



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 1-Texte

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
1 Introduction	4
1.1 Définitions	4
1.2 Etiologies des obésités rares	4
1.3 Physiopathologie de l'obésité et des troubles du comportement alimentaire dans les obésités rares	5
1.4 Présentation clinique et classification des obésités rares	7
1.5 Epidémiologie	8
2 Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soin	9
3 Diagnostic de l'étiologie de l'obésité	9
3.1 Professionnels impliqués	9
3.2 Tableaux cliniques, signes de découverte et de suspicion d'une cause rare	10
3.3 Anamnèse et examen clinique.	10
3.4 Bilan para-clinique	14
3.5 Diagnostic génétique, conseil génétique	14
4 Evaluation et prise en charge	17
4.1 Objectifs principaux	17
4.2 Professionnels impliqués	17
4.3 Réseaux de soin	18
4.4 Troubles alimentaires	19
4.5 Sédentarité et activité physique	26
4.6 Troubles fonctionnels, évaluation des capacités physiques en médecine Physique et Rééducation (MPR)	28
4.7 Troubles du neuro-développement, troubles cognitifs, comportementaux et psychiatriques	32
4.8 Troubles métaboliques	35
4.9 Troubles hépatiques	37
4.10 Troubles endocriniens	38
4.11 Troubles gynécologiques et insuffisance gonadotrope chez la femme	40
4.12 Grossesse	41
4.13 Troubles du sommeil et pneumologiques	43
4.14 Troubles digestifs	46
4.15 Troubles rénaux	48
4.16 Troubles cardiaques	49
4.17 Troubles veinolymphatiques	50
4.18 Cancer	50
4.19 Situations nécessitant une prise en charge en urgence	53
4.20 Evaluation et accompagnement éducatif, social, familial	55
4.21 Education thérapeutique du patient/aidants	58
5 Suivi de la personne avec une obésité rare	60
5.1 Objectifs généraux	60
4.2 Professionnels impliqués	60
5.2 Modalités et contenu du suivi	60
Annexes.....	63
Références bibliographiques	81

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	PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
CP	Craniopharyngiome	PRADORT	Prader-willi et autres Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire
CRM	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		

1 Introduction

1.1 Définitions

L'obésité, définie par un excès de masse grasse ayant des conséquences néfastes pour la santé, est reconnue depuis 1997 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une maladie. En France en 2020, l'obésité concernait 17 % des adultes avec 2% d'obésité grade III soit une augmentation de 0,8 point depuis 2012, 6% chez les enfants de 8 à 17 ans et 18% des enfants entre 2 et 7 ans selon les courbes IOTF (étude Obepi 2021).

Le **diagnostic de l'obésité** se base sur l'**indice de masse corporelle (IMC) = poids (kg)/ taille² (m)**

Chez l'adulte, l'obésité est définie par un IMC supérieur à 30 kg/m². Différents grades existent :

- Grade I ou obésité modérée : IMC entre 30 et 34,9 kg/m²
- Grade II ou obésité sévère : IMC entre 35 et 39,9 kg/m²
- Grade III ou obésité morbide : IMC supérieur ou égal à 40 kg/m²

Chez l'enfant, la corpulence est évaluée par :

- **la courbe IOTF30** établie par l'*International Obesity Task Force* (Annexe 1).

C'est la **courbe la plus utilisée en pratique clinique** et présente dans le carnet de santé depuis 2018.

- **le Z-score de l'IMC** (différence entre une valeur individuelle et la médiane d'une population de référence, divisée par l'écart type de la population de référence). Il permet d'obtenir une meilleure précision.

L'obésité se définit soit par un IMC dépassant la courbe IOTF30 soit pour un Zscore de l'IMC $\geq + 3$ DS

L'obésité est une situation hétérogène et évolutive qui intègre des dimensions comportementales, biologiques, psychologiques et sociales. Les formes **les plus fréquentes d'obésité commune, dites polygéniques**, ont une héritabilité élevée puisqu'elle a été estimée entre 40 et 75% selon les études. Ne faisant pas l'objet de ce PNDS, le lecteur est invité à se reporter aux recommandations de bonnes pratiques de l'HAS :

- « *Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent* » publiées en 2003 et mises à jour en 2011
- « *Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours* » publiées en 2012
- « *Obésité de l'adulte : prise en charge de deuxième et troisième niveaux* » en cours de publication
- « *Guide du parcours de soins : surpoids et obésité enfant, adolescent* » en cours de publication

Ce PNDS est focalisé sur les formes rares d'obésité soit génétiques soit dites lésionnelles.

1.2 Etiologies des obésités rares

Il est classique de séparer 4 grandes catégories d'obésité de causes rares :

- **Obésités syndromiques** (ORPHANET 240371) : obésité associée à d'autres signes évocateurs d'un trouble neuro-développemental (TND) et/ou d'un syndrome malformatif congénital (éléments dysmorphiques, anomalies d'organe)
- **Obésités monogéniques non syndromiques** (ORPHANET 98267) : l'origine est un variant pathogène dans un gène codant une protéine impliquée dans la voie hypothalamique leptine-mélanocortines (Figure 1)
- **Obésités hypothalamiques** liées à une altération anatomique de l'hypothalamus causée par une lésion hypothalamique (ex : Craniopharyngiome (CP), gliome...) et/ou son traitement (chirurgie, radiothérapie, protonthérapie), ou par une pathologie infiltrant la région supra-sellaire (neurosarcoïdose, tuberculose, histiocytose langerhansienne...)
- **Obésité hypothalamique du syndrome ROHHAD** (Rapid Onset of obesity Hypoventilation Hypothalamic Autonomic Disorder) (ORPHANET 293987). Aucune cause génétique n'a été retrouvée et dans certains cas une **étiologie auto-immune a été suspectée** car en post mortem des autoanticorps anti-pituitaire et anti-hypothalamus ont pu être retrouvés. Lorsque ce syndrome est associé à des tumeurs neuroendocrines

(neuroendocrine tumor ou NET), on parle alors de syndrome ROHHADNET, pouvant être considéré comme un équivalent de syndrome paranéoplasique.

1.3 Physiopathologie de l'obésité et du comportement alimentaire dans les obésités rares

La plupart des étiologies des obésités de causes rares implique une altération du contrôle central du poids qui se situe au niveau des noyaux hypothalamiques, eux- même en lien avec les autres centres de contrôle du comportement alimentaire (CA) et du métabolisme (systèmes de récompense, régions corticales et organes périphériques).

Les anomalies de fonctionnement des centres intégrateurs hypothalamiques, qu'elles soient d'origine génétique ou lésionnelle, entraînent un défaut de signalisation en réponse aux signaux hormonaux périphériques afférents (leptine, insuline, ghréline ou peptide YY) et une altération des signaux efférents tels que la stimulation du système nerveux autonome (sympathique et nerf vague) ou des voies hormonales hypophysaires.

Une des voies majeures présente dans ces centres intégrateurs est **la voie leptine/mélanocortines** qui comporte des neurones anorexigènes (exprimant POMC) et des neurones orexigènes (exprimant NPY et AgRP) (Figure 1). La dysfonction de cette voie entraîne :

- **Altération des signaux de faim/satiété** avec une hyperphagie dès la petite enfance et troubles du comportement alimentaire (TCA)
- **Altération des dépenses énergétiques** avec diminution du métabolisme de base
- **Anomalies endocriniennes** (insuffisances antéhypophysaires) et **métaboliques**

L'atteinte hypothalamique peut également expliquer

- Des troubles du comportement (contrôle des émotions)
- Une dysautonomie avec dérèglement du système neurovégétatif : troubles du rythme cardiaque, hypotension orthostatique, troubles digestifs et de la sudation
- Des troubles de la régulation thermique et du sommeil

Dans les obésités monogéniques ou syndromiques, l'anomalie génique est responsable d'un dysfonctionnement des réseaux neuronaux de cette voie ou en connexion avec elle (Figure 1).

Dans les obésités hypothalamiques lésionnelles comme le craniopharyngiome (CP), la prise de poids est liée principalement aux **dommages concernant les noyaux ventromédian et arqué**. Les TCA sont liés à la destruction des neurones anorexigènes avec troubles de relargage des neuropeptides anorexigènes. Ces dommages hypothalamiques induisent également une diminution du métabolisme de base et une diminution de l'activité du système sympathique. Parallèlement, on observe une déshinhibition du système parasympathique entraînant un état d'hyperinsulinisme médié par le nerf vague et donc une accumulation de masse grasse. Enfin, d'autres facteurs associés contribuent à la prise de poids : les troubles neuropsychologiques dont les troubles neurocognitifs et du sommeil, parfois secondaires aux lésions hypothalamiques et/ou au traitement (chirurgie invasive, radiothérapie), et pouvant nécessiter des traitements qui favorisent la prise de poids (neuroleptiques, antidépresseurs, anti-épileptiques), des troubles de l'humeur, ainsi que la baisse de l'activité physique (notamment en lien avec les troubles visuels).

Certains des aspects cliniques du CP sont retrouvés dans le **syndrome de ROHHAD**, comme la diminution du métabolisme de base, les troubles neuropsychologiques et les déficits hormonaux. Les troubles ioniques sont, lorsqu'ils sont présents, plutôt spécifiques du syndrome de ROHHAD.

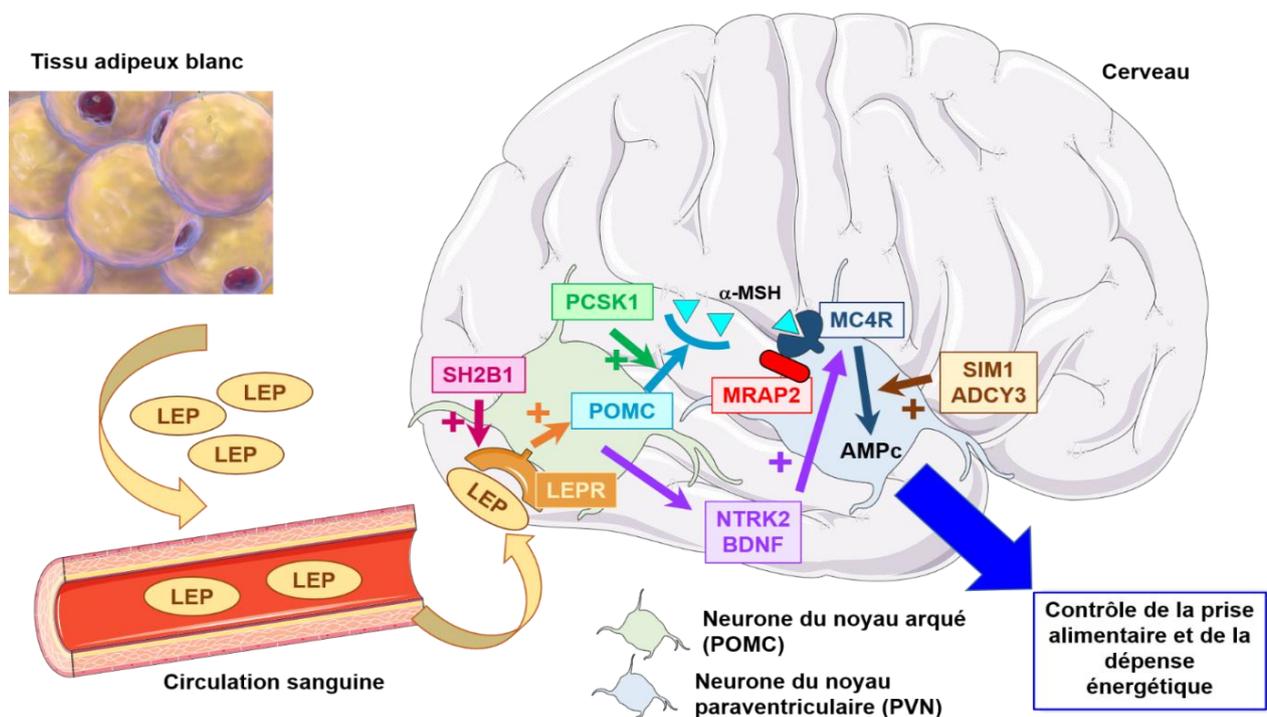


Figure 1 : Gènes codant des protéines situées dans les zones de contrôle de l’homeostasie énergétique

La leptine (codé par *LEP*), via son récepteur (*LEPR*) agit au niveau du noyau arqué hypothalamique où elle active des neurones anorexigènes qui expriment le gène *POMC*. Elle a des effets inhibiteurs sur les neurones qui expriment des peptides orexigènes, le neuropeptide Y (*NPY*) et l’Agouti related-protein (*AGRP*) (non montrés ici). La protéine *POMC* est clivée par les enzymes prohormone convertase 1/3 et 2 (codées par *PCSK1* et *PCSK2*) et par la carboxypeptidase E (*CPE*), exprimées au sein du noyau arqué. Ce clivage de *POMC* entraîne la production des mélanocortines (α -, β - et γ -melanocyte stimulating hormone [*MSH*]). Les mélanocortines, en particulier l’ α -*MSH* agissent via des récepteurs couplés aux protéines G (notamment codés par *MC3R* et *MC4R*). Les autres gènes comme *SH2B1* ou *MRAP2* codent des régulateurs des protéines *LEPR* et *MC4R* respectivement. *SIM1*, *ADCY3*, *NTRK2* et *BDNF* sont des gènes impliqués dans le développement des populations neuronales de la région hypothalamique.

La prévalence de l’obésité après traitement du CP varie de 26 à 61% selon les séries, et est corrélée à l’envahissement de l’hypothalamus par la tumeur, à l’IMC préopératoire, à la qualité/étendue de l’exérèse, et au nombre de récurrence/réintervention. La prise de poids apparaît avant le diagnostic, avec 12-19% d’obésité chez l’enfant au diagnostic pédiatrique, puis s’aggrave dans les 6-12 mois suivant le traitement, atteignant ensuite 55% des enfants. Dans une cohorte pédiatrique française, une **chirurgie d’épargne hypothalamique** était associée avec une moindre prise de poids par rapport à une chirurgie de résection totale (38% vs 17% d’IMC « normal ») ; cependant, la durée de suivi n’était pas la même dans les 2 types opératoires (respectivement 3 et 8,5 ans). **Il est donc nécessaire que la prise en charge neurochirurgicale soit réalisée dans des centres experts pour ces pathologies rares pour garantir une prise en charge optimale.**

D’autres tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire (et leur traitement) peuvent aussi induire une prise de poids selon leur topographie, leur taille et le type de traitement : gliome, hémangiome, (représentant respectivement environ 15% et 24% des tumeurs intra-craniennes primaires chez l’adulte). La prévalence de l’obésité après traitement des tumeurs hypothalamo-hypophysaires autres que le CP et dans les pathologies infiltrant l’hypothalamus n’est pas décrite dans la littérature.

En cas de **syndrome de ROHHAD**, l’obésité apparaît en 3 à 6 mois de manière très rapide et évolutive vers l’âge de 3 ans avec une altération du métabolisme basal (dépense énergétique de repos), de possibles TCA et des déficits hormonaux hypophysaires associés (hypothyroïdie centrale, déficit en hormone de croissance, déficit corticotrope). Cette obésité est sans doute aggravée par les troubles du système nerveux autonome (SNA) limitant/empêchant une activité physique optimale (sueurs, troubles de la thermorégulation, mauvaise adaptation de la fréquence cardiaque).

1.4 Présentations cliniques

L'origine physiopathologique commune incite à considérer toutes ces obésités comme une pathologie globale neuro-endocrine avec un continuum de situations cliniques, justifiant que les recommandations de diagnostic et de prise en charge soient communes.

Leur phénotype commun est une obésité caractérisée par :

- **Précocité** : dès l'enfance quand il s'agit d'une obésité génétique, ou précocément dès l'apparition d'une dysfonction hypothalamique
- **Rapidité d'installation** : en quelques mois notamment pour les obésités hypothalamiques lésionnelles/ROHHAD
- **Sévérité*** : Z_{score} de l'IMC $\geq + 3$ DS ou IMC > IOTF30 chez les enfants, IMC > 35 kg/m² chez les adultes
- **Résistance** aux traitements conventionnels, *i.e* prise en charge médicale (alimentation/activité physique), et/ou chirurgie bariatrique.
- **Présence de TCA** avec difficultés de contrôle volontaire de la prise alimentaire

Attention ! Ces caractéristiques constatées de façon isolée peuvent s'observer dans les obésités dites « communes » polygéniques. C'est l'association de toutes ces caractéristiques qui oriente vers une obésité de cause rare.

De façon plus variable l'obésité est associée à des :

- **Anomalies endocriniennes plutôt centrales**
- **Anomalies métaboliques** d'origine centrale (comme pour le CP) ou liées à des anomalies de répartition du tissu adipeux (Syndrome d'Alström par exemple)
- **Trouble du neuro-développement (TND) :**
 - * Déficience intellectuelle d'intensité variable ou trouble du développement intellectuel avec déficit des compétences sociales
 - * Trouble du spectre de l'autisme
 - * Troubles spécifiques des apprentissages et/ou troubles du langage
- **Troubles psycho-comportementaux** souvent en lien avec des difficultés de régulation émotionnelle
- **Troubles du sommeil et de contrôle des fonctions hypothalamiques comme les troubles dysautonomiques**

* L'obésité est souvent sévère pour plusieurs raisons : altérations précoces de la balance énergétique, avec aggravation rapide de l'IMC au cours du temps du fait du développement de troubles du comportement alimentaire, de la sédentarité avec diminution des activités physiques qui s'accroissent avec l'augmentation de l'IMC et facteurs médicamenteux (psychotropes) souvent présents. L'aggravation de l'obésité est souvent observée dans des situations familiales et/ou socio-économiques difficiles, et notamment dans les périodes de transition.

