGM, et al. A genotype-first approach identifies an intellectual disability-overweight syndrome caused by PHIP haploinsufficiency. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2018;26(1):54–63.
- 208 Craddock KE, Okur V, Wilson A, Gerkes EH, Ramsey K, Heeley JM, et al. Clinical and genetic characterization of individuals with predicted deleterious PHIP variants. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2019;5(4). DOI: 10.1101/mcs.a004200
- 209 Marenne G, Hendricks AE, Perdikari A, Bounds R, Payne F, Keogh JM, et al. Exome Sequencing Identifies Genes and Gene Sets Contributing to Severe Childhood Obesity, Linking PHIP Variants to Repressed POMC Transcription. *Cell Metab*. 2020;31(6):1107-1119.e12.
- 210 Khan SF, Damerell V, Omar R, Du Toit M, Khan M, Maranyane HM, et al. The roles and regulation of TBX3 in development and disease. *Gene*. 2020;726:144223.
- 211 Pearce LR, Atanassova N, Banton MC, Bottomley B, van der Klaauw AA, Revelli J-P, et al. KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation. *Cell*. 2013 Nov;155(4):765–77.
- 212 Revelli J-P, Smith D, Allen J, Jeter-Jones S, Shadoan MK, Desai U, et al. Profound obesity secondary to hyperphagia in mice lacking kinase suppressor of ras 2. *Obes Silver Spring Md*. 2011;19(5):1010–8.
- 213 Yang Y, van der Klaauw AA, Zhu L, Cacciottolo TM, He Y, Stadler LKJ, et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of Pomc neurons and energy homeostasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):1718.
- 214 Kleefstra T, de Leeuw N. Kleefstra Syndrome. *GeneReviews*<sup>®</sup>. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993; [cited 2020 Oct 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47079/>
- 215 Gulyaeva O, Dempersmier J, Sul HS. Genetic and epigenetic control of adipose development. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(1):3–12.
- 216 Stevens CA, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(7):1680–4.
- 217 Stevens CA. Rubinstein-Taybi Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup>. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993; [cited 2020 Oct 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1526/>
- 218 Voll SL, Boot E, Butcher NJ, Cooper S, Heung T, Chow EWC, et al. Obesity in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2017;19(2):204–8.
- 219 Gillessen-Kaesbach G, Albrecht B, Eggermann T, Elbracht M, Mitter D, Morlot S, et al. Molecular and clinical studies in 8 patients with Temple syndrome. *Clin Genet*. 2018;93(6):1179–88.
- 220 Lande A, Kroken M, Rabben K, Retterstøl L. Temple syndrome as a differential diagnosis to Prader-Willi syndrome: Identifying three new patients. *Am J Med Genet A*. 2018;176(1):175–80.
- 221 Geoffron S, Abi Habib W, Chantot-Bastarud S, Dubern B, Steunou V, Azzi S, et al. Chromosome 14q32.2 Imprinted Region Disruption as an Alternative Molecular Diagnosis of Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2436–46.
- 222 Ostrowski PJ, Zachariou A, Loveday C, Baralle D, Blair E, Douzou S, et al. Null variants and deletions in BRWD3 cause an X-linked syndrome of mild-moderate intellectual disability, macrocephaly, and obesity: A series of 17 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(4):638–43.

- 223 Mendicino A, Sabbadini G, Pergola MS. Clark-Baraitser syndrome: report of a new case and review of the literature. *Clin Dysmorphol*. 2005;14(3):133–5.
- 224 Donoghue T, Garrity L, Ziolkowski A, McPhillips M, Buckman M, Goel H. Novel de novo TRIP12 mutation reveals variable phenotypic presentation while emphasizing core features of TRIP12 variations. *Am J Med Genet A*. 2020;182(7):1801–6.
- 225 Gabbett MT, Peters GB, Carmichael JM, Darmanian AP, Collins FA. Prader-Willi syndrome phenocopy due to duplication of Xq21.1-q21.31, with array CGH of the critical region. *Clin Genet*. 2008;73(4):353–9.
- 226 Abidi FE, Cardoso C, Lossi A-M, Lowry RB, Depetris D, Mattéi M-G, et al. Mutation in the 5' alternatively spliced region of the XNP/ATR-X gene causes Chudley-Lowry syndrome. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2005;13(2):176–83.
- 227 Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C, Guizzardi F, Vezzani S, Simoni M, et al. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):23–32.
- 228 Rogers RC, Abidi FE. Coffin-Lowry Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993; [cited 2020 Oct 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1346/>
- 229 Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard A-M, Deardorff MA, Gillett PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 2018;19(10):649–66.
- 230 Welham A, Lau J, Moss J, Cullen J, Higgs S, Warren G, et al. Are Angelman and Prader-Willi syndromes more similar than we thought? Food-related behavior problems in Angelman, Cornelia de Lange, fragile X, Prader-Willi and 1p36 deletion syndromes. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(3):572–8.
- 231 Budny B, Badura-Stronka M, Materna-Kirylyuk A, Tzschach A, Raynaud M, Latos-Bielenska A, et al. Novel missense mutations in the ubiquitination-related gene UBE2A cause a recognizable X-linked mental retardation syndrome. *Clin Genet*. 2010 Jun;77(6):541–51.
- 232 van der Klaauw AA, Croizier S, Mendes de Oliveira E, Stadler LKJ, Park S, Kong Y, et al. Human Semaphorin 3 Variants Link Melanocortin Circuit Development and Energy Balance. *Cell*. 2019;176(4):729-742.e18.
- 233 Keramati AR, Fathzadeh M, Go G-W, Singh R, Choi M, Faramarzi S, et al. A form of the metabolic syndrome associated with mutations in DYRK1B. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1909–19.
- 234 de Sousa Lima Strafacci A, Fernandes Camargo J, Bertapelli F, Guerra Júnior G. Growth assessment in children with Williams-Beuren syndrome: a systematic review. *J Appl Genet*. 2020;61(2):205–12.
- 235 Stagi S, Lapi E, Cecchi C, Chiarelli F, D'Avanzo MG, Seminara S, et al. Williams-beuren syndrome is a genetic disorder associated with impaired glucose tolerance and diabetes in childhood and adolescence: new insights from a longitudinal study. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(1):38–43.
- 236 Waxler JL, Guardino C, Feinn RS, Lee H, Pober BR, Stanley TL. Altered body composition, lipedema, and decreased bone density in individuals with Williams syndrome: A preliminary report. *Eur J Med Genet*. 2017 May;60(5):250–6.
- 237 Müller HL. Craniopharyngioma. *Endocr Rev*. 2014;35(3):513–43.
- 238 Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera J-P, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5(1):75.
- 239 Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsgaard L, Kristensen LO, Astrup J, Jørgensen JO, et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n = 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. *J Neurooncol*. 2011;104(3):755–63.
- 240 Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, Wass JAH. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev*. 2006;27(4):371–97.
-