1.5 Classification des obésités génétiques

Soixante et un syndromes/gènes associés à une obésité dans la littérature sont listés et détaillés dans le tableau en ligne disponible par le lien suivant :

https://docs.google.com/spreadsheets/d/1vQUcZna_vjggVLLtyDKc1zIVRNvoSPOVITsixUdTWg/edit#gid=0

Néanmoins, dans le cadre d'une **démarche diagnostique de soin, nous proposons une classification permettant de prioriser les étiologies en classes A, B et C**, en combinant deux critères :

- **La pénétrance du phénotype obésité et/ou TCA** (= proportion d'individus possédant un génotype donné exprimant ce phénotype (sévérité/précocité)).
- **La force des arguments physiopathologiques** capables d'attribuer une origine génétique au phénotype décrit (obésité/TCA)

Il est important de souligner que cette classification n'est pas figée et définitive car certains syndromes sont très rares, ou le phénotype de l'obésité et/ou des TCA n'est pas décrit, ou encore la fonction des gènes impliqués n'est pas encore bien décrite.

La classe C contient des gènes/syndromes pour lesquels nous considérons que l'obésité est à composante multifactorielle avec une contribution polygénique variable mais qui n'est pas à proprement parler une cause rare d'obésité. Il s'agit de situations qui associent fréquemment obésité et déficience intellectuelle (DI) et/ou TND, qui sont alors au premier plan. L'obésité se développe alors secondairement sous l'influence de facteurs favorisant la prise de poids et fréquemment observés dans cette population : augmentation des apports alimentaires avec haute densité énergétique et choix d'aliments « plaisants » hypercaloriques, sédentarité accrue, diminution des activités physiques, traitements psychotropes en particulier neuroleptiques ou antiépileptiques, et troubles du sommeil.

Pour ce PNDS nous retenons les syndromes/gènes classés A et B présentés dans l'annexe 2 et la Figure 2.

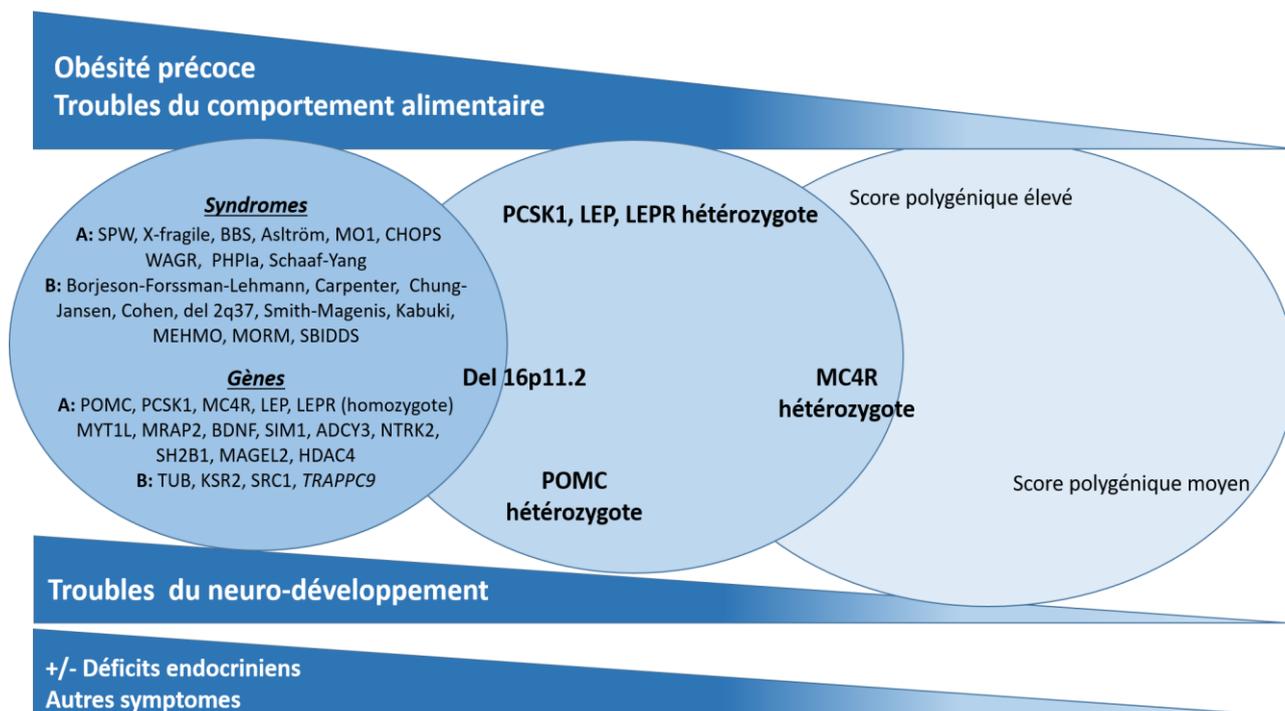


Figure 2 : Continuum des situations cliniques dans les obésités génétiques

De gauche à droite, les situations rares génétiques chromosomiques et monogéniques jusqu'aux formes d'obésités les plus communes polygéniques. Dans l'obésité commune polygénique, de multiples variants fréquents (polymorphismes [SNP]) contribuent au développement d'une obésité, en interaction avec des facteurs environnementaux. Pris individuellement ils ont un faible effet sur la prise de poids mais leurs combinaison (appelée score polygénique) peut conférer un risque élevé de développer une obésité. A : obésités rares à pénétrance complète avec un substratum génétique certain. B : obésités rares à pénétrance intermédiaire, avec un substratum génétique moins avéré.

1.6 Epidémiologie

Les obésités de causes rares génétiques sont de prévalence très variable en fonction du syndrome /gène et de la population (Annexe 2). Les syndromes les plus fréquents sont le SPW et l'X-fragile. Les obésités impliquant des gènes de la voie des mélanocortines représenteraient environ 5% des causes d'obésité précoce et sévère mais ce chiffre est probablement sous-estimé, et pourrait être plus élevé notamment dans les populations avec un taux de consanguinité élevé.

Parmi les lésions hypothalamiques pouvant induire une obésité, le CP est la plus fréquente. Son incidence annuelle est de 0,5 à 2,5 cas par million d'habitants. Il peut survenir à tous les âges mais on observe 2 pics d'incidence, entre 5-14 ans et entre 50-74 ans ; le sexe-ratio est de 1. Le CP représente 2 à 5 % des tumeurs intracrâniennes primaires, et jusqu'à 15% chez l'enfant.

2 Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de santé d'un patient porteur d'une obésité de cause rare, afin d'optimiser et d'harmoniser l'accompagnement et le suivi des personnes sur l'ensemble du territoire et à tous les âges de la vie.

Plus précisément les objectifs sont de :

- Améliorer le diagnostic précoce de l'étiologie de l'obésité de cause rare
- Dépister et prévenir le développement de l'obésité et ses complications notamment dans ses formes sévères
- Dépister, prévenir et prendre en charge les TCA
- Prévenir et prendre en charge les atteintes métaboliques et endocriniennes liées aux atteintes hypothalamiques et/ou anomalies de répartition du tissu adipeux
- Promouvoir une prise en charge globale (médecine globale somatique et psychosociale) à tous les âges de la vie
- Améliorer le parcours de soin d'un patient porteur d'une obésité de cause rare en favorisant la collaboration entre les différents acteurs (hôpital, secteur libéral, secteur médico-social) pour permettre une insertion sociale adaptée et une cohérence des soins.

Ce PNDS est générique, centré sur l'évaluation et la prise en charge de l'obésité. Il ne peut pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc., en lien avec toutes les étiologies. Plusieurs syndromes pris comme exemple ici ont leur propre PNDS (liste dans l'argumentaire pg 11). Le lecteur est donc invité à se reporter à ces PNDS par pathologie pour plus de détails. Ce PNDS n'a pas non plus vocation à se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Le présent PNDS 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 l'HAS : www.has-sante.fr). Un PNDS s'appuie sur la recherche des preuves scientifiques et sur la concertation de tous les acteurs concernés, prenant en compte les recommandations ou protocoles français ou internationaux déjà publiés sur une entité pathologique.

3 Diagnostic de l'étiologie de l'obésité

3.1 Professionnels impliqués

Chez un nourrisson, le néotatologiste peut être alerté par des troubles dès la naissance comme l'hypotonie. **Chez l'enfant**, le médecin généraliste, le pédiatre ou les autres professionnels de santé de terrain (médecin de PMI, infirmière scolaire) seront alertés par l'évolution de la courbe d'IMC en faveur d'une obésité précoce, associée ou non à des signes de retard psychomoteur. Les premiers spécialistes consultés peuvent être un neuropédiatre, s'il existe un TND, et/ou un endocrinologue/nutritionniste pédiatre s'il existe une obésité sans TND.

Chez un adulte, le médecin généraliste, le médecin spécialisé en endocrinologie/diabétologie/nutrition, les spécialistes prenant en charge les comorbidités de l'obésité (pneumologue, cardiologue, rhumatologue, hépatologue...), le psychiatre ou d'autres professionnels de santé de terrain (médecin des établissements médico-sociaux), le chirurgien consulté pour une demande de chirurgie bariatrique, **seront alertés par la précocité de l'obésité et/ou sa sévérité d'autant plus s'il existe des TCA**, et/ou qu'elle est associée ou pas à d'autres signes syndromiques.

Les centres de référence maladies rares (CRMR) et les centres spécialisés de l'obésité (CSO) seront concernés pour le diagnostic génétique et/ou la prise en charge globale et le suivi en fonction des situations.

3.2 Tableaux cliniques, signes de découverte et de suspicion d'une cause rare

L'obésité est une situation fréquente, ce d'autant que l'individu avance en âge. L'enjeu est donc d'identifier les obésités de causes rares pour lesquelles la prise en charge doit être la plus précoce possible.

Une **obésité rare d'origine génétique** est évoquée en cas d' :

- **Obésité précoce isolée avant 3 ans** avec augmentation rapide de l'IMC dès l'âge d'1 an sans décélération
- **Obésité apparaissant avant 6 ans** avec ou sans rebond d'adiposité associée à
 - * des TCA et/ou
 - * D'autres signes cliniques comme un TND, un trouble neurosensoriel, un syndrome malformatif, des anomalies évoquant un trouble endocrinien hypothalamo-hypophysaire

L'annexe 2 détaille les éléments cliniques principaux orientant vers un gène/syndrome.

Une **obésité secondaire à une lésion hypothalamique** est évoquée en cas de :

- **Troubles visuels, signes d'insuffisance antéhypophysaire, syndrome polyuro-polydipisique, signes d'hypertension intracranienne (céphalées, nausées)** (concernent 1/3 des patients au moment du diagnostic de CP).
- **Augmentation de l'IMC sans accélération de la croissance staturale chez l'enfant.**
- **Prise de poids parfois notée peu de temps avant le diagnostic.** Le diagnostic de CP est souvent retardé par rapport aux premiers symptômes. La **prise de poids survient ensuite de façon rapide et importante dans les premiers mois** post chirurgie/ radiothérapie. Elle nécessite une intervention nutritionnelle dès le diagnostic lésionnel ou, à défaut, rapidement en post-opératoire. Les **facteurs de risque** à rechercher sont : IMC pré-opératoire, IMC maternel si enfant, nombre d'intervention(s) chirurgicale(s), radiothérapie prévue.
- **Augmentation de la faim, disparition du rassasiement et de la satiété, parfois compulsions et perte de contrôle et appétence pour les aliments gras et sucrés** qui peuvent apparaître avant le diagnostic mais surtout en post chirurgie/radiothérapie. Cela doit être évoqué précocément avec le patient et son entourage, ce dernier devant être informé de son rôle dans la prévention de la prise de poids post-opératoire. Plus à distance et notamment chez l'adulte, ces troubles des conduites alimentaires diminuent le plus souvent et le poids se stabilise en plateau.

L'obésité hypothalamique de type ROHHAD doit être suspectée en cas de :

- **Prise de poids rapide sur 3 à 6 mois avec des signes associés autour de l'âge de 3 ans (hypothyroïdie centrale, hyperprolactinémie, troubles ioniques...)** sans antécédent notable et en particulier un développement normal.

3.3 Anamnèse et examen clinique.

3.3.1 Histoire familiale d'obésité

On décrira précisément les **antécédents familiaux** (obésité sévère, antécédent de chirurgie bariatrique, consanguinité parentale ou ancêtres issus de la même région, origines géographiques et ethniques du patient et de ses apparentés). La construction de l'arbre généalogique avec les IMC des apparentés est indispensable pour orienter l'analyse génétique. Une histoire familiale d'obésité sévère et précoce pourrait orienter vers un mode de transmission dominant, tandis que l'absence d'obésité chez les parents orientera plutôt vers un mode de transmission récessif notamment si d'autres membres de la fratrie sont atteints ou vers une forme *de novo*. Compte tenu de la prévalence de l'obésité dans la population générale, il n'est pas rare d'observer un excès de poids chez les parents des personnes souffrant d'obésité de cause rare quelque soit le mode de transmission.

3.3.2 L'analyse des courbes de croissance et de corpulence

On évaluera :

- **Les paramètres de naissance**

Le **poids de naissance est en général normal** dans les obésités par atteinte de la voie leptine/mélanocortines **mais il peut être diminué dans certains syndromes comme le SPW**. On recherchera des antécédents de retard de croissance intra-utérin et de « petit poids pour l'âge gestationnel » (poids et/ou taille de naissance <-2DS). L'analyse du périmètre crânien à la naissance peut orienter vers une obésité avec TND ou certains syndromes (micro ou macrocéphalie).

- **La croissance staturale**

L'existence d'un **ralentissement de la vitesse de croissance staturale ou une absence d'accélération concomitante à l'installation de l'obésité**, doit faire rechercher en premier lieu une endocrinopathie mais peut aussi être évocatrice d'une obésité de cause rare. A l'inverse, **une vitesse de croissance accélérée pourra faire évoquer un variant hétérozygote ou homozygote dans le gène MC4R**.

Chez l'adulte, une petite taille comparée à la taille cible est à rechercher selon la formule (taille père+ taille mère)/2 + (6,5 chez le garçon ou - 6,5 chez la fille).

- **La courbe de corpulence (IMC) qui va permettre de définir**

* **l'âge du rebond d'adiposité** qui se situe physiologiquement à l'âge de 6 ans. **L'absence de rebond ou un rebond d'adiposité très précoce (<3 ans)** est en faveur d'une obésité génétique rare.

* **l'âge du début de l'obésité = passage de l'IMC au dessus de la courbe IOTF 30 (Annexe 1)**.

* **le degré de sévérité : Zscore de l'IMC \geq + 3 DS**

Chez les adultes, cette courbe d'IMC est parfois difficile à retracer. Néanmoins le critère de précocité/sévérité de l'obésité est majeur pour orienter vers une obésité de cause rare. Le carnet de santé doit donc être systématiquement demandé. A défaut, le clinicien peut s'appuyer sur des photos d'enfance à différents âges et/ou sur l'interrogatoire de l'entourage.

Des **variants homozygotes ou hétérozygotes composites de LEP, LEPR, POMC** sont associés à une **obésité débutant dès les premiers mois de vie**. Les enfants ayant une obésité par déficit en leptine ou défaut de LEPR ont un IMC > 27 kg/m² à 2 ans et > 33 kg/m² à 5 ans avec Z-score de l'IMC > + 4 DS. Tous les enfants porteurs homozygotes ou hétérozygotes composites d'un variant **LEPR** sont obèses avant 6 ans.

Pour les **variants hétérozygotes de LEP, LEPR, POMC, ou PCSK1**, les données sont plus limitées. Dans une cohorte de patients français présentant une obésité précoce et/ou sévère, l'âge de début de l'obésité des enfants porteurs de ces variants à l'état hétérozygote est très précoce (en moyenne 1,5 ± 1,3 ans). Chez les adultes, la prise de poids était un peu moins précoce avec un âge de début à 5,4 ± 4,3 ans mais néanmoins 74% d'adultes avec une obésité avant l'âge de 12 ans. Chez les enfants présentant un variant **MC4R** hétérozygote, l'obésité a été décrite comme débutant entre 2 et 5 ans. Notons que l'impact fonctionnel des variants est important dans le phénotype et l'âge de début de l'obésité.

Pour les obésités avec TND, le début de l'obésité dépend de l'étiologie en cause : très précoce dans certains syndromes (avant 2 ans pour la PHP, vers l'âge de 3 ans pour le SPW ou le ROHHAD, entre 2 et 5 ans pour le BBS), ou un peu plus tardif (entre 5 et 10 ans dans le syndrome X Fragile, à partir de 9 ans dans la délétion 16p11.2, au moment de la puberté pour les syndromes d'Angelman ou Smith Magenis). **Il est à retenir que la prise de poids dans les obésités de causes rares intervient dans la grande majorité des cas avant ou au moment de la puberté.**

3.3.3 Le comportement alimentaire

En interrogeant le patient et/ou son entourage, on recherchera les éléments suivants :

- **Troubles de la faim, du rassasiement (diminution de la faim lors d'une prise alimentaire) et de la satiété (état de non faim jusqu'à la prochaine prise alimentaire)**
- **TCA impulsifs et compulsifs** : l'impulsivité favorise le passage à l'acte et la compulsivité la répétition des prises alimentaires. La perte de contrôle est un des éléments majeurs définissant les **crises alimentaires ou accès hyperphagiques récurrents du Binge eating disorder (BED) ou hyperphagie boulimique selon le DSM5**. Le terme « compulsions alimentaires » n'existe pas dans la littérature anglosaxonne. Ces TCA décrivent un **continuum des compulsions simples aux compulsions sévères, appelées aussi formes partielles de BED ou compulsions subsyndromiques, jusqu'aux crises alimentaires du BED**. Les formes sévères sont caractérisées par 3 éléments que l'on retrouve aussi dans les addictions : **perte de contrôle totale, « craving » en anglais (envie irrésistible) et répétition des crises alimentaires (Annexe 3)**.
- **Intolérance à la restriction alimentaire**
- **Stratégies de recherche de nourriture pouvant aller jusqu'à des chapardages alimentaires ;**
- **Obsessions alimentaires** avec pensées/activités centrées sur les thèmes alimentaires et **interférence avec les activités quotidiennes**.
- **Alimentation nocturne** : jusqu'au night eating syndrome (NES) : épisodes récurrents de prises alimentaires nocturnes
- **Pica ou consommation d'aliments non comestibles**

Leur **apparition rapide à un âge précis de la vie +/- associée à d'autres signes (endocriniens, HTIC etc.) doit faire rechercher une dysfonction hypothalamique**.

Une analyse clinique fine par un diététicien spécialisé dans ces TCA et des questionnaires spécifiques existent pour mieux les caractériser. Ils peuvent être remplis par le patient ou par ses aidants, en cas de déficience intellectuelle (DI) (cf partie spécifique 4.2).

3.3.4 Troubles endocriniens

On recherchera :

- En période néonatale, l'existence d'**hypoglycémies et/ou diabète insipide et/ou ictère cholestatique** par insuffisance corticotrope (déficit PC1)
- **Puberté précoce** (apparition des seins < 8 ans chez la fille, augmentation du volume testiculaire <9 ans le garçon) **ou retardée** (absence de développement mammaire >13 ans ou aménorrhée primaire >15 ans chez la fille et absence d'augmentation du volume testiculaire >14 ans chez le garçon) **ou hypogonadisme chez l'adulte**
- **Macro-orchidie** (X-Fragile après la puberté) ou **ectopie testiculaire** (SPW)
- **Insuffisance corticotrope** (déficit complet en POMC ou en PC1)
- **Déficit somatotrope** fréquent dans le SPW ou autre syndrome comme le Smith-Magenis, et dans certaines atteintes de la voie leptine/mélanocortines (variant de *LEPR*)
- **Hypothyroïdie centrale** rencontrée dans certains syndromes comme le SPW, dans certaines atteintes de la voie des mélanocortines et le ROHHAD.
- **Troubles du métabolisme phosphocalcique et/ou un tableau de résistance hormonale** (PHP)

3.3.5 Troubles du neurodéveloppement

Dans la période néo-natale, on recherchera la notion de

- **Hypotonie**, commune à de nombreuses obésités avec TND, la plus classique étant le SPW.
- **Troubles de l'oralité** comme la succion-déglutition, qui peuvent conduire jusqu'à une nutrition entérale
- **Arthrogrypose** pouvant orienter vers un défaut de *MAGEL2* et un SPW.

Dans les TND il existe plusieurs dysfonctionnements :

- Déficits cognitifs (trouble du développement intellectuel ou déficience intellectuelle (DI))
- Trouble du spectre de l'autisme (TSA)
- Troubles de la communication
- Troubles spécifiques des apprentissages, appelés troubles dys- (lecture, expression écrite et calcul)
- Troubles moteurs (trouble développemental de la coordination, mouvements stéréotypés, tics)
- Déficits de l'attention/hyperactivité
- Troubles de la gestion des émotions

La DI et les TSA sont les TND les plus souvent décrits dans les obésités de causes rares.

Chez l'enfant et l'adolescent, pour dépister les TND et les TSA, le lecteur est invité à se reporter aux recommandations HAS.

On recherchera :

- **Dans la petite enfance** : un **retard dans les acquisitions psychomotrices** (station assise, marche, langage, propreté)

- **Chez l'enfant et l'adolescent**

* Retard de communication et/ou dans les interactions sociales, des intérêts et comportements répétitifs (stéréotypés), des difficultés dans les apprentissages scolaires.

* **Troubles du comportement** : impulsivité, auto/hétéroagressivité en milieu scolaire, intolérance à la frustration

Une évaluation neuro-psychologique est alors préconisée dès que possible.

- **Chez l'adulte**,

Il est parfois difficile pour un non spécialiste de préciser la présence ou non d'un TND en particulier la présence d'une DI. Il s'agit alors de retracer le parcours scolaire (classe spécialisée, auxiliaire de vie scolaire, structures médico-éducatives, redoublement de classe, rééducations comme orthophonie, psychomotricité...) et de le contextualiser en regard de l'environnement familial et social (catégorie socioprofessionnelle des parents, de la fratrie).

Un bilan neuro-psychologique et une évaluation médicale spécialisée sont recommandés en cas de suspicion clinique de TND et/ou DI permettant de préciser le diagnostic et aideront à l'orientation étiologique.

3.3.6 Malformation congénitale, atteinte neurosensorielle et éléments dysmorphiques

On recherchera

- Atteinte ophtalmologique (nystagmus, rétinopathie pigmentaire, myopie sévère, aniridie, ...) et surdité/troubles de l'audition

- Anomalie fonctionnelle ou malformative rénale, cardiopathie congénitale

- Stéatose/fibrose hépatique

- Epilepsie ou malformation cérébrale.

- Éléments dysmorphiques notamment cranio-faciaux (micro ou macrocéphalie, forme du visage, orientation des fentes palpébrales, nez, philtrum, oreilles, dents, ...), dystrophie osseuse, anomalies des extrémités (syndactylie, polydactylie, brachydactylie...), de la peau ou des phanères.

3.3.7 Autres signes

Chez les patients d'origine caucasienne, une **pâleur cutanée et la présence de cheveux roux** (non présents chez les autres membres de la famille) feront évoquer un déficit en POMC. Des cheveux très blonds parfois un albinisme oculo-cutané sont observés dans le SPW.

Des **infections récurrentes** pourront être associées à un déficit en leptine (gènes *LEP* ou *LEPR*), du fait d'une possible dysfonction immunitaire.

3.4 Bilan para-clinique

Le **bilan d'évaluation initiale à orientation diagnostique** comprendra :

- Bilan **métabolique** : recherche d'un **diabète de type 2** (DT2) (glycémie, HbA1c, voire HGPO) ; glycémie+insulinémie à jeûn (calcul **de l'indice HOMA-IR** qui précise **le degré d'insulinorésistance**

- **Bilan endocrinien**

*Stéroïdes sexuels (testostérone totale+ SHBG et testostérone biodisponible chez le garçon, œstradiol chez la fille), gonadotrophines chez les adolescents et les adultes (LH et FSH).

* Prolactinémie

*Cortisol et ACTH à 8h, voire test dynamique

*TSH, T4L

*IGF-1 et le cas échéant test de stimulation de la GH

*Leptine si possible en fonction du centre de dosage, en cas de suspicion d'atteinte de la voie leptine/mélanocortines. Une leptinémie normale adaptée à la masse grasse n'exclut cependant pas un déficit en leptine bioactive (*LEP* ou *LEPR*).

*Bilan phosphocalcique (calcémie, phosphorémie, PTH, 25(OH)vitamine D) (PHPIa)

*Pro-insulinémie en cas d'hypoglycémies post-prandiales (*PCSK1*) à discuter avec un centre expert.

Le bilan peut être complété **en fonction du contexte clinique** :

- Radiographies du squelette et/ou densitométrie osseuse

- Protéinurie ou recherche d'anomalies du sédiment urinaire

- Echographies abdomino-rénale, des voies urinaires et cardiaque

- Fond d'œil ± électrorétinogramme

- IRM cérébrale préconisée en fonction de la clinique et **au moins une fois en cas de DI**.

3.5 Diagnostic génétique, conseil génétique

3.5.1 Diagnostic génétique

► Intérêt

Pour les parents et leur enfant, ou pour la personne adulte, la connaissance du diagnostic étiologique de l'obésité permet :

Chez l'enfant :

- Prise en charge précoce adaptée, indispensable pour éviter l'aggravation de l'obésité au cours du temps et en permettre l'amélioration

- Dépister les comorbidités associées au syndrome

- Mettre en place précocément une guidance parentale, surtout quand il existe des TCA.

Pour l'enfant et la personne adulte :

- Mettre en place une prise en charge médicale, rééducative et socio-éducative adaptée au diagnostic et au handicap et argumenter la reconnaissance du handicap

- Mettre en place un traitement spécifique de certaines pathologies, notamment endocriniennes ou métaboliques

- Déculpabiliser la personne et ses aidants et avoir une alliance thérapeutique. Après un parcours parfois long et constitué parfois de ruptures ou d'errances, de recherche étiologique ou de prise en charge de l'obésité, maladie fréquemment associée à une stigmatisation importante et une culpabilisation vis-à-vis du CA, la mise en évidence du diagnostic étiologique est souvent vécue comme un soulagement.

Pour les parents et pour le reste de la famille :

- **Conseil génétique précis** pour les grossesses ultérieures, possibilité d'un diagnostic prénatal ou plus rarement préimplantatoire.

Pour les soignants

- Comprendre et accepter la démarche de soins et d'accompagnement

- Comprendre les voies physiopathologiques impliquées dans le développement de l'obésité

- Progresser dans la connaissance et mettre en œuvre des moyens de prévention et des traitements ciblés.

► Critères diagnostiques/arbres décisionnels

Devant une suspicion clinique d'obésité génétique, l'exploration génétique sera réalisée en fonction de l'âge du patient et des critères détaillés dans le paragraphe 3.3 (Figure 3)

- Age du début et sévérité de l'obésité
- Présence ou non d'un TND
- Présence d'altérations du CA
- Anomalies endocriniennes et/ou autres signes évoquant une association syndromique.

Dans le but **d'aider les médecins cliniciens à orienter le diagnostic génétique**, le CRMR PRADORT a développé l'outil en ligne **Obsgen** : <http://obsngen.nutriomics.org>. Cet outil est basé sur l'analyse des critères cliniques définis ci-dessus et **propose une orientation vers les explorations génétiques appropriées et les laboratoires les réalisant. Il permet également de discuter des dossiers en RCP.**

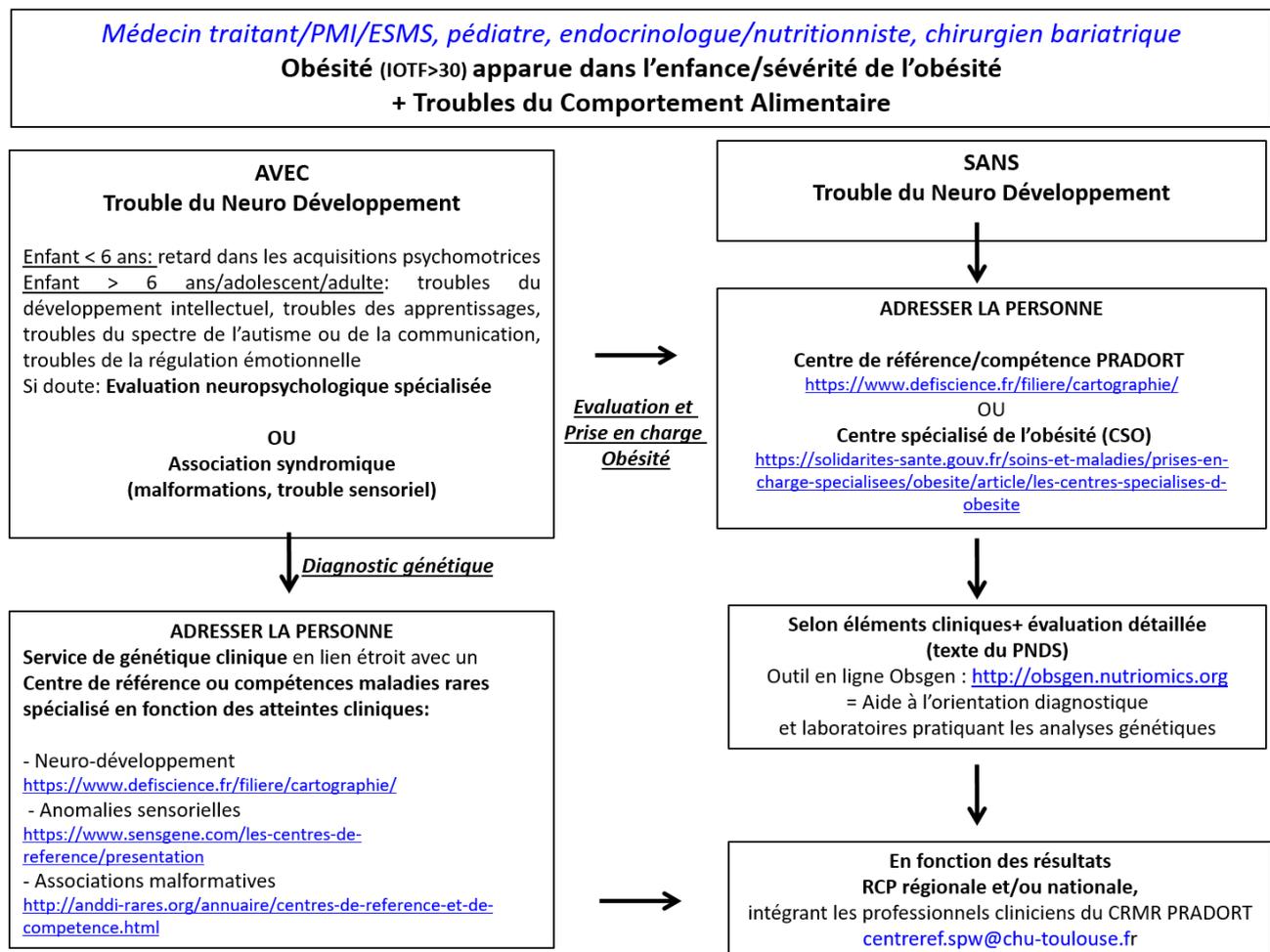


Figure 3. Démarche diagnostique dans le cadre d'une obésité apparue dans l'enfance avec TCA.

S'il existe un TND associé à l'obésité et en particulier une DI, il est recommandé d'adresser le patient à un service de génétique, travaillant en lien étroit avec un centre de référence ou de compétence maladies rares (CRMR ET CC) spécialisé dans la DI (filière Déficience) (cartographie et coordonnées des centres disponibles sur <https://www.defiscience.fr/vous-reperer/>).

L'arbre décisionnel est décrit dans les PNDS génériques Polyhandicap et/ou Déficience Intellectuelle ainsi que sur le site de l'ANPGM <https://anpgm.fr/arbres-d%C3%A9cisionnels/> (plus de 140 maladies/entités génétiques dont la déficience intellectuelle).

L'exploration d'une obésité sévère et précoce sans TND dépendra des critères cités ci-dessus. Des panels de gènes proposés pour le diagnostic d'une obésité génétique sans TND retiennent les gènes/syndromes identifiés dans l'annexe 2. L'indication de réaliser cette exploration, peut être discutée au cours d'une RCP régionale et/ou nationale, intégrant les professionnels cliniciens du CRMR PRADORT et les laboratoires de génétique réalisant ces analyses (Annexe 4).

3.5.2 Conseil génétique

La question du conseil génétique doit systématiquement se poser en particulier lorsque l'obésité a une étiologie génétique démontrée. L'individu ou ses proches (parents, frère ou sœur) s'interrogent alors sur le risque de récurrence pour sa descendance. Le conseil génétique permet ainsi d'informer les proches du risque de transmission de l'anomalie génétique identifiée.

Ce risque dépend d'une part du mode de transmission de l'anomalie génétique (anomalie chromosomique, variant pathogène dominant ou récessive, lié à l'X ou autosomique). Le risque de récurrence pour la grossesse chez l'individu et pour ses proches est évalué. Le conseil génétique est délivré par un généticien (ou un conseiller en génétique) en lien avec le médecin référent.

Lorsque l'obésité s'accompagne d'une DI, le conseil génétique permet d'informer les parents et apparentés du risque de récurrence et des possibilités de pratiquer un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire. Chaque demande de diagnostic prénatal ou préimplantatoire doit être soigneusement discutée. Lorsque le couple, à l'issue de la consultation de conseil génétique, en fait la demande, celle-ci est examinée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'un centre de diagnostic prénatal (CPDPN). La loi rappelle les conditions de réalisation des diagnostics prénatal (DPN) et préimplantatoire (DPI) qui ne concernent que « les pathologies d'une particulière gravité en l'absence de traitement curatif au moment du diagnostic ».

4 Evaluation et prise en charge

4.1 Objectifs principaux

L'évaluation et la prise en charge de l'obésité se basent sur les mêmes principes présents dans les recommandations HAS pour l'obésité commune en termes d'évaluations cliniques et des comorbidités. (cf paragraphe introduction).