- 241 McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2016;34(4):981–98.
- 242 Müller HL. Management of Hypothalamic Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):533–52.
- 243 Harz KJ, Muller HL, Waldeck E, Pudel V, Roth C. Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5227–31.
- 244 van Iersel L, Brokke KE, Adan RAH, Bulthuis LCM, van den Akker ELT, van Santen HM. Pathophysiology and Individualized Treatment of Hypothalamic Obesity Following Craniopharyngioma and Other Suprasellar Tumors: A Systematic Review. *Endocr Rev.* 2019;40(1):193–235.
- 245 Bomer I, Saure C, Caminiti C, Ramos JG, Zuccaro G, Brea M, et al. Comparison of energy expenditure, body composition, metabolic disorders, and energy intake between obese children with a history of craniopharyngioma and children with multifactorial obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11–12):1305–12.
- 246 Conklin HM, Ness KK, Ashford JM, Scoggins MA, Ogg RJ, Han Y, et al. Cognitive Performance, Aerobic Fitness, Motor Proficiency, and Brain Function Among Children Newly Diagnosed With Craniopharyngioma. *J Int Neuropsychol Soc.* 2019;25(4):413–25.
- 247 van Santen SS, Olsson DS, Hammarstrand C, Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, van der Lely AJ, et al. Diagnosing metabolic syndrome in craniopharyngioma patients: body composition versus BMI. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):173–83.
- 248 Rose SR, Horne VE, Bingham N, Jenkins T, Black J, Inge T. Hypothalamic Obesity: 4 Years of the International Registry of Hypothalamic Obesity Disorders. *Obes Silver Spring Md.* 2018;26(11):1727–32.
- 249 Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, Hammarstrand C, Janssen JAMJL, van der Lely AJ, et al. Excess morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma: a hospital-based retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):93–102.
- 250 Yuen KCJ, Mattsson AF, Burman P, Erfurth E-M, Camacho-Hubner C, Fox JL, et al. Relative Risks of Contributing Factors to Morbidity and Mortality in Adults With Craniopharyngioma on Growth Hormone Replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):768–77.
- 251 Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, Hammarstrand C, Janssen JAMJL, van der Lely A-J, et al. The metabolic syndrome and its components in 178 patients treated for craniopharyngioma after 16 years of follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):11–22.
- 252 Ferràù F, Spagnolo F, Cotta OR, Cannavò L, Alibrandi A, Russo GT, et al. Visceral adiposity index as an indicator of cardiometabolic risk in patients treated for craniopharyngioma. *Endocrine.* 2017;58(2):295–302.
- 253 Hoffmann A, Bootsvelde K, Gebhardt U, Daubenbüchel AMM, Sterkenburg AS, Müller HL. Nonalcoholic fatty liver disease and fatigue in long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):389–97.
- 254 Shohdy KS, Rashad W. Endocrine Disorders Developing after Surgical Intervention of Craniopharyngioma in Children. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* 2017;14(3):298–301.
- 255 Mende KC, Kellner T, Petersenn S, Honegger J, Evangelista-Zamora R, Droste M, et al. Clinical Situation, Therapy, and Follow-Up of Adult Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1). DOI: 10.1210/clinem/dgz043
- 256 Pascual JM, Prieto R, Castro-Dufourny I, Mongardi L, Rosdolsky M, Strauss S, et al. Craniopharyngiomas Primarily Involving the Hypothalamus: A Model of Neurosurgical Lesions to Elucidate the Neurobiological Basis of Psychiatric Disorders. *World Neurosurg.* 2018;120:e1245–78.

- 257 Fjalldal S, Follin C, Svärd D, Rylander L, Gabery S, Petersén Å, et al. Microstructural white matter alterations and hippocampal volumes are associated with cognitive deficits in craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(6):577–87.
- 258 Heinks K, Boekhoff S, Hoffmann A, Warmuth-Metz M, Eveslage M, Peng J, et al. Quality of life and growth after childhood craniopharyngioma: results of the multinational trial KRANIOPHARYNGEOM 2007. *Endocrine*. 2018;59(2):364–72.
- 259 Hoffmann A, Özyurt J, Lohle K, Reichel J, Thiel CM, Müller HL. First experiences with neuropsychological effects of oxytocin administration in childhood-onset craniopharyngioma. *Endocrine*. 2017;56(1):175–85.
- 260 Thompson CJ, Costello RW, Crowley RK. Management of hypothalamic disease in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(4):506–16.
- 261 Müller HL. Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(1):81–9.
- 262 Garrez I, Lapauw B, Van Nieuwenhove Y. Bariatric Surgery for Treatment of Hypothalamic Obesity After Craniopharyngioma Therapy: a Matched Case-Control Study. *Obes Surg*. 2020;30(6):2439–44.
- 263 Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, Wallenius V, Janssen J a. MJL, Delhanty PJD, et al. Efficacy and safety of bariatric surgery for craniopharyngioma-related hypothalamic obesity: a matched case-control study with 2 years of follow-up. *Int J Obes* 2005. 2017;41(2):210–6.
- 264 Bretault M, Boillot A, Muzard L, Poitou C, Oppert J-M, Barsamian C, et al. Clinical review: Bariatric surgery following treatment for craniopharyngioma: a systematic review and individual-level data meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2239–46.
- 265 Lee JM, Shin J, Kim S, Gee HY, Lee JS, Cha DH, et al. Rapid-Onset Obesity with Hypoventilation, Hypothalamic, Autonomic Dysregulation, and Neuroendocrine Tumors (ROHHADNET) Syndrome: A Systematic Review. *BioMed Res Int*. 2018;2018:1250721.
- 266 Barclay SF, Rand CM, Nguyen L, Wilson RJA, Wevrick R, Gibson WT, et al. ROHHAD and Prader-Willi syndrome (PWS): clinical and genetic comparison. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):124.
- 267 Giacomozzi C, Guaraldi F, Cambiaso P, Niceta M, Verrillo E, Tartaglia M, et al. Anti-Hypothalamus and Anti-Pituitary Auto-antibodies in ROHHAD Syndrome: Additional Evidence Supporting an Autoimmune Etiopathogenesis. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(2):124–32.
- 268 Barclay SF, Rand CM, Gray PA, Gibson WT, Wilson RJA, Berry-Kravis EM, et al. Absence of mutations in HCRT, HCRT1 and HCRT2 in patients with ROHHAD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;221:59–63.
- 269 Bernat M, Genser L, Oppert J-M. [The place of obesity centres in the treatment of severe obesity]. *Soins Rev Ref Infirm*. 2016;61(811):26–7.
- 270 Welbourn R, Hopkins J, Dixon JB, Finer N, Hughes C, Viner R, et al. Commissioning guidance for weight assessment and management in adults and children with severe complex obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2018 Jan;19(1):14–27.
- 271 Duis J, van Wattum PJ, Scheimann A, Salehi P, Brokamp E, Fairbrother L, et al. A multidisciplinary approach to the clinical management of Prader-Willi syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(3):e514.
- 272 Fox CK, Gross AC, Bomberg EM, Ryder JR, Oberle MM, Bramante CT, et al. Severe Obesity in the Pediatric Population: Current Concepts in Clinical Care. *Curr Obes Rep*. 2019 Sep;8(3):201–9.
- 273 Schrandt-Stumpel CTRM, Sinnema M, van den Hout L, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ, Wagemans A, et al. Healthcare transition in persons with intellectual disabilities: general issues, the Maastricht model, and Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145C(3):241–7.