La présence d'une obésité souvent sévère et multicompliquée, résistante au traitement conventionnel, avec présence de TCA et très souvent associée à un TND rend compte de la complexité de la situation de la personne ayant une obésité de cause rare, ce qui requiert une évaluation et une prise en charge coordonnées, spécifiques, globales et multidisciplinaires.

Objectifs spécifiques dans les obésités de causes rares

- Evaluer en vue de **confirmer le diagnostic étiologique** (cf paragraphe 3)
- Instaurer **une prise en charge précoce, globale pour prévenir la prise de poids ou l'aggravation de l'obésité, tout au long de la vie y compris durant la phase de transition** entre la pédiatrie et la médecine d'adultes.
- **Evaluer de façon précise le CA et prendre en charge les TCA**
- Evaluer **les facteurs de risque d'aggravation du poids** : déficits hormonaux, troubles métaboliques, troubles du sommeil, troubles neuropsychologiques et facteurs environnementaux et sociaux
- **Evaluer les complications liées à l'obésité souvent sévère et les autres comorbidités du syndrome et les prendre en charge en coordonnant les différents spécialistes/professionnels du secteur sanitaire impliqués.**
- Évaluer **l'environnement familial et mettre en place un accompagnement parental**
- **Informers la famille sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier, et organiser le suivi en lien avec les établissements sociaux et medicosociaux (ESMS) et les équipes relais handicap rares** (ERHR <https://www.gnchr.fr/reseau-acteurs-nationaux-regionaux-locaux/les-equipes-relais-handicaps-rares>).
- Informer la famille et les acteurs du parcours en expliquant **les intrications somatiques et psychiques, l'effet de l'environnement proche (milieu familial, cadre éducatif, cohérence entre les soignants...)** sur la survenue éventuelle des troubles du comportement et des troubles d'apprentissages
- Informer de **l'organisation des soins, du rôle de chacun et des interactions entre les différents acteurs**

4.2 Professionnels impliqués et réseaux de soin

4.2.1 Pour les enfants

- Médecins impliqués le plus souvent : néonatalogiste, généticien, médecin de PMI, médecin scolaire, médecin généraliste, pédiatre, pédiatre endocrinologue ou nutritionniste, neuropédiatre, pédopsychiatre
- Autres médecins pouvant être impliqués : pneumologue, ORL, médecin de rééducation, chirurgien-dentiste et orthodontiste, hépato-gastro-entérologue, ophtalmologue, orthopédiste, ORL, cardiologue, néphrologue, dermatologue
- Paramédicaux : diététicien, masseur-kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, orthoptiste, psychomotricien, psychologue, éducateur, éducateur médicosportif ou enseignant en activité physique adaptée (APA), assistant social, technicien(ne) de l'intervention sociale et familiale (TISF).

4.2.2 Pour les adultes

- Médecins impliqués le plus souvent : généticien, médecin généraliste, médecin spécialisé en endocrinologue/diabétologue/nutrition, psychiatre

- Autres médecins impliqués selon les besoins : pneumologue, médecin spécialiste du sommeil, médecin rééducateur, orthopédiste, rhumatologue, cardiologue, neurologue, dermatologue, angiologue, urologue, hépato-gastro-entérologue, gynécologue, obstétricien, néphrologue
- Paramédicaux: diététicien, masseur-kinésithérapeute, podologue, pédicure, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue, éducateur, éducateur médicosportif ou enseignant APA, assistant social, référent parcours (ERHR)

4.2.3 Les centres spécialisés de l'obésité (CSO)

Le Plan Obésité a permis de structurer la gradation des soins des obésités en 3 niveaux (Figure 4).

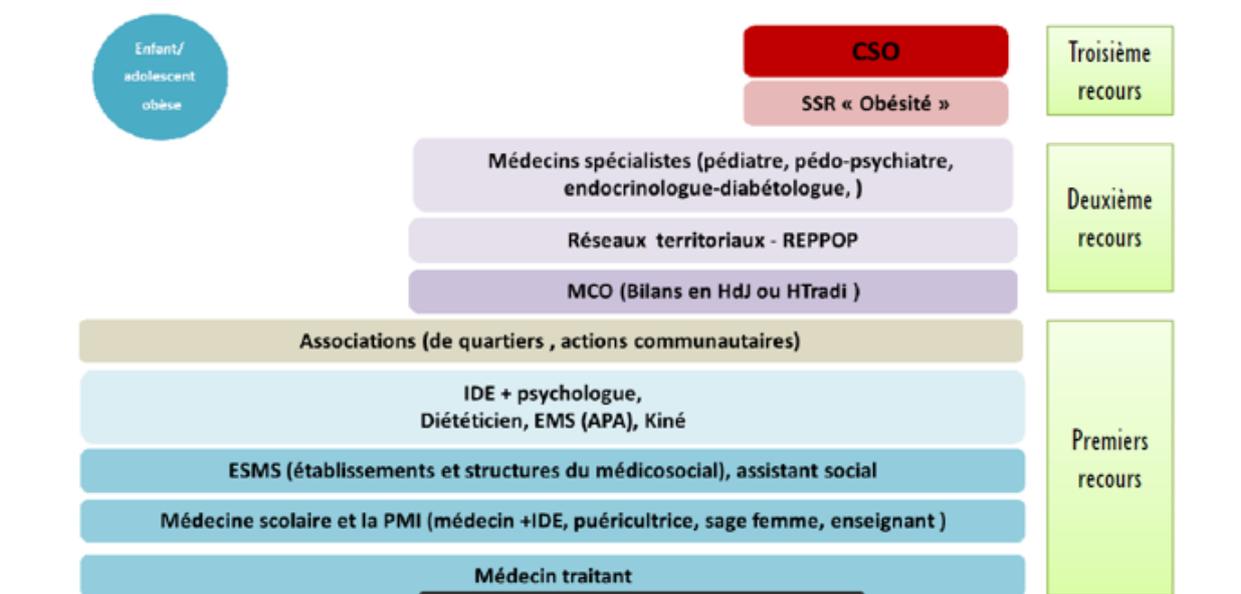


Figure 4. Gradation des soins des obésités en fonction de leur sévérité.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/10irp02_algo_obesite_enfant_adolescent_niveaux_de_prise_en_charge.pdf/<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/article/la-gradation-des-soins-dans-le-plan-obesite>).

Les soins de troisième niveau sont assurés par les centres spécialisés de l'obésité (CSO) et sont détaillés dans les recommandations HAS 2021 (en cours de rédaction). **Les 37 CSO (Annexe 5) interviennent pour les situations les plus complexes et les soins spécifiques dont font partie les obésités de causes rares.** Ces centres disposent de l'expertise (endocrinologie-diabétologie-nutrition, psychologie, diététique, activité physique...) et des équipements adaptés requis pour l'accueil de ces cas les plus difficiles en médecine et en chirurgie. Ils collaborent étroitement avec des spécialités clés (gynécologie, pneumologie, sommeil, cardiologie, hépato-gastroentérologie, rhumatologie, Médecine Physique et Réadaptation) et avec une équipe de chirurgie et d'anesthésie-réanimation spécialisée dans la chirurgie.

4.2.4 Les centres de référence et compétence PRADORT

Le CRMR pour le SPW a été labellisé pour la première fois en 2004. Depuis 2014 il a rejoint la **filière DéfiScience**. Depuis 2017, le périmètre du CRMR s'est élargi aux autres obésités rares avec TCA (PRADORT). Il est organisé autour de 3 sites avec un site coordonnateur au CHU de Toulouse (Pr M Tauber) et deux sites constitutifs, la Pitié Salpêtrière (Pr C Poitou Bernert) et l'hôpital marin d'Hendaye (Dr F Mourre) avec **20 centres de compétence (CC)** répartis sur tout le territoire (Annexe 4).

4.2.5 Approche globale et communauté de pratiques

Une approche globale cohérente et décloisonnée s'appuyant sur l'existant avec une communauté de pratiques s'applique à tous les patients avec une obésité de cause rare. Les patients sont adressés aux CC/CRMR ou aux CSO dont ils dépendent géographiquement par leur médecin traitant ou un spécialiste exerçant en libéral ou dans un établissement médicosocial. **Les CC s'appuient sur les organisations locales.** Dans chaque CC, un référent enfant et un référent adulte spécialiste en endocrinologie/diabétologie/nutrition sont identifiés et souvent rattachés aux CSO. L'équipe pluridisciplinaire des **CC PRADORT et/ou des CSO** travaille en lien avec les CC « **Déficiences intellectuelles de causes rares** » et « **maladies rares à expression psychiatriques** » de la filière DéfiScience. Cette organisation des soins dans plusieurs dimensions permet de recourir dans un même CHU aux expertises existantes labellisées. **Le CC/CSO s'appuie également sur les ERHR mises en place en 2015 pour faire le lien entre les familles, les ESMS et les centres hospitaliers.**

L'approche diagnostique se fait en plusieurs étapes :

- **Dans les syndromes à risque d'obésité, notamment chez l'enfant,** le référent du CRMR/CC du syndrome est en charge des différentes étapes allant du diagnostic à l'évaluation initiale et la prise en charge. Une consultation dans un CC/CRMR PRADORT/CSO est souhaitable en prévention de l'obésité au minimum une fois par an.

- **En cas d'obésité déjà constituée avant ou sans diagnostic génétique, le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient nécessitent une approche multidisciplinaire par les différents médecins et professionnels paramédicaux, coordonnés par un médecin spécialiste hospitalier des CC/CRMR/CSO en lien avec le médecin traitant.**

Il est nécessaire d'intégrer pour chaque patient une approche mixte somatique et psychique avec une vision globale du patient et de sa famille.

- Lorsque le diagnostic est fait, les patients **sont suivis au quotidien par leur médecin de proximité en lien avec le CC/CRMR/CSO le plus proche et évalués par un des 3 sites du CRMR si besoin** (ex : expertise, recours, innovation thérapeutique). Les CRMR peuvent aussi suivre les patients pour lesquels ils jouent le rôle de proximité de CC/CSO.

- **La composante sociale et les liens avec les professionnels du handicap dans le champ du médicosocial sont indispensables tout au long du suivi.**

La complexité et la fragilité de ces patients justifient cette prise en charge multidisciplinaire cohérente dont le but est d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille à tout âge et de diminuer la morbidité. Cette collaboration permet non seulement d'améliorer la prise en charge mais aussi d'améliorer l'adressage des patients et le diagnostic.

4.3 Troubles alimentaires

4.3.1 Comportement alimentaire et obésités de causes rares

Il est important de préciser que l'étude des apports et du CA doit tenir compte de

- La sous-estimation fréquente décrite chez les personnes en situation d'obésité
- Des difficultés à analyser son propre CA quand il existe des troubles cognitifs voire un TND.

Le point commun du CA de toutes les obésités de causes rares qu'elles soient génétiques ou lésionnelles est le défaut des signaux de faim/ rassasiement /satiété et la présence d'une impulsivité alimentaire (passage à l'acte). Le degré de perte de contrôle est variable en fonction de la situation clinique et du contexte, allant de la compulsion simple à l'hyperphagie boulimique (cf 3.3.3).

► Hyperphagie/altération des signaux de faim et satiété

= **quantité de nourriture ingérée supérieure aux besoins, dès le plus jeune âge en lien avec un défaut de satiété et une faim permanente.** Ceci est typique en cas **d'atteinte de la voie des mélanocortines**, mais aussi observé dans le SPW ou le CP par exemple. L'augmentation des apports caloriques durant un repas avec

consommation *ad libitum* a aussi été observée chez les personnes présentant un variant pathogène *MC4R*, notamment chez les plus jeunes.

L'évolution du CA au cours du temps est une notion importante puisqu'il peut être variable en fonction de l'histoire naturelle de la maladie. Par exemple, dans la del 16p11.2, le défaut de satiété existe chez les enfants, et pré-existe à l'obésité chez les adolescents mais s'observe moins fréquemment à l'âge adulte. Il est décrit une augmentation de la prise alimentaire en l'absence de faim aboutissant à une hyperphagie mais sans perte de contrôle. Cette hyperphagie est marquée lorsqu'il existe un stimulus externe (social ou sensoriel) ou de l'ennui.

► Altérations du CA décrits dans l'obésité commune

Toutes les formes de TCA décrites dans les obésités communes, allant du grignotage plus ou moins compulsif à l'hyperphagie boulimique, peuvent s'observer dans les obésités de causes rares et sont à rechercher (Annexe 3). Par exemple il a été décrit que les patients avec variant *MC4R* avaient un score plus élevé d'hyperphagie boulimique.

► TCA spécifiques de certains syndromes

Il peut exister des TCA spécifiques comme c'est le cas dans le SPW (cf PNDS spécifique). Ces TCA **peuvent être dépistés en posant des questions simples à l'entourage (Annexe 6A) ou grâce au questionnaire d'hyperphagie de Dykens, rempli par l'entourage (Annexe 6B).** Celui-ci aborde en 11 questions les caractéristiques du CA telles que le **défaut de satiété, l'obsession et la préoccupation pour la nourriture (recherche active de nourriture, vols et stockages, comportements en lien avec la nourriture, troubles du comportements ou détresse psychique lorsqu'on empêche l'accès à la nourriture ou en lien avec les thématiques liées à la nourriture), la consommation alimentaire en l'absence de faim ou manipulation/négociation avec l'entourage.** Dans d'autres syndromes comme le syndrome 22q11.2, l'X fragile, le Smith-Magenis, le BBS, des comportements proches du SPW sont également décrits chez l'enfant en particulier les **préoccupations autour de la nourriture et la recherche active de nourriture.**

Ces TCA ont un impact majeur sur la qualité de vie de l'entourage et sont en lien avec le fardeau pesant sur la famille.

► TND et CA

Il existe des situations cliniques au cours desquelles aucune hyperphagie ou TCA majeur ne semble présents (Syndrome de Cohen par exemple). En dehors des obésités de causes rares, la DI s'accompagne d'une sélectivité dans les préférences alimentaires vers des aliments « plaisir » denses en calories (gras et sucrés), avec un appauvrissement en micronutriments. Certains TND/TSA s'associent également à une hypersélectivité alimentaire. Il est donc important que, **même en l'absence de TCA, les patients avec TND soient évalués et pris éventuellement en charge sur le plan nutritionnel avec des conseils diététiques adaptés.** Enfin les **traitements psychotropes** prescrits pour certains troubles du comportement ou psychiatriques peuvent déclencher ou majorer les TCA et la prise de poids, en particulier les neuroleptiques ou les anti-épileptiques. La molécule la moins délétère sur le plan pondéral doit être privilégiée, à la plus petite dose efficace possible et encadrée par une surveillance des effets secondaires sur le CA, le poids et les complications métaboliques.

4.3.2 Evaluation et conseils diététiques

► Principes généraux

L'évaluation et la prise en charge du CA va dépendre de l'âge et de la présence de troubles cognitifs et/ou de TND notamment chez les adultes.

Cela nécessite parfois plusieurs années avant que l'entourage puisse identifier les freins à l'instauration d'un cadre alimentaire acceptable et qu'il puisse les travailler avec les professionnels. **Il est donc primordial d'instaurer un climat de confiance d'emblée afin de favoriser l'adhésion des familles.**

La prise en charge diététique précoce est indispensable dès le diagnostic, que l'obésité soit déjà installée ou non, pour accompagner l'enfant puis la personne adulte et sa famille tout au long de sa vie, car des

anomalies du CA peuvent apparaître progressivement au cours de la vie avant même la prise de poids (exemple del 16p11.2).

De façon générale, l'accompagnement diététique vise à :

- **Contrôler les accès à la nourriture**
- Réguler le CA et prévenir l'apparition ou l'aggravation des troubles, en **adoptant un mode alimentaire structuré et bienveillant** et en **instaurant un rythme et un cadre alimentaire pour minimiser l'anxiété**
- **Prendre en charge précocement des difficultés comportementales** s'il en existe puisque le CA s'inscrit très souvent dans un ensemble de difficultés globales
- **Assurer une collaboration étroite entre les intervenants** médicaux et paramédicaux et **créer du lien avec les acteurs de proximité**

L'annexe 7 résume les objectifs et les conseils pratiques de prise en charge selon l'âge.

► **Situations cliniques à risque de TCA et d'obésité ultérieurs**

Si le diagnostic survient précocement comme par exemple pour le SPW qui est le plus souvent diagnostiqué dès les premières semaines de vie, la prise en charge nutritionnelle va permettre de :

- **Informé et sensibiliser la famille** sur l'évolution du CA et le risque de TCA et de prise de poids ultérieurs
- **Etablir un lien de confiance avec la famille et l'enfant** et **discuter la mise en place d'un suivi nutritionnel**

Peu de données sont disponibles sur l'efficacité d'une prise en charge diététique précoce pour limiter la prise de poids dans les obésités de causes rares en dehors du SPW. Cependant, **la surveillance régulière de la cinétique de la courbe de poids et d'IMC dans les premières années va permettre de repérer le développement de TCA et surtout d'une obésité et d'adapter dès que possible les apports énergétiques pour éviter toute prise de poids excessive.** Une répartition alimentaire individualisée basée sur un cadre rassurant incluant des repas réguliers est alors proposée en accord avec les habitudes familiales. Un projet d'accueil individualisé (PAI) peut être mis en place à l'école pour garantir le maintien et la cohérence du cadre instauré au domicile. Au-delà de l'aspect alimentaire, il est capital de considérer le contexte familial, les capacités motrices de l'enfant, l'environnement qui peuvent également contribuer à l'ajustement des conseils donnés.

► **Situations où l'excès de poids est déjà constitué avec TCA précoces**

Dans la plupart des obésités de causes rares et en particulier en cas d'atteinte de la voie des mélanocortines, les TCA sont présents dès la petite enfance et doivent être pris en charge le plus précocement possible afin de contrôler les prises alimentaires avec la mise en place d'un cadre établi en accord avec la famille.

Chez le nourrisson

L'évaluation du CA se fera par **un entretien avec la famille** qui décrira les prises alimentaires de leur enfant en les comparant notamment à celles des autres enfants de la fratrie plus âgés. En dehors du SPW qui est caractérisé par des phases nutritionnelles très spécifiques (cf PNDS), l'atteinte de la voie des mélanocortines s'accompagne d'**une incapacité à être rassasié dès les premiers mois de vie.** Le biberon (la tétée) peut être pris très vite avec des pleurs de frustration quand le biberon se termine.

Afin de contrôler les apports, plusieurs conseils peuvent être donnés afin de respecter le rythme alimentaire (Annexe 7). La diversification alimentaire se déroulera de la même façon que pour les autres enfants selon les recommandations actuelles. Cependant, **il sera important de contrôler les quantités proposées.**

Chez l'enfant

L'hyperphagie sera identifiée devant le **volume des portions consommées spontanément et l'absence de rassasiement observé avec la nécessité de répéter les prises alimentaires.** **L'intolérance à la frustration de ne pas obtenir de nourriture au moment voulu avec des colères est un autre élément important.**

Certains questionnaires peuvent être utilisés. Cependant, dans la pratique courante, l'échange avec les familles permettra de mieux comprendre le rythme de vie et leur capacité à mettre en place les mesures préconisées.

Un travail d'observation est demandé aux parents par un professionnel spécialiste des TCA (diététicien(ne) et/ou médecin spécialisé en nutrition en lien avec le psychologue/psychiatre) afin d'évaluer la préoccupation alimentaire de leur enfant, son impulsivité et son seuil de frustration.

Il s'agit d'évaluer :

- **La possible sélectivité** du choix des aliments. Exemple : l'enfant laisse dans l'assiette ou se met en colère devant les aliments qu'il n'aime pas.
- Les **rituels d'association** qu'il convient de respecter car ils peuvent avoir la fonction de sécuriser l'enfant. Exemple : un fromage qui ne peut pas être dissocié d'une compote ; des yaourts dont la consommation par l'enfant ne pouvait s'envisager que par 2 en refusant d'en manger plutôt que d'en manger un seul
- La **répulsion ou attractivité aux odeurs** qui peuvent influencer le comportement. Exemple : passage devant une boulangerie.
- Le **choix des textures** souvent en lien avec la capacité et/ou la vitesse de mastication. Exemple : choix spontané d'aliments mous qui augmentent la vitesse d'ingestion.
- **L'impulsivité lors de la consommation de boissons**. Exemple : tendance à boire très vite au point de faire couler à côté la totalité du contenant quel qu'en soit le volume, utilisation durant les repas de la boisson pour s'épargner de mastiquer
- **L'impulsivité au réveil**. Exemple : délai avant la demande alimentaire, immédiate ou pas.

L'une des difficultés lors des premières consultations est de faire la distinction entre hyperphagie/impulsivité alimentaire dans le cadre de l'obésité de cause rare ou du fait de l'impossibilité par l'entourage à poser un cadre éducatif autour des repas, les deux conditions pouvant être intriquées.

La prise en charge a pour principal objectif **la mise en place d'un schéma alimentaire qui inclut un volume et un rythme alimentaire adaptés à l'enfant** afin de trouver un équilibre entre restriction alimentaire et stabilisation du comportement général de l'enfant. **L'objectif est une amélioration de l'IMC en stabilisant le poids parallèlement à une augmentation de la taille. Très rapidement dans l'enfance, l'accent est mis sur le rythme de vie et en particulier alimentaire avec la mise en place de moyens ludiques et visuels. Le maintien du cadre éducatif est déterminant.**

L'âge de l'enfant (compréhension, maturité, autonomie, ...) et l'environnement familial vont être des facteurs importants à prendre en considération dans la prise en charge.

Les objectifs de prise en charge et les conseils pratiques sont présentés dans l'annexe 7 en fonction de l'âge.

La problématique alimentaire étant souvent source de conflit au sein de la cellule familiale, il est important de préserver la convivialité des repas en maintenant un panel alimentaire varié pour la fratrie et permettre une proposition acceptable pour l'enfant.

Dans les obésités avec TND, l'apparition des TCA est le plus souvent progressive. **Le maintien du cadre est alors primordial** et permet de rassurer l'enfant. Il est important d'identifier la ou les cause(s) de cet intérêt grandissant pour la nourriture (changement d'habitude du quotidien, surexposition alimentaire...). L'enfant ne pouvant pas contrôler ses pulsions alimentaires, des aménagements sont toujours nécessaires et notamment **l'accès contrôlé à la nourriture** comme le verrouillage de la porte de la cuisine (à discuter très rapidement avec les parents afin qu'ils l'acceptent) ou la fréquence limitée des extras par exemple. Il est important d'impliquer l'enfant si possible dans cette démarche pour une meilleure acceptation.

Lorsque l'enfant grandit, son seuil de frustration peut se modifier. Afin d'éviter une crise, il conviendra d'intégrer de la souplesse tout en maintenant le cadre initial grâce à l'anticipation et l'adaptation des adultes/aidants et de comprendre les causes de la frustration (quantités ? type d'aliments ?).

Dans toutes les situations d'obésités de causes rares, un lien doit être systématiquement établi avec les structures d'accueil afin d'expliquer les contraintes alimentaires, comportementales et veiller à la mise en place du cadre pour limiter l'accès à la nourriture. Cette prise en charge cohérente permet alors de rassurer

l'enfant. Le travail avec les structures d'accueil (crèche, école, IME, HDJ) permet un maillage cohérent autour de l'enfant et de sa famille et aide à gérer l'hyperphagie/impulsivité de l'enfant dans tous ses lieux de vie.

Chez les adolescents et adultes

La période d'adolescence et de transition est une période où les TCA peuvent se majorer, dans un contexte d'aggravation fréquente des troubles du comportement et d'autonomie souhaitée par le jeune et sa famille. L'adolescence est une période de la vie où le groupe social a une importance considérable et les conduites alimentaires peuvent se modifier.
La transition entre le service de pédiatrie et le service d'adulte est donc à anticiper dès 15-16 ans et à organiser entre tous les professionnels pour une meilleure prise en charge.

Absence de TND ou troubles cognitifs

Les principes de l'évaluation alimentaire dans l'obésité commune s'appliquent alors :

Chez l'adolescent:

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_enfant_et_adolescent.pdf

-Chez l'adulte :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-3/10irp02_fiche_memo_obesite_adulte_guide_d_entretien_initial.pdf

Un recueil détaillé de toutes les prises alimentaires sur les 7 derniers jours peut être utilisé. Il s'agit ici de bien faire préciser au patient les **circonstances des prises alimentaires** (ennui, affects, stimuli extérieurs), **les signaux de faim/satiété, la prise alimentaire en l'absence de faim, la perte de contrôle.**

Les **TCA sont à rechercher systématiquement** par un recueil clinique réalisé par un(e) diététicien(ne) ayant une parfaite connaissance des TCA, associé éventuellement à des autoquestionnaires (Annexe 3).

Lorsque la personne est en capacité de comprendre la consigne, une **échelle de faim** peut être utilisée en demandant par exemple : « *Sur les 24 dernières heures, comment vous êtes vous senti affamé (e) sur une échelle allant de 0 à 10 ?* ».

Il est primordial de **réaliser une anamnèse des TCA** en interrogeant l'entourage proche **sur la précocité des troubles** et en tenant compte des **facteurs pouvant moduler le CA** : facteurs sociaux et impact de l'entourage (habitudes familiales, antécédents d'obésité ou de TCA dans la famille, éléments culturels), prises en charge antérieures, impact des régimes, facteurs psychologiques (événements de vie, traumatismes etc.); traitements médicamenteux.

Les recommandations de prise en charge sont proches de celles dans l'obésité commune. Les conseils diététiques portent sur le contrôle des portions, la qualité nutritionnelle et la variété alimentaire mais surtout sur toutes les étapes de la prise alimentaire pour aider à contrôler le CA (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe_3_fiche_de_conseils_pour_l'alimentation.pdf).

La répartition alimentaire vise à **diminuer les aliments à forte densité énergétique** (lipides notamment et boissons sucrées ou alcoolisées), **favoriser les aliments à faible densité énergétique et dont le volume permet d'améliorer la satiété (fibres, eau).**

Certaines spécificités existent pour les personnes souffrant d'obésité de cause rare en particulier en cas d'anomalies de composition corporelle avec une diminution relative de la masse maigre, les déficits hormonaux pouvant majorer ces troubles (déficit en GH, hypogonadisme). Ainsi, il convient **d'ajuster les apports caloriques aux besoins dans la mesure où la dépense énergétique de repos est diminuée, inférieure à celle attendue pour le même âge, sexe et niveau de corpulence.** Une mesure de la dépense énergétique de repos par calorimétrie indirecte peut être utile pour adapter la prescription diététique.

Les difficultés à ressentir les signaux de satiété et les prises alimentaires sans faim sont souvent importantes. Il est dans ce cas important de :

- **Impliquer l'entourage**, sans être forcément les membres de la famille, pour aider notamment dans la préparation des repas, en particulier dans cette période où le jeune adulte a un désir d'autonomisation vis-à-vis de son entourage.

- **Discuter avec la personne, des stratégies permettant d'éviter un accès à la nourriture** : éviter l'ennui et les stimuli extérieurs (buffet, commerces alimentaires etc...)

Présence de TND, en particulier DI, ou troubles cognitifs

Il est primordial d'impliquer l'entourage pour évaluer le CA grâce à des questions ouvertes ou le questionnaire d'hyperphagie de Dykens (Annexe 6). Ceci est particulièrement important chez des patients adultes, qui peuvent être autonomes dans leur vie quotidienne, l'entourage pouvant alors aider à mieux identifier les difficultés comportementales. **L'observation du CA en conditions de vie réelle ou lors d'observation de prise alimentaire spontanée peut être utile.** Ceci peut être évalué **grâce à l'aide de l'entourage ou lors de séjours encadrés comme des hospitalisations** permettant d'identifier l'intolérance au cadre alimentaire imposé ou la recherche active de nourriture. **La prise en charge** inclut en plus des mesures décrites dans le paragraphe précédent :

- Des mesures individuelles **de cadre et de sécurité alimentaire (Annexe 7).**
- **Un accompagnement de l'entourage (famille, ESMS)** pour favoriser un contrôle alimentaire afin de lutter contre l'impulsivité alimentaire et limiter la prise de poids

4.3.3 Traitements médicamenteux

Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques est essentiel du fait du caractère précoce, sévère et résistant aux mesures hygiénodététiques des obésités de causes rares. A ce jour, il n'existe pas de traitement validé spécifique pour traiter l'obésité et/ou les TCA liés. Toutefois, des **thérapies innovantes apparaissent** et des AMM ou prescription d'ATU sont en cours d'application/discussion pour certaines indications détaillées dans l'**Annexe 8**. Pour les traitements disponibles dans le SPW, le lecteur est invité à se référer au PNDS spécifique. **Dans les obésités hypothalamiques lésionnelles (CP surtout)**, de nombreux médicaments ont été testés (psychostimulants, insulinosensibilisateurs, ocytocine, extraits thyroïdiens, topiramate) mais leurs effets n'ont été décrits et publiés que dans des petites séries de cas, avec une efficacité modeste et des effets secondaires variables. Aucune molécule n'a reçu d'AMM ou d'ATU à ce jour (**Annexe 9**).

4.3.4 Chirurgie bariatrique

Les revues concernant le recours à la chirurgie bariatrique dans les obésités de causes rares rapportent une centaine de cas avec des durées de suivi variables. Celles concernant le recours à la chirurgie bariatrique dans les obésités hypothalamiques lésionnelles (CP) concernent une vingtaine de cas seulement.

► **Obésités de causes rares avec TND**

La situation du SPW a été le plus rapportée dans les études sur la chirurgie bariatrique. Une revue de 2008 a rapporté tous les cas opérés montrant que les résultats pondéraux étaient moins bons chez les sujets ayant un SPW comparés aux patients avec obésité commune et que la fréquence des complications était plus élevée. Chez 24 sujets opérés de sleeve gastrectomie (SG) le résultat à 5 ans était semblable aux patients sans SPW (matchés sur l'IMC, l'âge et le sexe). Un article plus récent rapporte en 2020 à l'inverse un mauvais résultat à 10 ans pour 5 patients opérés par SG, by pass en omega ou en Y (RYGB). A 10 ans de suivi, la perte de poids était nulle et les comorbidités associées à l'obésité non améliorées.

Il est important de rappeler ici quelques particularités du SPW amenant à la prudence en ce qui concerne la chirurgie bariatrique : dysfonction hypothalamique avec dysautonomie, diminution de la capacité de vomir avec risque de rupture gastrique, absence de fièvre ou fièvre peu élevée lors des infections et modification du seuil de douleur pouvant retarder le diagnostic des complications, grattage fréquent sur les cicatrices.

Quatre cas de BBS avec âges (enfants et adultes) et techniques chirurgicales variables (RYGB, SG et anneau gastrique) ont été rapportés. Les résultats montrent une perte de poids significative mais uniquement à court et moyen terme (suivi maximum= 3,5 ans) et sans complication.

Concernant l'**ostéodystrophie d'Albright**, un seul cas de chirurgie bariatrique a été rapporté en Suisse. Il s'agit d'un RYGB chez une femme de 26 ans avec un IMC de 49,5 kg/m² avec un bon résultat à 3 ans (perte de 44 kg) et sans complication notable.

Concernant la **délétion 16p11.2**, la SOS study apporte des résultats identiques aux sujets contrôles à court terme mais des résultats moindres sur la perte de poids à 10 ans.

Il n'y a pas eu de cas rapporté de chirurgie bariatrique pour les autres syndromes.

Aucune étude ne rapporte de façon précise les éventuelles complications nutritionnelles (carences) et psychologiques (décompensation psychiatrique) qui sont particulièrement à craindre dans ces situations syndromiques de vulnérabilité physique et psychique.

Dans le cas d'obésité rare avec TND, la chirurgie n'est pas recommandée en dehors de cas exceptionnels qui doivent être discutés lors de RCP nationales du CRMR PRADORT.

En effet, la balance bénéfice-risque est largement défavorable compte tenu : 1) des résultats décevants sur l'évolution pondérale à moyen ou long terme (reprise pondérale observée dans les études publiées) ; 2) des risques inhérents à une vulnérabilité physique d'atteinte multi organes liée au syndrome en particulier chez l'adulte (digestives, ostéopénie, anémie, risque thromboembolique), à une fragilité psychique et des complications postopératoires plus difficiles à diagnostiquer (absence de fièvre, diminution du seuil de douleur, difficultés à ressentir et exprimer les plaintes notamment dans le cas du SPW).

► Obésités avec variants sur la voie des mélanocortines

Une seule étude franco-germanique de 2021 a repris l'évolution pondérale de 8 patients avec **variant homozygote ou hétérozygote composite** d'une des gènes de la voie : *POMC* (n = 2), *LEPR* (n= 5) et *MC4R* (n = 1), d'âge médian 19 ans, IMC moyen 51,9 kg/m², ayant été opérés d'un anneau, SG ou RYGB (n=5), et parfois plusieurs interventions. Même si la chirurgie s'accompagnait d'une perte de poids initiale, une reprise de poids a été observée dans tous les cas, notamment sur le long terme. Concernant les patients avec **variant hétérozygote**, les résultats sont plus contrastés. Un groupe Néerlandais a publié les résultats de la chirurgie bariatrique dans sa cohorte de 1014 patients, pour lesquels 30 patients (soit 3%), ont un **variant pathogène à l'état hétérozygote, notamment des gènes *POMC* et *PCKS1***. La perte de poids après RYGB n'était pas significativement différente des patients non mutés mais avec un recul de seulement 2 ans. A l'inverse, dans une étude chinoise récente, sur les 131 sujets obèses de la cohorte, 8,4 % (11 sujets) présentaient un variant à l'état hétérozygote. La perte de poids à 6 ans après SG était bien inférieure à celle des patients sans variant, avec une moins bonne amélioration des comorbidités métaboliques.

Les variants de la voie des mélanocortines, à l'état homozygote, en l'absence de troubles psychiatriques, de TCA majeurs et de DI, ne représentent pas une contre-indication absolue. Cependant **les résultats pondéraux décevants** en lien probable avec le trouble primaire de la balance énergétique, **et l'émergence de nouveaux traitements incitent à la prudence avant de décider d'un geste chirurgical.** Concernant les **variants hétérozygotes de ces gènes**, les données actuelles sont insuffisantes à ce jour pour proposer une attitude décisionnelle univoque concernant la chirurgie bariatrique. Ces situations doivent conduire à une **discussion dans le cadre de RCP, en particulier nationale (CRMR PRADORT).**

Chez les patients présentant des **variants hétérozygotes de *MC4R***, les effets d'une chirurgie bariatrique sur la perte de poids étaient identiques à court terme (1 an) à ceux du groupe contrôle. La présence d'un variant serait associée à un risque élevé d'hyperphagie boulimique en préopératoire et à plus de réinterventions et de complications postopératoires. Dans une cohorte néerlandaise, 11 porteurs d'un variant hétérozygote ayant eu un RYGB, avaient une perte de poids équivalente aux patients non mutés. En revanche, pour ceux ayant eu une SG (n=3), la perte de poids était significativement inférieure, durant les 2 années de suivi suggérant dans ces cas une orientation privilégiée vers un RYGB. Ceci se confirme sur une étude cas-contrôle portant sur 35 porteurs de variants fonctionnels de *MC4R* en cours de publication en France, Pays-Bas et Angleterre.