- 274 Ziegler O, Mathieu J, Böhme P, Witkowski P. Le Binge Eating Disorder en 2017 : de l'impulsivité à la compulsivité, les ouvertures du DSM-5. *Médecine Mal Métaboliques*. 2017;11(3):237–45.
- 275 Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obes Silver Spring*. 2007 Jul;15(7):1816–26.
- 276 Bassett JK, Chandler KE, Douzgou S. Two patients with chromosome 22q11.2 deletion presenting with childhood obesity and hyperphagia. *Eur J Med Genet*. 2016;59(8):401–3.
- 277 Ho AY, Dimitropoulos A. Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:107–18.
- 278 Valette M, Poitou C, Kesse-Guyot E, Bellisle F, Carette C, Le Beyec J, et al. Association between melanocortin-4 receptor mutations and eating behaviors in obese patients: a case--control study. *Int J Obes* 2005. 2014;38(6):883–5.
- 279 Bonnefond A, Keller R, Meyre D, Stutzmann F, Thuillier D, Stefanov DG, et al. Eating Behavior, Low-Frequency Functional Mutations in the Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Gene, and Outcomes of Bariatric Operations: A 6-Year Prospective Study. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1384–92.
- 280 Kristensson FM, Andersson-Assarsson JC, Kanerva N, Peltonen M, Carlsson B, Carlsson LMS. Long-term effects of bariatric surgery in patients with obesity and chromosome 16 p11.2 microdeletion. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2017;13(8):1321–5.
- 281 Vos N, Oussaada SM, Cooman MI, Kleinendorst L, Ter Horst KW, Hazebroek EJ, et al. Bariatric Surgery for Monogenic Non-syndromic and Syndromic Obesity Disorders. *Curr Diab Rep*. 2020;20(9):44.
- 282 Gibbons E, Casey AF, Brewster KZ. Bariatric surgery and intellectual disability: Furthering evidence-based practice. *Disabil Health J*. 2017;10(1):3–10.
- 283 Huvenne H, Dubern B, Clement K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts*. 2016;9(3):158–73.
- 284 Liu SY-W, Wong SK-H, Lam CC-H, Ng EK-W. Bariatric surgery for Prader-Willi syndrome was ineffective in producing sustainable weight loss: Long term results for up to 10 years. *Pediatr Obes*. 2020;15(1):e12575.
- 285 Alqahtani AR, Elahmedi MO, Al Qahtani AR, Lee J, Butler MG. Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2016;12(1):100–10.
- 286 Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, Cuffari C, Klish W. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(1):80–3.
- 287 Boscolo M, Féry F, Cnop M. Beneficial Outcomes of Sleeve Gastrectomy in a Morbidly Obese Patient With Bardet-Biedl Syndrome. *J Endocr Soc*. 2017;1(4):317–22.
- 288 Mujahid S, Huda MSB, Beales P, Carroll PV, McGowan BM. Adjustable gastric banding and sleeve gastrectomy in Bardet-Biedl syndrome. *Obes Surg*. 2014;24(10):1746–8.
- 289 Daskalakis M, Till H, Kiess W, Weiner RA. Roux-en-Y gastric bypass in an adolescent patient with Bardet-Biedl syndrome, a monogenic obesity disorder. *Obes Surg*. 2010;20(1):121–5.
- 290 Ferrario C, Gastaldi G, Portmann L, Giusti V. Bariatric surgery in an obese patient with Albright hereditary osteodystrophy: a case report. *J Med Case Reports*. 2013;7:111.
- 291 Poitou C, Puder L, Dubern B, Krabusch P, Genser L, Wiegand S, et al. Long-term outcome of bariatric surgery in patients with bi-allelic mutations in the POMC, LEPR and MC4R gene. *Surg Obes Relat Dis*. (Sous presse).