Les résultats de la chirurgie bariatrique pour les patients porteurs d'un **variant hétérozygote de *MC4R*** sont encore peu nombreux. Des précisions sur les caractéristiques fonctionnelles des variants pouvant influencer la réponse pondérale et des études à plus long-terme s'intéressant aux trajectoires pondérales (perte de poids initiale puis stabilisation ou reprise pondérale) sont nécessaires.

La décision d'une chirurgie bariatrique doit se discuter avec un centre expert, en prenant en compte la balance bénéfices/risques et les possibilités de nouveaux traitements type agonistes *MC4R* par exemple.

► **Obésités hypothalamiques lésionnelles**

Quelques cas publiés montrent des résultats pondéraux significatifs à 1 et 2 ans post opératoires (19% de perte de poids à 2 ans post chirurgie bariatrique). Une revue systématique avec méta-analyse a été réalisée reprenant 21 cas de patients présentant une obésité sévère en rapport avec un CP, opérés de chirurgie bariatrique. Les résultats étaient significatifs avec une perte de poids moyenne de 15% à un an de suivi. Cependant, même s'ils sont encourageants, ces résultats étaient extrêmement **variables d'une chirurgie à l'autre** avec une supériorité du bypass gastrique Roux-en-Y en termes de perte de poids (perte de poids de 25% à 2 ans post BP vs 10% à 2 ans post SG chez les patients CP), mais une moindre efficacité pondérale de cette chirurgie si on la compare aux résultats dans l'obésité commune (perte de poids à 2 ans post opératoire de 15 à 19% chez les patients avec CP vs 25 à 38% chez les contrôles). **Aucun événement indésirable n'a été rapporté** notamment concernant l'opothérapie substitutive en post opératoire. Néanmoins l'étude rétrospective nationale française (CRANIOBARIA) en cours semble certes confirmer que la perte de poids est globalement satisfaisante à 5 ans d'une chirurgie mais ne confirme pas la supériorité du bypass.

La chirurgie bariatrique pour les patients présentant une **obésité en lien avec une cause lésionnelle type CP est une option thérapeutique à discuter si besoin**, avec des résultats pondéraux acceptables à moyen terme (2-5 ans), sans événement indésirable notable. Des études sont nécessaires pour confirmer ces résultats à long terme. En revanche, la présence d'une atteinte hypothalamique par une pathologie non contrôlée ou de troubles cognitifs, comportementaux et/ou psychiatriques sont des contre-indications à la chirurgie bariatrique, comme toute pathologie organique ou psychiatrique non stabilisée.

4.4 Sédentarité et Activité physique

4.4.1 Description

Dans l'obésité commune, l'activité physique (AP) fait partie intégrante de la prise en charge. Chez les personnes présentant un TND avec DI, l'AP est également considérée comme importante. En effet, dans cette population, le niveau d'AP est souvent insuffisant. L'AP améliore la capacité physique fonctionnelle et pourrait améliorer le comportement et la qualité de vie, bien que le niveau de preuve soit jugé insuffisant. Il en est de même chez l'enfant pour lequel la promotion et l'accompagnement autour de l'AP doivent être les plus précoces possible en particulier en cas d'obésité de cause rare. En effet, la pratique régulière d'une activité sportive est un facteur de pérennisation des habitudes de vie à l'âge adulte. La lutte au plus tôt contre le déconditionnement global cardio-respiratoire et musculaire chez ces enfants particulièrement sédentaires, est donc majeur en intégrant l'activité physique au quotidien de l'enfant et sa famille.

Au cours des 10 dernières années, **un intérêt croissant a été porté sur le rôle de l'AP dans la prise en charge des patients présentant une obésité de cause rare**. Comparativement à des patients présentant une obésité sans TND appariés sur l'âge, **les patients avec SPW, BBS, CP ou X fragile pratiquent spontanément moins d'AP d'intensité modérée**. Dans une revue récente par Bellicha et al., nous avons montré que **les patients avec SPW ont un volume d'AP inférieur et passent plus de temps en position assise, et notamment en sessions prolongées et ininterrompues (≥ 30 minutes consécutives en position assise)**. Le manque d'AP d'intensité modérée et le temps sédentaire étant liés indépendamment au risque de mortalité prématurée et de maladies chroniques, il apparaît essentiel de **promouvoir à la fois la pratique d'AP d'intensité modérée et la réduction du temps sédentaire** chez ces patients.

Chez les patients atteints d'obésité hypothalamique (CP, ROHHAD), la dépense énergétique de repos mais également la dépense énergétique liée à l'activité physique sont diminuées en lien avec le handicap de l'obésité massive *per se*, avec les potentielles séquelles comme les déficits visuels, et séquelles parétiques mais aussi avec les troubles du sommeil, la somnolence diurne ou les séquelles cognitives.

Les interventions favorisant la pratique d'AP d'intensité modérée ont fait l'objet de plusieurs études chez des enfants ou adultes présentant un SPW. Les programmes d'AP améliorent la condition physique et pourraient améliorer le profil métabolique et ce, même en l'absence de perte de poids et de masse grasse. Les programmes d'AP s'accompagnent parfois d'une augmentation de l'AP quotidienne (c'est-à-dire pratiquée en dehors des séances structurées d'AP), ce qui suggère une modification favorable du mode de

vie. Parmi les différents types de programmes d'AP évalués, les programmes réalisés au domicile dans l'environnement habituel de la personne semblent particulièrement intéressants. Par exemple, dans une étude française par Bellicha et al., des femmes avec SPW ont participé à un programme d'AP de 4 mois réalisé sur leur lieu de résidence (domicile ou foyer). Deux séances d'AP par semaine, individuelles et supervisées par un enseignant en AP adaptée du groupe Associatif Siel Bleu étaient proposées. Les enseignants ont déclaré avoir dû adapter à plusieurs reprises le contenu des séances en fonction de la fatigue, de l'humeur ou de la motivation des patients. **En ce sens, leur expérience auprès de patients porteurs de handicap et leur formation préalable aux spécificités du SPW ont été jugées essentielles à la réussite du programme. Les enseignants en APA ont également expliqué que l'interaction individuelle avec le patient leur avait permis d'instaurer une relation de confiance, de renforcer leur estime de soi et, ainsi, leur motivation.**

4.4.1 Evaluation et prise en charge

Évaluation	
<i>AP et sédentarité</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>AP de loisirs</u> : activités sportives actuelles et antérieures, y compris la marche, en évaluant pour chacune : intensité (faible, modérée, élevée), durée et fréquence - <u>AP professionnelle et/ou dans les ESMS</u> : profession ou activité principale - <u>AP domestique</u> : intensité approximative, durée - <u>AP lors des déplacements</u> : mode de trajet (marche, voiture...) pour se rendre au travail et/ou dans la structure d'accueil ou dans les magasins, temps de trajet habituel - <u>Sédentarité</u> : temps passé devant un écran, temps total passé en position assise - <u>Représentation de l'AP</u> : pratiques antérieures, motivations et freins, plaisir ou difficultés ressentis
<i>Environnement et possibilités d'AP</i>	<p>L'environnement joue un rôle essentiel pour encourager la pratique régulière d'AP. Il faut donc évaluer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contexte familial et niveau socio-économique - Environnement géographique, tissu associatif local - Aides au financement de séances encadrées d'APA (mutuelle, PCH etc..)
Prescription d'APA	
<i>Objectif</i>	Contribue à renforcer la motivation des patients vis-à-vis de l'AP
<i>Principes</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Personnalisée</u> en tenant compte de : âge, condition physique en lien avec obésité sévère, déficiences (handicap fonctionnel, déficit visuel, cognitif, difficultés d'apprentissage, impulsivité comportementale, troubles des habiletés sociales), objectifs thérapeutiques définis, niveau d'AP initial, motivation du patient, possibilités offertes par l'environnement
<i>Contenu</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Conseils pour réduire le temps sédentaire, augmenter les coupures dans la sédentarité et augmenter l'AP dans la vie quotidienne - Caractéristiques de l'AP de loisir : type d'AP pratiquée, fréquence de pratique, durée, intensité - Programme d'AP adaptée individualisé ou en groupe - Certificat médical de non contre-indication à l'activité sportive pour le sport choisi (si besoin) - Pour faciliter la mise en place d'APA chez les enfants, possibilité d'utiliser le certificat HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/10irp02_form_obesite_enfant_adolescent_certificat_d_inaptitude_partielle.pdf
<i>Exemple pour un adulte sans TND</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Marcher 20 mn/j pour se rendre au travail ou aux activités quotidiennes - Pratiquer 2 séances par semaine d'AP encadrées par un enseignant en APA avec des exercices d'endurance variés et de renforcement musculaire - Passer <2 h/j devant la télévision ou les écrans - Au travail ou durant les activités quotidiennes assises : se lever au moins 1 fois chaque heure

Adaptations recommandées dans le cas d'une obésité de cause rare avec TND	
<i>Activités</i>	<p><u>-Varier les activités et autoriser de la souplesse dans le choix des exercices réalisés pour combiner les différents types d'activités conseillées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * <i>Endurance</i> : en intérieur et en extérieur, marche rapide, vélo, jeux de balles, vidéos actifs * <i>Renforcement musculaire</i> : gainage, contractions musculaires répétées, en utilisant le poids du corps, matériel de musculation ou bandes élastiques * <i>Lutte contre la sédentarité</i> : encourager les patients à se lever régulièrement, organiser des « pauses actives » à intervalle régulier <p>- <u>Privilégier les activités ludiques sous forme de jeu</u>, pour maintenir l'adhésion</p> <p>- <u>Privilégier les activités souvent appréciées comme</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Danse et musique (sensibilité et réceptivité élevées aux rythmes musicaux dans beaucoup de TND). * Activités aquatiques (piscine, balnéothérapie) pour s'affranchir du poids. Outre les propriétés apaisantes, les mouvements fluides dans l'eau facilitent le travail de coordination, soulagent les éventuelles douleurs musculosquelettiques. <p>- <u>Privilégier les activités de groupe</u>, lorsqu'elles sont possibles. La bienveillance mutuelle et l'aspect collectif de partage sont autant de facteurs améliorant la motivation.</p> <p>- <u>Séance individuelle avec interaction 1/1</u> avec un enseignant en APA formé recommandée lorsqu'il existe des troubles du comportement.</p> <p>- <u>Mettre en place des exercices adaptés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Parcours moteur pour maintenir l'attention et la motivation durant la période d'exercice grâce à une succession d'activités motrices (marche rapide, jeux de ballon, jeux de raquette, vélo, karting ...). * Equilibre, proprioception et psychomotricité nécessaires dans certains syndromes comme le SPW avec déficiences d'équilibre, de représentation spatio-temporelle et de motricité fine
<i>Moyens</i>	<p>- <u>Mettre en place des rituels et une planification</u> : rassure sur des activités connues</p> <p>- <u>Utiliser des supports Faciles à Lire et à Comprendre (FALC)</u> = pictogrammes visuels pour représenter :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Types d'activités symbolisées par un dessin : ballon, parcours moteur, marche rapide, vélo *<u>Temps</u> : montre, semainier, agenda *Espace et lieux de réalisation : au domicile, en structure de soins *Accompagnants : parents, éducateurs, enseignant d'APA. <p>- <u>Utiliser une échelle visuelle du plaisir</u> pour quantifier le plaisir ressenti après chaque séance, = bon moyen pour le soignant ou l'entourage de repérer les activités à encourager ou à éviter</p>
<i>Suivi et conditions de réalisation</i>	<p>- <u>Evaluer régulièrement, valoriser les progrès mêmes minimes pour renforcer la confiance, encourager</u></p> <p>- <u>Impliquer l'entourage</u> qui doit être informé des bénéfices de l'AP et si possible impliqué dans la réalisation au quotidien, remise d'une « fiche pratique » sur la pratique de l'AP au quotidien pour faciliter et renforcer leur engagement</p> <p>- <u>Concevoir les programmes d'AP au mieux conjointement par le centre de référence et des enseignants en APA</u> expérimentés et dont les objectifs sont complémentaires d'une approche en médecine physique et rééducation (cf 4.6)</p>

4.5 Troubles fonctionnels, évaluation des capacités physiques en médecine Physique et Rééducation (MPR)

Il existe des recommandations de bonne pratique européennes sur la place de la Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) dans la prise en charge de l'obésité commune, ce qui est d'autant plus important que l'obésité est sévère comme cela est souvent le cas dans les obésités de causes rares.

Le rôle du MPR est de proposer une **approche multidisciplinaire/holistique, en définissant des objectifs de prise en charge en accord avec le patient et les aidants.**

Il est nécessaire d'évaluer :

- **les déficiences** : évaluation de la force musculaire, équilibre, endurance, capacités cardio-respiratoires, douleurs musculo-squelettiques/chroniques ; et les comorbidités.
- **les limitations d'activité et la restriction de participation** : retentissement fonctionnel des déficiences
- **la qualité de vie : par quels moyens ?**

Les objectifs sont de :

- **Diminuer la charge articulaire** = prévention de l'arthrose avec diminution de la douleur à court terme
- **Améliorer la force musculaire/diminuer l'hypotonie** pour améliorer la mobilité (périmètre de marche) /l'équilibre
- **Améliorer les capacités cardio-respiratoires et l'endurance**
- **Favoriser un sentiment de bien-être**

Les conseils en matière d'exercice physique doivent être adaptés à la capacité et à la santé du patient et se concentrer sur une augmentation progressive du niveau de difficultés. Cette notion est développée dans la partie "Activité Physique 4.4".

4.5.1 Evaluation des atteintes spécifiques

► **Déficiences cardio-respiratoires**

Certaines obésités de causes rares (Del 22q11 Di George, Alström, Rubinstein-Taybi), sont associées à des **cardiomyopathies**, il est donc nécessaire d'avoir un **avis cardiologique** avant d'entreprendre une activité physique modérée à intense et/ou un réentraînement à l'effort.

► **Déficiences neurologiques**

Le syndrome de Rubinstein-Taybi pouvant s'associer un rétrécissement du cône terminal (moelle épinière), une IRM médullaire doit être réalisée devant un **déficit moteur des membres inférieurs et/ou des troubles vésico-sphinctériens**. Certains syndromes sont à **risque d'épilepsie** (SPW, 2q37, PHP, Rubinstein-Taybi).

► **Déficiences locomotrices /orthopédiques**

Tous ces patients doivent avoir un examen de la statique rachidienne, des genoux et des pieds.

L'hypotonie favorise l'hyperlaxité ligamentaire : il est nécessaire de proposer une prise en charge avec un kinésithérapeute pour réaliser un travail proprioceptif, avec contrôle postural et améliorer le contrôle sensori-moteur pour stabiliser l'articulation et éviter les lésions articulaires. Il faut préconiser un échauffement neuro-musculaire de 15-20 min 2 à 3 fois/semaine. Des vêtements compressifs peuvent s'avérer nécessaires en cas d'hyperlaxité pathologique invalidante (PNDS 2q37).

La scoliose est le trouble orthopédique le plus fréquent dans le SPW (>50 % chez les adultes) et peut être présente dans les autres obésités de causes rares. La particularité est la survenue fréquente dans les premières années de vie. Son diagnostic est difficile notamment chez l'adulte car la surcharge pondérale dissimule la gibbosité. Il est nécessaire d'orienter ces patients vers un suivi orthopédique spécialisé et réaliser une radiographie de type EOS à partir de l'âge de 10 ans au moindre doute clinique sur une anomalie de la statique rachidienne (scoliose, gibbosité). Les traitements non chirurgicaux comme les corsets contrôlent rarement complètement la scoliose si elle est fortement évolutive mais permettent de ralentir la progression de la déformation et de limiter sa sévérité. Dans les scolioses sévères dont l'angle de Cobb dépasse 50°, le syndrome restrictif surajouté par la déformation de la cage thoracique peut avoir un impact sur la mécanique de la ventilation.

La coxarthrose et la gonarthrose ont un impact fonctionnel important chez l'adulte. Les facteurs de risque de l'arthrose sont les lésions articulaires, l'obésité précoce, un déficit musculaire et la sédentarité. En prévention primaire, il convient d'éviter les lésions articulaires en améliorant le contrôle sensori-moteur pour stabiliser l'articulation (d'autant plus important s'il existe une hypotonie). Pour soulager les symptômes, il peut être discuté de mettre en place une genouillère ou des semelles orthopédiques pour limiter le **genu valgum ou le genu varum**. Dans le cadre du diagnostic d'arthrose, il faut se méfier de la discordance entre les symptômes et les signes radiologiques, l'IRM restant l'examen le plus sensible.

Il existe une proportion non négligeable de **dysplasie de hanche** chez les SPW qui peut se développer à tout âge. Le diagnostic de dysplasie de hanche repose sur une échographie ou une radiographie qu'il faut renouveler dans l'enfance et à l'adolescence car plus cela est dépisté tôt et pris en charge, moins il y a de risque d'évolution vers une coxarthrose.

En cas de syndrome de **Rubinstein-Taybi**, il existe un risque augmenté de **luxation congénitale de hanche et de luxation de la tête radiale**.

Chez tous les enfants ayant une obésité sévère avec ou sans DI et dont le cartilage de croissance n'est pas ossifié, le diagnostic d'épiphysiolyse de hanche doit être évoqué en cas de douleur à l'effort, au niveau de la hanche ou du genou (douleur projetée) et en particulier à la marche ou de boiterie intermittente voire constante. Une radiographie du bassin de face et des hanches de face et de profil permet de faire le diagnostic et d'adresser le patient en urgence en consultation d'orthopédie.

Les troubles de la statique du pied comme les pieds plats (syndrome d'Alström), pieds bots varus équin (SPW) peuvent nécessiter la mise en place d'orthèses.

Il peut exister un risque augmenté de **fractures** du fait d'une faible densité minérale osseuse secondaire au déficit hormonal dans les obésités de causes rares avec hypogonadisme, y compris d'origine lésionnelle (CP). Ceci est majoré par la sédentarité et l'hypotonie musculaire. L'activité physique, au minimum d'intensité modérée semble importante pour améliorer la densité minérale osseuse (notamment au niveau de la hanche) chez l'enfant avec SPW. **La proportion de masse maigre est le facteur prédictif le plus important pour la densité minérale osseuse de la hanche ou du corps entier, il faut donc favoriser les exercices de résistance pour augmenter la masse maigre.**

Des **anomalies des extrémités** peuvent exister (BBS, Rubinstein-Taybi, 2q37, Cohen).

Tout au long de la vie, ces patients doivent bénéficier régulièrement d'examens cliniques et radiologiques du rachis et de la hanche, en particulier dans l'enfance et à l'adolescence avec un suivi orthopédique et/ou MPR Orthopédique/locomoteur spécialisé.

► Douleurs en particulier musculo-squelettiques

Les professionnels doivent être vigilants à détecter **une éventuelle douleur en utilisant une échelle adaptée à l'âge et à l'état cognitif du patient.**

L'incidence de la **lombalgie** dans la population est directement associée à l'IMC et peut être favorisée par la sédentarité. Les programmes d'exercices de résistance, la balnéothérapie et les cours de pilates ont démontré les effets les plus importants sur la réduction de la douleur, l'incapacité perçue et la qualité de vie. Le taux d'observance le plus élevé a été enregistré pour les programmes d'exercices de résistance et aquatiques.

Pour l'évaluation de la douleur de façon globale, le lecteur peut se référer au *PNDS Polyhandicap*. Certains syndromes comme le SPW s'accompagnent d'une augmentation du seuil de tolérance à la douleur (cf PNDS SPW).

► Déficiences sensorielles

Baisse d'acuité visuelle (BBS, Alström, Cohen) et **surdité** (Alström, Rubinstein-Taybi, Del22q11) peuvent être présentes. Les troubles de la réfraction doivent toujours être corrigés de manière optimale et des lunettes adaptées à la mesure de la réfraction doivent être prescrites. Les troubles visuels (amputation du champ visuel, baisse de l'acuité visuelle) sont présents chez 50 à 70% des patients opérés d'un CP à plus de 10 ans de la prise en charge initiale. Quel que soit le trouble visuel, l'utilisation d'aides optiques (lunettes grossissantes, loupes, télescopes), d'aides non optiques (livres à gros caractères, montres parlantes, cadrans de téléphone à gros caractères) et d'aides électroniques (dispositifs de lecture informatisés intégrés) doit être envisagée. **Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision par une équipe spécialisée dans le domaine du handicap visuel sont recommandées.** L'appareillage en cas de perte de l'audition permet de préserver l'insertion sociale. Pour les cas les plus sévères, un implant cochléaire peut être proposé. Ces patients doivent bénéficier d'un **suivi spécialisé ophtalmologue-orthoptiste et ORL.**

► Anomalies cutanées

L'obésité sévère induit des modifications physiologiques de la peau : perte de l'intégrité de la barrière cutanée (xérose) ; altération de la structure du collagène (retard de cicatrisation des plaies), hausse de la production du sébum (acné) ; hausse de l'activité des glandes sudoripares et du fait des plis cutanés et de la graisse sous cutanée, augmentation du frottement et de la macération **pouvant favoriser les infections cutanées (intertrigo, prolifération de Candida albicans, dermatophytes)** ; dysfonction micro vasculaire et micro angiopathie (insuffisance veineuse chronique, varices, ulcères, lymphoedèmes) ; hyperkératose palmo-plantaire. L'insulinorésistance est impliquée dans la survenue d'acanthosis nigricans, de kératoses pilaires, et d'acrochordons. Un lien entre obésité massive et psoriasis et sa sévérité a été décrit chez l'enfant. La maladie de Verneuil est plus fréquente en cas d'obésité.

Le recours le plus précocement possible à un dermatologue est justifié en cas de lésions sévères chez un enfant ou un adulte ayant une obésité de cause rare.

► Déficiences génito-urinaires

L'obésité sévère s'accompagne d'une **augmentation des troubles vésico-sphinctériens**, notamment chez la femme où **l'incontinence urinaire d'effort** est fréquente. Certaines obésités de causes rares présentent des **malformations génito-urinaires** (Rubinstein-Taybi, 2q37, PHP) ou des **troubles de la miction/énurésie** (SPW) qui **nécessiteront un suivi spécialisé avec des urologues**, ces troubles pouvant avoir un réel impact sur la qualité de vie. Pour l'évaluation des troubles urinaires d'origine neurologique, le lecteur est invité à consulter le *PNDS Polyhandicap*.

4.5.2 Prise en charge

Les objectifs sont :

- **Améliorer la qualité de vie des patients**
- **Limitier/compenser le retentissement fonctionnel des déficiences**
- **Evaluer la nécessité de prescription d'aides techniques pour favoriser la marche/ les transferts, ou les actes de la vie quotidienne** (une pince long manche pour ramasser les objets au sol, ou des aides pour enfiler les chaussettes).

Il est nécessaire d'utiliser du **matériel adapté au poids des patients**, les aides techniques classiques ayant une limite de poids de 130 kg (notamment les fauteuils roulants), avec l'aide des ergothérapeutes. Si le poids est supérieur à 130 kg, il faut s'orienter vers du matériel bariatrique. **A partir de 170 kg, du matériel plus spécifique est nécessaire avec un dépassement forfaitaire par rapport au remboursement de la Sécurité Sociale.**

En cas de retard des acquisitions motrices, une **prise en charge en psychomotricité et/ou en kinésithérapie** est essentielle pour renforcer le tonus musculaire, faciliter les acquisitions motrices du jeune enfant, prendre en charge les troubles de la coordination (SPW, Rubinstein-Taybi).

La plupart des obésités avec TND nécessitent la mise en place d'une **rééducation adaptée (kinésithérapie motrice, orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, orthoptie) précocement avec un accompagnement familial (cf partie troubles cognitifs).**

Il est recommandé que ces patients, à l'adolescence et à l'âge adulte, bénéficient d'un séjour d'évaluation globale dans un établissement spécialisé en soins de suite et de réadaptation (SSR) comme l'hôpital Marin d'Hendaye pour les adultes ou OCSYHTAN à Ramonville Saint Agne pour les enfants, spécialisés dans l'accueil des patients ayant une obésité et un TND. Pour les enfants/adolescents avec TND, une évaluation globale peut aussi être proposée dans les structures d'accueil (IME, EME, ou écoles spécialisées). Pour les enfants avec obésité massive par atteinte de la voie mélanocortines, cette évaluation peut être proposée en libéral ou dans des SSR proposant des HDJ dédiées (SSR de la Fondation des Etudiants, UGECAM de Montreuil).

4.6 Troubles du neuro-développement, troubles cognitifs, comportementaux et psychiatriques.

4.6.1 Description

Toute obésité sévère peut s'accompagner de **troubles du système de contrôle cognitif et émotionnel**.

Les personnes ayant un TND présentent un profil cognitif et de cognition sociale particulier avec un sur-risque de troubles du comportements/psychiatriques. En plus des troubles cognitivo-comportementaux, viennent se surajouter certaines **déficiences sensorielles** comme décrites dans le paragraphe 3.6.1

La plupart des obésités génétiques s'inscrivent dans des tableaux de troubles complexes du neurodéveloppement dont nous donnons ici quelques exemples.

- *SPW et apparentés*

Les patients porteurs d'un **SPW** présentent le plus souvent une déficience légère à modérée, associée à des troubles des fonctions (cf PNDS spécifique). Les **affections psychiatriques** sont relativement peu fréquentes chez l'enfant alors que les troubles du comportement sont au premier plan. **Ces patients semblent cependant plus à risque de développer un trouble mental à partir de l'adolescence. Un accompagnement par un médecin pédopsychiatre ou psychiatre est donc indispensable dès le plus jeune âge.**

Les patients peuvent présenter des troubles du comportement avec accès de colère sur intolérance à la frustration ou mauvaise compréhension des situations sociales. Les conduites auto-agressives (**automutilations et lésions de grattage**) sont souvent l'expression d'une angoisse ou d'un fléchissement thymique. La recherche systématique de grattages rectaux et/ou génitaux, qui sont difficilement abordés spontanément par les patients et leurs familles, est importante car responsables de complications somatiques (anémie liée aux saignements, infection). Les fluctuations comportementales peuvent aussi être souvent rattachées à des modifications de l'écosystème du patient. Il est habituellement décrit des épisodes de décompensation lors des changements de cadre en particulier au cours de l'adolescence. Cette période est particulièrement à risque du fait des changements de cadre, des changements corporels et psychiques, mais aussi par ce qu'il s'agit aussi d'une période à risque de développer des troubles psychiatriques. **Ainsi, la période dite « de transition » chez l'adolescent et le jeune adulte PWS est associée à une majoration des manifestations autoagressives, des fluctuations thymiques et du manque de flexibilité, certainement liée à des perturbations du quotidien (changement d'institution, attente d'un hébergement) mais aussi à une prise de conscience plus aiguë de ses difficultés par le sujet lui-même.** Cependant, certaines études montrent que ces troubles des conduites persistent avec l'âge et pourraient se majorer au cours de l'âge adulte.

Les patients présentant une **variant pathogène MAGEL-2** ou un **syndrome de Schaaf-Yang** ont une **déficience intellectuelle souvent plus importante que dans le SPW** avec un retard de développement moteur également plus important. La prévalence **du TSA** est également très élevée (près de 80 %).

- *BBS*

Il est associé à une déficience intellectuelle chez moins de 50 % des patients, d'intensité légère à modérée. Ces difficultés cognitives sont à dissocier de celles secondairement induites par le handicap visuel. Cependant, indépendamment du niveau intellectuel, de nombreux sujets présentent des **difficultés dans les apprentissages en lien avec un retard de langage (notamment sur le versant expressif) et une lenteur d'idéation.** Ces patients **seraient plus sujets aux troubles attentionnels et aux difficultés d'interactions sociales.** Les personnes présentant un BBS présentent fréquemment des niveaux élevés d'anxiété et de dépression. Les crises de colères, par **difficultés de gestion des émotions** sont fréquemment rapportées. Enfin, des comportements désinhibés et des compulsions ont été rapportées chez ces patients. Quelques rares descriptions cliniques ont pu faire état d'une association à un trouble du spectre de l'autisme ou la survenue d'une manie délirante.

- *Délétion 16p11.2*

Elle est associée à une prévalence très élevée de TND (> 90 %). Les troubles les plus fréquemment diagnostiqués sont les **troubles de la coordination du développement, de la phonation, du langage expressif et réceptif** (71 % des personnes de plus de 3 ans présentant un trouble de la parole et du langage) et le **TSA**. La prévalence d'un TSA serait 40 fois supérieure chez un porteur d'une délétion 16p11.2 en comparaison à une population contrôle.

- *Craniopharyngiome (CP)*

Les patients **présentant un CP** seraient plus exposés aux **troubles anxieux, avec des profils de personnalité de type évitant et un plus haut degré d'apathie**. 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, en lien avec un déficit des habiletés sociales** sont des problèmes fréquents dans le fonctionnement quotidien en particulier ceux ayant présenté un CP dans l'enfance.

Il est préférable **d'évaluer les différentes fonctions cognitives séparément ce qui permet de mieux comprendre les difficultés des patients, plutôt que le quotient intellectuel global (QI), qui ne représente qu'une norme par rapport à un groupe contrôle mais rend mal compte de l'hétérogénéité des différentes fonctions cognitives, notamment en cas de troubles des apprentissages**. Lister précisément les fonctions cognitives altérées et les domaines de compétence peut donner des pistes pour engager des méthodes d'entraînement cognitif (remédiation cognitive). Les patients avec **atteinte hypothalamique peuvent présenter un déficit en mémoires épisodique et sémantique et une diminution significative de la vitesse de traitement des informations**. Il est rapporté parfois une **baisse des performances à la fois en attention soutenue et dans les autres domaines cognitifs** qui s'aggrave à distance du traitement par chirurgie et/ou radiothérapie en fonction du geste chirurgical et lorsqu'il est associé à une radiothérapie. Les fonctions instrumentales (langage, habiletés visio-spatiales) sont préservées dans la plupart des études.

Du fait de la localisation de la lésion, des **troubles visuels** peuvent s'associer aux troubles des fonctions supérieures. Enfin une **dégradation significative de la qualité de vie est décrite mais aussi des symptômes dépressifs, de l'anxiété**. **Tous ces troubles peuvent aggraver ou participer à la prise de poids d'où l'importance de les évaluer et de les prendre en charge**.

- *Syndrome de ROHHAD*

Dans le **syndrome de ROHHAD**, les enfants ne présentent pas de troubles du développement initial mais les troubles des apprentissages apparaissent progressivement avec une diminution des performances scolaires et des déficits de mémoire. Ils peuvent présenter des troubles du comportement comme une irritabilité, une agressivité, un retrait social, des changements d'humeur, comme décrits dans l'atteinte hypothalamique du CP.

4.6.2 Evaluation

Même s'il convient de distinguer les singularités de chaque syndrome, une évaluation des compétences cognitives, langagières, psychomotrices et sociales doit s'envisager dès le plus jeune âge en cas de retard de développement ou des acquisitions. Un accompagnement rééducatif global et coordonné (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie, etc.) doit alors être envisagé dès que possible.

Devant une obésité de cause rare AVEC TND avéré ou suspecté ou une obésité hypothalamique lésionnelle, une évaluation neuropsychologique/psychiatrique doit être systématique.

Ce bilan spécialisé à visée diagnostique et fonctionnelle comprendra :

- Une anamnèse médicale détaillée depuis la naissance et une évaluation diagnostique, à partir des critères du DSM-5, idéalement basée sur l'utilisation d'outils standardisés spécifiques,
- Une évaluation de l'efficacité intellectuelle, de l'attention et des fonctions exécutives
- Une évaluation du niveau d'autonomie

L'objectif de cette analyse multidimensionnelle est de mettre en évidence les acquisitions et les difficultés dans la vie quotidienne, et de faire ressortir les points forts et les points faibles de la personne dans chacun des domaines, en suivant une progression développementale des acquisitions.

Ces évaluations sont réalisées par des pédopsychiatres/psychiatres et/ou neuropsychologues spécialisés. D'autres évaluations fonctionnelles peuvent être proposées en fonction des signes observés comme un bilan orthophonique, un bilan psychomoteur et sensoriel, un bilan d'aptitudes professionnelles, etc.

Dans les **obésités rares SANS TND**, une **évaluation neuropsychologique peut être indiquée au cas par cas** en cas de difficultés notées et en particulier en cas de difficultés scolaires afin de rechercher des troubles de concentration ou de l'attention ; de même chez l'adulte en cas de difficultés notamment dans les domaines de la gestion des émotions et des interactions sociales. **En cas de signes anxieux, dépressifs ou troubles du comportement, une évaluation psychiatrique** est indiquée.

4.6.3 Prise en charge

► Accompagnement rééducatif

Dans les obésités de causes rares AVEC TND

Un accompagnement adapté doit être proposé en fonction des évaluations fonctionnelles répétées au long de la vie. Il peut s'agir d'un **accompagnement psychologique** (remédiation cognitive, entraînement aux habiletés sociales, thérapie cognitive et comportementale...), **éducatif, orthophonique, social, ergothérapeutique, kinésithérapeutique, en psychomotricité, etc.**

L'orthophoniste assure une prise en charge de la communication, du langage et de l'oralité, et propose un accompagnement parental autour de ces axes (ex PNDS SPW, Rubinstein-Taybi).

L'ergothérapeute aidera à l'acquisition des activités essentielles de la vie quotidienne (ex PNDS Cohen).

La remédiation cognitive peut être utile en cas de troubles de l'attention, de troubles mnésiques ou exécutifs (planification par exemple). Une étude française (Estival) est en cours pour évaluer l'efficacité des stratégies métacognitives dans la population SPW. Elles sont actuellement recommandées dans le cadre des lésions cérébrales acquises, mais non évaluées dans le cadre des obésités de causes rares. **Lorsqu'il existe un TSA**, les recommandations de prise en charge dans le parcours de vie d'un adulte sont celles décrites par la HAS.