- 292 Coومان MI, Kleinendorst L, Aarts EO, Janssen IMC, van Amstel HKP, Blakemore AI, et al. Genetic Obesity and Bariatric Surgery Outcome in 1014 Patients with Morbid Obesity. *Obes Surg.* 2020;30(2):470–7.
- 293 Li Y, Zhang H, Tu Y, Wang C, Di J, Yu H, et al. Monogenic Obesity Mutations Lead to Less Weight Loss After Bariatric Surgery: a 6-Year Follow-Up Study. *Obes Surg.* 2019;29(4):1169–73.
- 294 Moore BS, Mirshahi UL, Yost EA, Stepanchick AN, Bedrin MD, Styer AM, et al. Long-term weight-loss in gastric bypass patients carrying melanocortin 4 receptor variants. *PLoS One.* 2014;9(4):e93629.
- 295 Valette M, Poitou C, Le Beyec J, Bouillot J-L, Clement K, Czernichow S. Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery. *PLoS One.* 2012;7(11):e48221.
- 296 Nunziata A, Funcke J-B, Borck G, von Schnurbein J, Brandt S, Lennerz B, et al. Functional and Phenotypic Characteristics of Human Leptin Receptor Mutations. *J Endocr Soc.* 2019 Jan;3(1):27–41.
- 297 Bellicha A, Coupaye M, Mosbah H, Tauber M, Oppert J-M, Poitou C. Physical activity in patients with Prader-Willi syndrome - A systematic review of observational and interventional studies. *J Clin Med.* 2021;10:2528.
- 298 Alsaif M, Elliot SA, MacKenzie ML, Prado CM, Field CJ, Haqq AM. Energy Metabolism Profile in Individuals with Prader-Willi Syndrome and Implications for Clinical Management: A Systematic Review. *Adv Nutr Bethesda Md.* 2017 Nov;8(6):905–15.
- 299 Bellicha A, Coupaye M, Hocquaux L, Speter F, Oppert J-M, Poitou C. Increasing physical activity in adult women with Prader-Willi syndrome: A transferability study. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2020 Mar;33(2):258–67.
- 300 Haute Autorité de Santé. Guide de promotion, consultation et prescription médicale d'activité physique et sportive pour la santé chez les adultes. 2018. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2875944/fr/prescrire-l-activite-physique-un-guide-pratique-pour-les-medecins](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2875944/fr/prescrire-l-activite-physique-un-guide-pratique-pour-les-medecins)
- 301 INSERM. Expertise collective - Activité physique, prévention et traitement des maladies chroniques [Internet]. Inserm. 2019 [cited 2020 Jul 23]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/activite-physique-prevention-et-traitement-maladies-chroniques>
- 302 Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
- 303 Lee S, Won J, Park S, Lee S-R, Chang K-T, Kim J-H, et al. Beneficial effect of interventional exercise on autistic Fragile X syndrome. *J Phys Ther Sci.* 2017 Apr;29(4):760–2.
- 304 McAlister KL, Fisher KL, Dumont-Driscoll MC, Rubin DA. The relationship between metabolic syndrome, cytokines and physical activity in obese youth with and without Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(8):837–45.
- 305 Morales JS, Valenzuela PL, Pareja-Galeano H, Rincón-Castaneda C, Rubin DA, Lucia A. Physical exercise and Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol Oxf.* 2019;90(5):649–61.
- 306 PAGAC. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Washington, DC : US Department of Health and Human Services. 2018.
- 307 Rubin DA, Wilson KS, Dumont-Driscoll M, Rose DJ. Effectiveness of a Parent-led Physical Activity Intervention in Youth with Obesity. *Med Sci Sports Exerc.* 2019 Apr;51(4):805–13.
- 308 Rubin DA, Wilson KS, Honea KE, Castner DM, McGarrah JG, Rose DJ, et al. An evaluation of the implementation of a parent-led, games-based physical activity intervention: the Active Play at Home quasi-randomized trial. *Health Educ Res.* 2019 01;34(1):98–112.



- 309 Shields N, Bennell KL, Radcliffe J, Taylor NF. Is strength training feasible for young people with Prader-Willi syndrome? A phase I randomised controlled trial. *Physiotherapy*. 2020;106:136–44.
- 310 Shields N, Westle A, Bennell KL, Taylor NF. Physiotherapists perceived developing positive rapport facilitates participation in exercise among people with Prader-Willi Syndrome: a qualitative study. *Disabil Rehabil*. 2019 Apr;1–6.
- 311 Raspa M, Bailey DB, Bishop E, Holiday D, Olmsted M. Obesity, food selectivity, and physical activity in individuals with fragile X syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2010 Nov;115(6):482–95.
- 312 Capodaglio P, Ilieva E, Oral A, Kiekens C, Negrini S, Varela Donoso E, et al. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) professional practice for people with obesity and related comorbidities. The European PRM position (UEMS PRM Section). *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(4):611–24.
- 313 Trizno AA, Jones AS, Carry PM, Georgopoulos G. The Prevalence and Treatment of Hip Dysplasia in Prader-Willi Syndrome (PWS). *J Pediatr Orthop*. 2018 Mar;38(3):e151–6.
- 314 Duran AT, Wilson KS, Castner DM, Tucker JM, Rubin DA. Association between physical activity and bone in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2016 Jul;29(7):819–26.
- 315 Wasser JG, Vasilopoulos T, Zdziarski LA, Vincent HK. Exercise Benefits for Chronic Low Back Pain in Overweight and Obese Individuals. *PM R*. 2017;9(2):181–92.
- 316 Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(2):92–101.
- 317 Vialle R, Thévenin-Lemoine C, Mary P. Neuromuscular scoliosis. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*. 2013;99(1 Suppl):S124-139.
- 318 Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G, Keri JE. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(5):1037–57.
- 319 Whittington J, Holland A. Cognition in people with Prader-Willi syndrome: Insights into genetic influences on cognitive and social development. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jan;72:153–67.
- 320 Özyurt J, Müller HL, Thiel CM. A systematic review of cognitive performance in patients with childhood craniopharyngioma. *J Neurooncol*. 2015;125(1):9–21.
- 321 Laurier V, Lapeyrade A, Copet P, Demeer G, Silvie M, Bieth E, et al. Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with Prader-Willi syndrome: experience from a dedicated centre in France. *J Intellect Disabil Res JIDR*. 2015;59(5):411–21.
- 322 Vainik U, Dagher A, Dubé L, Fellows LK. Neurobehavioural correlates of body mass index and eating behaviours in adults: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(3):279–99.
- 323 Forcano L, Mata F, de la Torre R, Verdejo-Garcia A. Cognitive and neuromodulation strategies for unhealthy eating and obesity: Systematic review and discussion of neurocognitive mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;87:161–91.
- 324 Conn A, Bourke N, James C, Haracz K. Occupational therapy intervention addressing weight gain and obesity in people with severe mental illness: A scoping review. *Aust Occup Ther J*. 2019;66(4):446–57.
- 325 Rice LJ, Einfeld SL. Cognitive and behavioural aspects of Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(2):102–6.
- 326 Yang L, Zhan G, Ding J, Wang H, Ma D, Huang G, et al. Psychiatric illness and intellectual disability in the Prader-Willi syndrome with different molecular defects—a meta analysis. *PloS One*. 2013;8(8):e72640.

- 327 Shriki-Tal L, Avrahamy H, Pollak Y, Gross-Tsur V, Genstil L, Hirsch HJ, et al. Psychiatric disorders in a cohort of individuals with Prader-Willi syndrome. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2017 Jul;44:47–52.
- 328 Sinnema M, Boer H, Collin P, Maaskant MA, van Roozendaal KEP, Schrandt-Stumpel CTRM, et al. Psychiatric illness in a cohort of adults with Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil*. 2011;32(5):1729–35.
- 329 Thuilleaux D, Laurier V, Copet P, Tricot J, Demeer G, Mourre F, et al. A model to characterize psychopathological features in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176(1):41–7.
- 330 Barnett S, Reilly S, Carr L, Ojo I, Beales PL, Charman T. Behavioural phenotype of Bardet-Biedl syndrome. *J Med Genet*. 2002;39(12):e76.
- 331 Chatterjee SS, Guha P, Talukdar A, Dasgupta G. Autism: a rare presentation of Bardet-Biedl syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014;2014. DOI: 10.1136/bcr-2014-203882
- 332 Washinsky M, Quinn DK. Delirious mania associated with Bardet-Biedl syndrome, an inherited ciliopathy. *Psychosomatics*. 2013;54(5):484–7.
- 333 Hanson E, Bernier R, Porche K, Jackson FI, Goin-Kochel RP, Snyder LG, et al. The cognitive and behavioral phenotype of the 16p11.2 deletion in a clinically ascertained population. *Biol Psychiatry*. 2015;77(9):785–93.
- 334 Niarchou M, Chawner SJRA, Doherty JL, Maillard AM, Jacquemont S, Chung WK, et al. Psychiatric disorders in children with 16p11.2 deletion and duplication. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):8.
- 335 Roemmler-Zehrer J, Geigenberger V, Störmann S, Ising M, Pfister H, Sievers C, et al. Specific behaviour, mood and personality traits may contribute to obesity in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(1):106–14.
- 336 Mehren A, Özyurt J, Zu Klampen P, Boekhoff S, Thiel CM, Müller HL. Self- and informant-rated apathy in patients with childhood-onset craniopharyngioma. *J Neurooncol*. 2018;140(1):27–35.
- 337 McCarthy J, Lupo PJ, Kovar E, Rech M, Bostwick B, Scott D, et al. Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. *Am J Med Genet A*. 2018 Dec;176(12):2564–74.
- 338 Polyak A, Kubina RM, Girirajan S. Comorbidity of intellectual disability confounds ascertainment of autism: implications for genetic diagnosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168(7):600–8.
- 339 Darmon P. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. 11(6):577–93.
- 340 Haute Autorité de Santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. 2015. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete)
- 341 Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205.
- 342 Anandhakrishnan A, Korbonits M. Glucagon-like peptide 1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. *World J Diabetes*. 2016;7(20):572–98.
- 343 Association Française pour l'Étude du Foie, De Lédighen V. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non invasif des maladies chroniques du foie. 2020. Available from: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>
- 344 EASL, EASD, EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402.

- 345 Sumida Y, Yonei Y, Tanaka S, Mori K, Kanemasa K, Imai S, et al. Lower levels of insulin-like growth factor-1 standard deviation score are associated with histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2015;45(7):771–81.
- 346 Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015;13(4):643-654.e1-9; quiz e39-40.
- 347 Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(6):1265–73.
- 348 Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatol Baltim Md*. 2004;39(4):909–14.
- 349 Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2020 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322786
- 350 Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart J-B, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;65(3):570–8.
- 351 Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoury N, Wong VW-S, Romero-Gomez M, Okanoue T, et al. Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. *Hepatol Baltim Md*. 2019;70(5):1521–30.
- 352 Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):319–34.
- 353 Hegarty R, Deheragoda M, Fitzpatrick E, Dhawan A. Paediatric fatty liver disease (PeFLD): All is not NAFLD - Pathophysiological insights and approach to management. *J Hepatol*. 2018;68(6):1286–99.
- 354 Mandala A, Janssen RC, Palle S, Short KR, Friedman JE. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Nutritional Origins and Potential Molecular Mechanisms. *Nutrients*. 2020;12(10). DOI: 10.3390/nu12103166
- 355 Crespo M, Lappe S, Feldstein AE, Alkhoury N. Similarities and differences between pediatric and adult nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1161–71.
- 356 Vittorio J, Lavine JE. Recent advances in understanding and managing pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *F1000Research*. 2020;9. DOI: 10.12688/f1000research.24198.1
- 357 Lucas-Herald AK, Perry CG, Shaikh MG. Review of growth hormone therapy in adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2015;10(2):259–67.
- 358 Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(4):235–46.
- 359 Brookheart RT, Lewis WG, Peipert JF, Lewis AL, Allsworth JE. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(5):476.e1-476.e11.
- 360 Bajos N, Wellings K, Laborde C, Moreau C, CSF Group. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ*. 2010;340:c2573.
- 361 Gunge VB, Juul KE, van den Brule AJC, Iftner T, Kjær SK. Sexual inactivity and occurrence of STIs in relation to weight status in women: Two large population-based studies. *Women Health*. 2018;58(7):790–805.

- 362 Haute Autorité de Santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage des infections à Chlamydia Trachomatis. 2018. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2879401/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-des-infections-a-chlamydia-trachomatis](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2879401/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-des-infections-a-chlamydia-trachomatis)
- 363 Haute Autorité de Santé. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. 2019. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1638478/fr/contraception-chez-la-femme-a-risque-cardiovasculaire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1638478/fr/contraception-chez-la-femme-a-risque-cardiovasculaire)
- 364 Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2081–6.
- 365 Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol.* 2007;139(2):289–96.
- 366 Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2019;20(2):339–52.
- 367 Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840–7.
- 368 Neuhouwer ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):611–21.
- 369 Haute Autorité de Santé. La participation au dépistage du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans en France. 2011. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/fiche\\_de\\_synthese\\_-\\_4\\_pages\\_-\\_participation\\_depistage\\_cancer\\_du\\_sein\\_2012-02-03\\_09-41-16\\_837.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/fiche_de_synthese_-_4_pages_-_participation_depistage_cancer_du_sein_2012-02-03_09-41-16_837.pdf)
- 370 Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. 2014. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage)
- 371 Jenabi E, Poorolajal J. The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis. *Public Health.* 2015;129(7):872–80.
- 372 Rota M, Rumi F, Bagnardi V, Dal Maso L, Zucchetto A, Levi F, et al. Modelling body mass index and endometrial cancer risk in a pooled-analysis of three case-control studies. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(2):285–92.
- 373 Secord AA, Hasselblad V, Von Gruenigen VE, Gehrig PA, Modesitt SC, Bae-Jump V, et al. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2016;140(1):184–90.
- 374 Haute Autorité de Santé. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. 2019. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67)
- 375 Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2009; [cited 2020 Dec 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32813/>
- 376 Vambergue A. Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2010;36(6 Pt 2):511.
- 377 Programme National Nutrition Santé. Le guide nutrition pendant et après la grossesse. 2007. Available from: [https://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/guide\\_nutrition\\_grossesse.pdf](https://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/guide_nutrition_grossesse.pdf)

- 378 ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes. 2019. Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0141.pdf>
- 379 Haute Autorité de Santé. Surpoids maternel et échographie fœtale. 2016. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/ssp\\_-\\_surpoids\\_maternel\\_et\\_echographie\\_foetale.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/ssp_-_surpoids_maternel_et_echographie_foetale.pdf)
- 380 Dipietro L, Evenson KR, Bloodgood B, Sprow K, Troiano RP, Piercy KL, et al. Benefits of Physical Activity during Pregnancy and Postpartum: An Umbrella Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1292–302.
- 381 Simon A, Pratt M, Hutton B, Skidmore B, Fakhraei R, Rybak N, et al. Guidelines for the management of pregnant women with obesity: A systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2020;21(3):e12972.
- 382 Homeyard C, Montgomery E, Chinn D, Patelarou E. Current evidence on antenatal care provision for women with intellectual disabilities: A systematic review. *Midwifery.* 2016;32:45–57.
- 383 Tarasoff LA, Ravindran S, Malik H, Salaeva D, Brown HK. Maternal disability and risk for pregnancy, delivery, and postpartum complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(1):27.e1-27.e32.
- 384 Chatterjee R, Nagar VS, Kumbhare D, Sajjan B. Peripartum seizures in Albright's osteodystrophy: Is it hypocalcemia or embolic stroke? *Neurol India.* 2018;66(5):1496–8.
- 385 Abdilla Y, Andria Barbara M, Calleja-Agius J. Prader-Willi Syndrome: Background and Management. *Neonatal Netw NN.* 2017;36(3):134–41.
- 386 Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):14.
- 387 Nizard J, Dommergues M, Dommergue M, Clément K. Pregnancy in a woman with a leptin-receptor mutation. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1064–5.
- 388 Lee C-H, Hsu W-C, Ko J-Y, Yeh T-H, Lin M-T, Kang K-T. Adenotonsillectomy for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children with Prader-Willi Syndrome: A Meta-analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2020;162(2):168–76.
- 389 Tanizawa K, Chin K. Genetic factors in sleep-disordered breathing. *Respir Investig.* 2018;56(2):111–9.
- 390 Tan H-L, Urquhart DS. Respiratory Complications in Children with Prader Willi Syndrome. *Paediatr Respir Rev.* 2017 Mar;22:52–9.
- 391 Pépin JL, Timsit JF, Tamisier R, Borel JC, Lévy P, Jaber S. Prevention and care of respiratory failure in obese patients. *Lancet Respir Med.* 2016 May;4(5):407–18.
- 392 Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax.* 1982;37(11):840–4.
- 393 Fukushi I, Yokota S, Okada Y. The role of the hypothalamus in modulation of respiration. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;265:172–9.
- 394 Ghergan A, Coupaye M, Leu-Semenescu S, Attali V, Oppert J-M, Arnulf I, et al. Prevalence and Phenotype of Sleep Disorders in 60 Adults With Prader-Willi Syndrome. *Sleep.* 2017;40(12). DOI: 10.1093/sleep/zsx162
- 395 Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology.* 2017;152(7):1656–70.
- 396 Nam SY. Obesity-Related Digestive Diseases and Their Pathophysiology. *Gut Liver.* 2017;11(3):323–34.

- 397 Saeves R, Strøm F, Sandvik L, Nordgarden H. Gastro-oesophageal reflux - an important causative factor of severe tooth wear in Prader-Willi syndrome? *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):64.
- 398 Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2005;46(4):587–94.
- 399 Othman M, Kawar B, El Nahas AM. Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(1):c16-23.
- 400 Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D’Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001;59(4):1498–509.
- 401 Serra A, Romero R, Lopez D, Navarro M, Esteve A, Perez N, et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int.* 2008;73(8):947–55.
- 402 Kanasaki K, Kitada M, Kanasaki M, Koya D. The biological consequence of obesity on the kidney. *Nephrol Dial Transpl.* 2013;28 Suppl 4:iv1-7.
- 403 Nolan E, O’Meara YM, Godson C. Lipid mediators of inflammation in obesity-related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transpl.* 2013;28 Suppl 4:iv22-29.
- 404 Carbone A, Al Salhi Y, Tasca A, Palleschi G, Fuschi A, De Nunzio C, et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol.* 2018;70(4):393–400.
- 405 Neff KJ, Frankel AH, Tam FWK, Sadlier DM, Godson C, le Roux CW. The effect of bariatric surgery on renal function and disease: a focus on outcomes and inflammation. *Nephrol Dial Transpl.* 2013 Nov;28 Suppl 4:iv73-82.
- 406 Haute Autorité de Santé. PND5 - Maladie Rénale Chronique (MRC) de l’enfant. 2018.
- 407 Tuttle KR, Brosius FC, Cavender MA, Fioretto P, Fowler KJ, Heerspink HJL, et al. SGLT2 Inhibition for CKD and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2021 Jan;77(1):94–109.
- 408 Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transpl.* 2013 Nov;28 Suppl 4:iv82-98.
- 409 Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A, Milliner DS, Nelson W, Sarr MG, et al. Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney Int.* 2007;72(1):100–7.
- 410 Nasr SH, D’Agati VD, Said SM, Stokes MB, Largoza MV, Radhakrishnan J, et al. Oxalate nephropathy complicating Roux-en-Y Gastric Bypass: an underrecognized cause of irreversible renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2008 Nov;3(6):1676–83.
- 411 Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, Lazo M, Agarwal SK, Nambi V, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2016;133(7):631–8.
- 412 Delvecchio M, Pastore C, Valente F, Giordano P. Cardiovascular Implications in Idiopathic and Syndromic Obesity in Childhood: An Update. *Front Endocrinol.* 2020;11((Delvecchio M., mdelvecchio75@gmail.com) Metabolic Disorders and Diabetes Unit, “Giovanni XXIII” Children Hospital, AOU Policlinico di Bari, Bari, Italy). DOI: 10.3389/fendo.2020.00330
- 413 Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pr.* 2016;22 Suppl 3:1–203.



- 414 Ko H, Kim G, Lee HD, Kim H, Sung SC. Coarctation of the aorta and left ventricular diverticulum in Kabuki syndrome. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2019;61(2):200–1.
- 415 Ayerza Casas A, Puisac Uriol B, Teresa Rodrigo ME, Hernández Marcos M, Ramos Fuentes FJ, Pie Juste J. Cornelia de Lange syndrome: Congenital heart disease in 149 patients. *Med Clin (Barc).* 2017;149(7):300–2.
- 416 Davies HO, Popplewell M, Singhal R, Smith N, Bradbury AW. Obesity and lower limb venous disease - The epidemic of phlebesity. *Phlebology.* 2017;32(4):227–33.
- 417 Quirke M, Ayoub F, McCabe A, Boland F, Smith B, O’Sullivan R, et al. Risk factors for nonpurulent leg cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):382–94.
- 418 Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ.* 1999;318(7198):1591–4.
- 419 Buso G, Depairon M, Tomson D, Raffoul W, Vettor R, Mazzolai L. Lipedema: A Call to Action! *Obes Silver Spring Md.* 2019;27(10):1567–76.
- 420 Haute Autorité de Santé. La compression médicale dans le traitement du lymphœdème. 2010. Available from: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche\\_de\\_bon\\_usage\\_-\\_compression\\_medicale\\_dans\\_les\\_affections\\_veineuses\\_chroniques\\_2010-12-16\\_11-04-22\\_128.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_les_affections_veineuses_chroniques_2010-12-16_11-04-22_128.pdf)
- 421 Haute Autorité de Santé. PNDs - Lymphœdème primaire. 2019. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/pnds\\_lymphoedeme\\_primaire\\_final\\_has.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/pnds_lymphoedeme_primaire_final_has.pdf)
- 422 Haute Autorité de Santé. Bandes sèches à allongement long - Prise en charge du lymphœdème et des ulcères veineux actifs. 2020. Available from: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/rapport\\_bandes\\_a\\_allongement\\_long\\_dm-eval\\_244.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/rapport_bandes_a_allongement_long_dm-eval_244.pdf)
- 423 Nishi Y, Tanaka T. Growth Hormone Treatment and Adverse Events. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* 2017;14 Suppl 1(Suppl 1):235–9.
- 424 Perrone S, Lotti F, Geronzi U, Guidoni E, Longini M, Buonocore G. Oxidative Stress in Cancer-Prone Genetic Diseases in Pediatric Age: The Role of Mitochondrial Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:4782426.
- 425 Hjortshøj TD, Grønsvog K, Rosenberg T, Brøndum-Nielsen K, Olsen JH. Risk for cancer in patients with Bardet-Biedl syndrome and their relatives. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(15):1699–702.
- 426 Beales PL, Reid HA, Griffiths MH, Maher ER, Flinter FA, Woolf AS. Renal cancer and malformations in relatives of patients with Bardet-Biedl syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2000;15(12):1977–85.
- 427 Grechukhina O, Gressel GM, Munday W, Wong S, Santin A, Vash-Margita A. Endometrial Carcinoma in a 26-Year-Old Patient with Bardet-Biedl Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:1952351.
- 428 Zaldivar RA, Neale MD, Evans WE, Pulido JS. Asymptomatic renal cell carcinoma as a finding of Bardet Biedl syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2008;29(1):33–5.
- 429 Boot MV, van Belzen MJ, Overbeek LI, Hijmering N, Mendeville M, Waisfisz Q, et al. Benign and malignant tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(3):597–608.
- 430 Villani A, Greer M-LC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2017;23(12):e83–90.
- 431 Moberg E, Hjerpe E, Ehrsson RJ, Möller C, Angelin B. Is endometrioid cancer of the ovaries a late manifestation of Alström syndrome? *J Intern Med.* 2009;265(2):296–8.

- 432 Schultz-Pedersen S, Hasle H, Olsen JH, Friedrich U. Evidence of decreased risk of cancer in individuals with fragile X. *Am J Med Genet.* 2001;103(3):226–30.
- 433 Sund R, Pukkala E, Patja K. Cancer incidence among persons with fragile X syndrome in Finland: a population-based study. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 2009;53(1):85–90.
- 434 Rosales-Reynoso MA, Ochoa-Hernández AB, Aguilar-Lemarroy A, Jave-Suárez LF, Troyo-Sanromán R, Barros-Núñez P. Gene expression profiling identifies WNT7A as a possible candidate gene for decreased cancer risk in fragile X syndrome patients. *Arch Med Res.* 2010;41(2):110-118.e2.
- 435 Lucá R, Avena M, Zalfa F, Vecchi M, Bianchi F, La Fata G, et al. The fragile X protein binds mRNAs involved in cancer progression and modulates metastasis formation. *EMBO Mol Med.* 2013;5(10):1523–36.
- 436 de Rooij JDE, van den Heuvel-Eibrink MM, van de Rijdt NKAM, Verboon LJ, de Haas V, Trka J, et al. PHF6 mutations in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2016;175(5):967–71.
- 437 Hsu Y-C, Chen T-C, Lin C-C, Yuan C-T, Hsu C-L, Hou H-A, et al. Phf6-null hematopoietic stem cells have enhanced self-renewal capacity and oncogenic potentials. *Blood Adv.* 2019;3(15):2355–67.
- 438 Dardour L, Verleyen P, Lesage K, Holvoet M, Devriendt K. Bilateral renal tumors in an adult man with Smith-Magenis syndrome: The role of the FLCN gene. *Eur J Med Genet.* 2016;59(10):499–501.
- 439 Lambert MP, Arulsevan A, Schott A, Markham SJ, Crowley TB, Zackai EH, et al. The 22q11.2 deletion syndrome: Cancer predisposition, platelet abnormalities and cytopenias. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2121–7.
- 440 Nguyen L, Crawford JR. Pineoblastoma in a child with 22q11.2 deletion syndrome. *BMJ Case Rep.* 2018;2018. DOI: 10.1136/bcr-2018-226434
- 441 Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, McGinn DE, Bailey A, McGinn MJ, et al. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children’s Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2058–69.
- 442 Cordeddu V, Macke EL, Radio FC, Lo Cicero S, Pantaleoni F, Tatti M, et al. Refinement of the clinical and mutational spectrum of UBE2A deficiency syndrome. *Clin Genet.* 2020;98(2):172–8.
- 443 Werner H, Sarfstein R, Nagaraj K, Laron Z. Laron Syndrome Research Paves the Way for New Insights in Oncological Investigation. *Cells.* 2020;9(11). DOI: 10.3390/cells9112446
- 444 Werner H, Lapkina-Gendler L, Achlaug L, Nagaraj K, Somri L, Yaron-Saminsky D, et al. Genome-Wide Profiling of Laron Syndrome Patients Identifies Novel Cancer Protection Pathways. *Cells.* 2019;8(6). DOI: 10.3390/cells8060596
- 445 Shevah O, Laron Z. Patients with congenital deficiency of IGF-I seem protected from the development of malignancies: a preliminary report. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* 2007;17(1):54–7.
- 446 Steuerman R, Shevah O, Laron Z. Congenital IGF1 deficiency tends to confer protection against post-natal development of malignancies. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):485–9.
- 447 Tate K, Yoshida H, Ishikawa M, Shimizu H, Uehara T, Kato T. Endometrial Carcinoma With an Unusual Morphology in a Patient With Cornelia de Lange Syndrome: A Case Study. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 2019;38(4):340–5.
- 448 Fazio G, Massa V, Grioni A, Bystry V, Rigamonti S, Saitta C, et al. First evidence of a paediatric patient with Cornelia de Lange syndrome with acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Pathol.* 2019;72(8):558–61.
- 449 Vial Y, Lachenaud J, Verloes A, Besnard M, Fenneteau O, Lainey E, et al. Down syndrome-like acute megakaryoblastic leukemia in a patient with Cornelia de Lange syndrome. *Haematologica.* 2018;103(6):e274–6.



- 450 Santoro C, Apicella A, Casale F, La Manna A, Di Martino M, Di Pinto D, et al. Unusual association of non-anaplastic Wilms tumor and Cornelia de Lange syndrome: case report. *BMC Cancer*. 2016;16:365.
- 451 Murakami H, Tsurusaki Y, Enomoto K, Kuroda Y, Yokoi T, Furuya N, et al. Update of the genotype and phenotype of KMT2D and KDM6A by genetic screening of 100 patients with clinically suspected Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(10):2333–44.
- 452 Wang Y-R, Xu N-X, Wang J, Wang X-M. Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms. *World J Pediatr WJP*. 2019;15(6):528–35.
- 453 Teranishi H, Koga Y, Nakashima K, Morihana E, Ishii K, Sakai Y, et al. Cancer Management in Kabuki Syndrome: The First Case of Wilms Tumor and a Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(5):391–4.
- 454 Haute Autorité de Santé. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. 2019. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277\\_recommandations\\_rbp\\_denuitrition\\_cd\\_2019\\_11\\_13\\_v0.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denuitrition_cd_2019_11_13_v0.pdf)
- 455 Trullàs JC, Casado J, Morales-Rull JL. Difficulties in the diagnosis of heart failure in patients with comorbidities. *Rev Clin Esp*. 2016;216(5):276–85.
- 456 Manthous CA, Mokhlesi B. Avoiding Management Errors in Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(1):109–14.
- 457 Martino JL, Stapleton RD, Wang M, Day AG, Cahill NE, Dixon AE, et al. Extreme obesity and outcomes in critically ill patients. *Chest*. 2011;140(5):1198–206.
- 458 McClave SA, Kushner R, Van Way CW, Cave M, DeLegge M, Dibaise J, et al. Nutrition therapy of the severely obese, critically ill patient: summation of conclusions and recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5 Suppl):88S-96S.
- 459 Rice LJ, Woodcock K, Einfeld SL. The characteristics of temper outbursts in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176(11):2292–300.
- 460 Rice LJ, Gray KM, Howlin P, Taffe J, Tonge BJ, Einfeld SL. The developmental trajectory of disruptive behavior in Down syndrome, fragile X syndrome, Prader-Willi syndrome and Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(2):182–7.
- 461 Ishii A, Ihara H, Ogata H, Sayama M, Gito M, Murakami N, et al. Autistic, Aberrant, and Food-Related Behaviors in Adolescents and Young Adults with Prader-Willi Syndrome: The Effects of Age and Genotype. *Behav Neurol*. 2017;2017:4615451.
- 462 Paepegaey AC, Coupaye M, Jaziri A, Ménesguen F, Dubern B, Polak M, et al. Impact of transitional care on endocrine and anthropometric parameters in Prader-Willi syndrome. *Endocr Connect*. 2018;7(5):663–72.
- 463 Suris J-C, Akre C. Key elements for, and indicators of, a successful transition: an international Delphi study. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2015;56(6):612–8.
- 464 Bretault M, Carette C, Barsamian C, Czernichow S. Management of Hypothalamic Obesity during Transition from Childhood to Adulthood. *Endocr Dev*. 2018;33:57–67.
- 465 Hokken-Koelega A, van der Lely A-J, Hauffa B, Häusler G, Johannsson G, Maghnie M, et al. Bridging the gap: metabolic and endocrine care of patients during transition. *Endocr Connect*. 2016;5(6):R44–54.
- 466 Kodra Y, Kondili LA, Ferraroni A, Serra MA, Caretto F, Ricci MA, et al. Parent training education program: a pilot study, involving families of children with Prader-Willi syndrome. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(3):428–33.
- 467 Van Hooren RH, Van den Borne BW, Curfs LMG, Widdershoven GAM. Ethics of prevention: an interactive computer-tailored program. *Scand J Public Health*. 2007;35(5):503–9.
-

- 468 van Hooren RH, Widdershoven GAM, Candel MJJM, van den Borne BW, Curfs LMG. Between control and freedom in the care for persons with Prader-Willi syndrome: an analysis of preferred interventions by caregivers. *Patient Educ Couns.* 2006;63(1–2):223–31.
- 469 van den Borne HW, van Hooren RH, van Gestel M, Rienmeijer P, Fryns JP, Curfs LM. Psychosocial problems, coping strategies, and the need for information of parents of children with Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Patient Educ Couns.* 1999;38(3):205–16.
- 470 Hoffman CJ, Aultman D, Pipes P. A nutrition survey of and recommendations for individuals with Prader-Willi syndrome who live in group homes. *J Am Diet Assoc.* 1992;92(7):823–30, 833.
- 471 Zyga O, Russ SW, Dimitropoulos A. The PRETEND Program: Evaluating the Feasibility of a Remote Parent-Training Intervention for Children With Prader-Willi Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2018;123(6):574–84.
- 472 Tsai J-H, Scheimann AO, McCandless SE, Strong TV, Bridges JFP. Caregiver priorities for endpoints to evaluate treatments for Prader-Willi syndrome: a best-worst scaling. *J Med Econ.* 2018;21(12):1230–7.
- 473 Robb N, Northridge J, Politis Y, Zhang B. Parental Intention to Support the Use of Computerized Cognitive Training for Children With Genetic Neurodevelopmental Disorders. *Front Public Health.* 2018;6:309.
- 474 Tvrdik T, Mason D, Dent KM, Thornton L, Hornton SN, Viskochil DH, et al. Stress and coping in parents of children with Prader-Willi syndrome: Assessment of the impact of a structured plan of care. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(5):974–82.
- 475 Grolla E, Andrighetto G, Parmigiani P, Hladnik U, Ferrari G, Bernardelle R, et al. Specific treatment of Prader-Willi syndrome through cyclical rehabilitation programmes. *Disabil Rehabil.* 2011;33(19–20):1837–47.
- 476 Dellve L, Samuelsson L, Tallborn A, Fasth A, Hallberg LR-M. Stress and well-being among parents of children with rare diseases: a prospective intervention study. *J Adv Nurs.* 2006;53(4):392–402.
- 477 Descheemaeker MJ, Swillen A, Plissart L, Borghgraef M, Rasenberg S, Curfs LM, et al. The Prader-Willi syndrome: a self supporting program for children, youngsters and adults. *Genet Couns Geneva Switz.* 1994;5(2):199–205.
- 478 Shiminski-Maher T. Patient/family preparation and education for complications and late sequelae of craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg.* 1994;21 Suppl 1:114–9.
- 479 Thomson A, Glasson E, Roberts P, Bittles A. “Over time it just becomes easier...”: parents of people with Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome speak about their carer role. *Disabil Rehabil.* 2017;39(8):763–70.