L'aide au parcours médico-social par une assistante sociale connaissant bien les différentes institutions impliquées dans le handicap et les ERHR avec au mieux un référent parcours est nécessaire lors des périodes de transition.

Ces patients doivent bénéficier à tout âge d'un dossier à la Maison Départementale des Personnes en situation de Handicap (MDPH) ou à la Maison Départementale de l'Autonomie (MDA) selon les départements. Pour les enfants en âge scolaire, il est nécessaire de les accompagner au mieux avec un plan d'accompagnement personnalisé (PAP) ou un projet personnalisé de scolarisation (PPS).

Pour les adultes, une mesure de protection des biens (curatelle, tutelle) en fonction du profil cognitif et un accompagnement pour l'insertion socio-professionnelle doivent être mis en place dès que possible.

La conduite automobile sera conditionnée par les troubles cognitifs et visuels.

L'orientation professionnelle sera adaptée en fonction de la sévérité des troubles cognitifs, visuels et auditifs et des capacités de la personne.

L'accompagnement parental est primordial. Il doit être précoce et maintenu tout au long du parcours de vie, tant au niveau d'un travail de guidance éducatif que d'un accompagnement vers une orientation en milieu adapté, quand celle-ci est envisagée. Il est nécessaire également d'évaluer le « fardeau » de l'aidant/des parents.

Si besoin, des séjours de répit peuvent être proposés pour ces patients (cf paragraphe ETP).

Dans les obésités de causes rares SANS TND il est recommandé d'adapter la prise en charge avec pour objectifs de :

- **Faciliter une pratique centrée sur le patient et son environnement proche** : évaluer le mode de vie et fixer des objectifs avec lui et les aidants.
- **Renforcer la motivation**, faire de l'éducation et développer les aptitudes à exercer des activités favorisant la santé (cf paragraphe ETP).
- **Cibler les obstacles environnementaux** : socio-économiques, soutien social et de l'entourage avec interventions en groupe, faciliter l'accès à des outils (podomètre, balance, mesure la fréquence cardiaque...)
- **Relever le "juste défi"**: exercice adapté aux capacités de la personne. Augmenter progressivement la difficulté de la tâche pour un renforcement positif; compenser les déficits cognitifs s'il en existe.

Un accompagnement adapté peut aussi être proposé en fonction des évaluations fonctionnelles comme un **accompagnement psychologique, éducatif, social, ou ergothérapeutique qui aidera pour adapter les activités essentielles de la vie quotidienne** souvent limitées du fait de l'obésité massive.

► **Traitements médicamenteux**

Le recours à un traitement médicamenteux ne doit être envisagé qu'en cas d'échec des stratégies d'accompagnement psycho-éducatif ou dans les décompensations aiguës. Il est mis en place par un psychiatre qui dans le meilleur des cas connaît la personne (suivi psychothérapeutique « préventif »).

Face à un trouble anxieux ou dépressif, la classe des antidépresseurs inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) est à privilégier, en utilisant toujours la plus faible posologie possible, et en réévaluant régulièrement le traitement.

Du fait de l'obésité, les traitements anxiolytiques de la famille des benzodiazépines doivent être évités en raison du risque de dépression respiratoire et en particulier en cas de syndrome d'apnées du sommeil, et ce d'autant plus si le patient n'est pas appareillé.

Dans le cas spécifique des automutilations à type de grattage, deux stratégies médicamenteuses existent. En première intention, un antidépresseur ISRS peut être introduit à faible dose (Sertraline ou Fluoxétine). Le profil de sécurité de cette classe thérapeutique (peu d'effets indésirables) rend ce type de molécule facilement maniable et bien toléré. En deuxième intention, le Topiramate a démontré une certaine efficacité dans le SPW. Il faut cependant tenir compte de certains effets indésirables (sédation, risque dépressogène, apparition d'idéations suicidaires).

Face à un patient présentant **des troubles sévères du comportement ou un trouble du spectre de la schizophrénie**, les traitements antipsychotiques atypiques (APA) sont à prescrire en première intention (Rispéridone, Aripiprazole), avec une surveillance étroite de la tolérance métabolique et des effets secondaires, notamment neurologiques (dyskinésie, dystonie, akathisie). Les neuroleptiques de première génération (Halopéridol) sont à éviter en raison du risque de mauvaise tolérance neurologique. L'aripiprazole ayant un meilleur profil de tolérance métabolique est l'antipsychotique de prédilection mais son caractère agoniste partiel nécessite un ajustement minutieux de la posologie en fonction de la réponse clinique.

La polymédication doit être évitée au maximum chez les personnes avec TND qui présentent souvent des profils de mauvaise tolérance ou d'efficacité atypique (absence de réponse, excès de réponse ou réponse paradoxale) aux traitements psychotropes.

4.7 Troubles métaboliques

4.7.1 Description

Les troubles métaboliques, qui incluent insulino-résistance, DT2, et dyslipidémie, stéatohépatopathie métabolique peuvent correspondre à une manifestation en lien avec la physiopathologie de l'anomalie génétique. Ils sont dits alors **primaires, apparaissant précocément, généralement dès l'enfance**. Dans le syndrome d'Alström par exemple, l'insulino-résistance est rapportée dans 98% des cas, avec un âge d'apparition dès 4 ans. Le DT2 est rapporté dans 68% des cas, et peut apparaître dès 8 ans.

L'hypertriglycéridémie est présente dans 90% des cas, et peut atteindre des niveaux supérieurs à 10 mmol/L et engendrer une pancréatite.

Mais ils peuvent aussi être **secondaires à l'obésité ou aggravés par elle**, non spécifiques de l'origine génétique et apparaissent alors plus tardivement, à l'adolescence ou l'âge adulte.

En dehors des manifestations métaboliques des obésités monogéniques, du syndrome d'Alström ou de Cohen, elles sont rarement décrites précisément dans les autres obésités de cause rare.

Les **critères cliniques** de risque de troubles métaboliques précoces (dès l'adolescence) et sévères, incluent la **répartition abdominale du tissu adipeux, et la présence d'un acanthosis nigricans** entre autres.

Dans les obésités lésionnelles (CP), l'altération de la balance des systèmes nerveux parasympathique et sympathique est à l'origine d'un hyperinsulinisme. **L'hypertriglycéridémie, la baisse du HDL cholestérol, le syndrome métabolique ou encore la stéatohépatopathie métabolique sont plus fréquents que dans l'obésité commune et doivent être systématiquement recherchés.** Le taux de mortalité toutes causes confondues chez les patients CP est multiplié par 3 à 5 par rapport à celui de la population générale, avec un **taux de mortalité cardiovasculaire multiplié par 3 à 19 en cas de syndrome métabolique** ; le taux de survie moyen dans des cohortes mixtes pédiatriques/adultes est d'environ 66-85% à 10 ans.

4.7.2 Evaluation et prise en charge

- Dans les situations à haut risque de troubles primaires (Alström, CP notamment en cas de phase ascendante de poids) : dépistage systématique tous les 6-12 mois dès l'âge de 4 ans (glycémie à jeun, insulïnémie, calcul de l'HOMA-IR, HbA1c, HGPO, profil lipidique).
- Dans les situations à risque modéré de troubles métaboliques primaires (ex : syndrome de Cohen, BBS) ou en cas de troubles métaboliques secondaires : dépistage annuel (glycémie à jeun, C-peptide, HA1c, profil lipidique) dès l'adolescence, complété par une HGPO tous les 5 ans.
- Dépistage des complications du DT2 selon les recommandations habituelles (fond d'œil annuel, mesure de la microalbuminurie tous les 6 mois, dépistage de complications cardiovasculaires en fonction de la clinique).

La **prise en charge nutritionnelle, visant une perte ou une stabilité du poids, est la première ligne de traitement pour tous les patients et doit être appliquée le plus précocement possible.** Dans le SPW la **prévention de l'obésité diminue considérablement la fréquence du DT2.** La période de transition **adolescence/adultes sera une période à surveiller plus particulièrement en particulier en cas de prise de poids rapide.**

Les **traitements anti-diabétiques oraux** sont prescrits selon les recommandations de la HAS pour le DT2. Les traitements induisant une perte de poids ou ayant un effet neutre sur le poids sont à privilégier. La **metformine** est préconisée en première intention compte tenu de l'insulinorésistance présente dans l'obésité qu'elle soit primaire ou secondaire. **Les traitements incluant les inhibiteurs des DPP4 ou des SGLT2 n'ont pas été spécifiquement étudiés chez les patients souffrant d'obésité de cause rare, mais apparaissent être une option intéressante, du fait de leur effet favorable sur le poids, en association avec la metformine en cas de DT2 avéré.** Les **analogues du GLP-1** ont montré des effets bénéfiques pour le traitement du DT2 et la perte de poids (en l'absence de DT2) dans les cas d'obésités de causes rares. **De plus, les analogues du GLP-1 à dose maximale pourraient également avoir un effet bénéfique sur le contrôle de l'appétit. Ils sont donc une option thérapeutique du DT2 à privilégier dans le cas d'une obésité de cause rare.** L'insulinothérapie est indiquée en dernier recours en cas de contrôle insuffisant de la glycémie malgré l'utilisation des traitements cités précédemment ; ou en cas d'insulinopénie avérée.

La surveillance repose sur la mesure de l'HbA1c tous les 3 mois, et l'auto-surveillance glycémique.

En cas de DI et/ou TND, le schéma de traitement ne doit pas être trop complexe et éventuellement supervisé par une infirmière. L'entourage/les aidants principaux doivent être éduqués, idéalement au cours de séances dédiées d'ETP, à la gestion du DT2 (hypoglycémie, adaptation des doses d'insuline, gestion des effets secondaires des traitements).

Le **traitement de l'hypertriglycéridémie** repose sur les fibrates selon les recommandations, à instaurer en cas de **triglycérides (TG) à jeun > 5 mmol/L**, après échec d'une prise en charge nutritionnelle de 3 mois. En cas de TG > 10 mmol/L ou d'antécédent de pancréatite aiguë, un traitement par fenofibrate doit être instauré. **La surveillance du traitement inclut un dosage des triglycérides tous les 3 mois et une surveillance**

des enzymes hépatiques et musculaires, selon le contexte clinique. A noter qu'une adaptation des doses de fénofibrate est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min).

L'hyperLDL-cholestérolémie (LDL-C > 3.5 mmol/L) n'est pas plus fréquente en cas d'obésité de cause rare. Cependant, **en cas de haut risque vasculaire chez l'adulte**, un objectif de **LDL-C < 2.0 mmol/L est recommandé**. En complément de la prise en charge nutritionnelle, l'instauration d'une statine est recommandée en première intention pour ses effets sur le LDL-C mais aussi sur la prévention cardiovasculaire. **La surveillance inclut un contrôle du bilan lipidique tous les 6 mois, des enzymes hépatiques et musculaires, selon le contexte clinique. Un dépistage d'une maladie CV est à proposer en fonction de la clinique** (cf paragraphe 4.16).

4.8 Troubles hépatiques

4.8.1 Description

Chez l'adulte obèse et diabétique, la prévalence de la stéatohépatopathie ou NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) est très élevée (70% à 90%). Le spectre de la NAFLD couvre deux entités dont le pronostic à long terme est différent :

- Stéatose isolée considérée comme une lésion bénigne non progressive
- NASH (non alcoholic steatohepatitis) associée à une progression vers la fibrose et les complications hépatiques. La fibrose hépatique peut elle-même progresser vers le stade de cirrhose et ses complications (carcinome hépatocellulaire, insuffisance hépatocellulaire). **La sévérité de la résistance à l'insuline et le nombre des facteurs de risque métabolique sont associés à des formes plus sévères de NASH.**

Chez les patients atteints d'obésité de cause rare, la NAFLD

- **Peut survenir à un âge beaucoup plus jeune**, parfois avant l'âge adulte, en raison du début plus précoce de l'obésité, notamment lorsque celle-ci s'accompagne d'insulino-résistance ou de DT2
- **L'atteinte hépatique est souvent plus sévère** à cause d'une exposition plus précoce et plus prolongée aux facteurs de risque métabolique.
- **Des altérations hormonales spécifiques associées (déficit en leptine, déficit en GH, facteurs génétiques)** peuvent contribuer à la progression plus rapide vers des formes plus sévères

Un patient adulte, présentant une obésité de cause rare à début précoce doit donc être considéré comme à risque, ce d'autant qu'il existe des altérations du bilan métabolique.

4.8.2 Evaluation et prise en charge

Chez tous les patients

- **Echographie hépatique à la recherche d'une stéatose**
- **Bilan hépatique avec ALAT, ASAT, GGT** (rechercher une cytolysse ≥ 1.5 et < 5 N à prédominance d'ALAT) et dosage de la ferritine (rechercher une **hyperferritinémie** dans un contexte d'un ou plusieurs facteurs de risque métabolique dont l'obésité ou le DT2)

Le diagnostic de la NAFLD est un diagnostic d'élimination et nécessite d'éliminer les causes de maladie chronique du foie (hépatite B, C, alcool, etc) et/ou une iatrogenie médicamenteuse.

En raison de la corrélation entre atteinte hépatique et pronostic à moyen et long terme chez les adultes, **il est actuellement recommandé d'évaluer la sévérité de la fibrose par des tests sanguins simples prenant en compte des critères cliniques et biologiques** (<https://naflscore.com/> ou <https://www.cregg.org/commissions/hepatologie/calculateur-score-fibrosis-4-fib-4/>). **Chez l'enfant**, ces scores ne sont pas utilisables en raison des différences histologiques et probablement de facteurs physiopathologiques différents de ceux observés chez l'adulte.

Si les examens réalisés en première intention suggèrent la présence d'une fibrose hépatique, un avis auprès d'un hépatologue est recommandé.

4.9 Troubles endocriniens

4.9.1 Description

Le **SPW** est associé à de multiples déficits endocriniens (déficit gonadotrope central et/ou périphérique, somatotrope, thyroïdienne, plus rarement corticotrope) (cf PNDS spécifique). L'adrenararchie précoce est aussi retrouvée fréquemment, et plus rarement des pubertés précoces. Une hyperghrelinémie est présente dès les premiers mois de vie ainsi que des taux élevés d'ocytocine circulante. Il existe une sensibilité meilleure à l'insuline par rapport à des personnes sans PWS au même niveau d'IMC. Une insulino-pénie a aussi été mise en évidence avec un rapport proinsuline/insuline élevé.

D'autres syndromes sont aussi associés à des déficits endocriniens qu'il faudra dépister systématiquement afin de proposer une substitution hormonale adaptée :

- **Déficit** (central ou périphérique) **en hormones thyroïdiennes** dans le **syndrome d'Alström**, le **BBS** ou la **PHP** (tableau de résistance hormonale).
- **Insuffisance corticotrope** décrite rarement dans le **syndrome d'Alström**.
- **Déficit** (central ou périphérique) **en stéroïdes sexuels** parfois présent dans le **syndrome d'Alström**, le **BBS** la **PHP** (tableau de résistance hormonale), ou le **syndrome de l'X Fragile**.
- Une petite taille est fréquente et peut être associée à un **déficit somatotrope**, qu'il convient de rechercher systématiquement.

Les **variants de la voie des mélanocortines** à transmission autosomique récessive sont fréquemment associés à des déficits endocriniens (gonadotrope, thyroïdienne, corticotrope, somatotrope, diabète insipide) (Annexe 2).

Dans le **syndrome de ROHHAD**, les atteintes endocriniennes hypophysaires sont aussi multiples (hypothyroïdie centrale, hyperprolactinémie, déficit corticotrope, déficit en GH ...)

4.9.2 Evaluation et prise en charge

Déficit thyroïdienne ou hypothyroïdie périphérique	
<i>Évaluation</i>	T4L, TSH. <i>Origine centrale si TSH basse ou normale associée à T4L diminuée/Origine thyroïdienne si TSH augmentée associée à T4L diminuée ou normale</i>
<i>Prise en charge</i>	Traitement substitutif par Levothyroxine <i>Objectif : atteindre une T4L dans la moitié supérieure de la norme pour une origine centrale, TSH normale pour une origine périphérique</i>
Déficit corticotrope	
<i>Évaluation</i>	- Cortisol et ACTH à 8h (<i>cortisol abaissé avec ACTH normale ou basse</i>) - Test de stimulation si besoin (Synacthène, etc ...)
<i>Prise en charge</i>	- Traitement substitutif par hydrocortisone (éviter le surdosage) - Education thérapeutique à l'insuffisance corticotrope - Carte d'insuffisance surrénalienne
Diabète insipide	
<i>Évaluation</i>	- Rechercher un syndrome polyuro-polydipsique avec diurèse > 30-40 ml/kg - Osmolarité urinaire (<i>basse si < 250-300 mOsm/kg d'H2O</i>)
<i>Prise en charge</i>	- Traitement substitutif par desmopressine - Education thérapeutique sur les symptômes d'hyponatrémie et adaptation des doses
Puberté	
<i>Évaluation</i>	<u>Garçon</u> - Augmentation de la taille des testicules, - Testostérone, LH, FSH <u>Fille</u> - Développement mammaire, - Estradiol, LH, FSH et échographie pelvienne
<i>Prise en charge</i>	- Avis spécialisé en endocrinologie pédiatrique pour discuter un traitement par analogue de la GnRH d'action prolongée en cas de puberté précoce

	Enfant/adolescent	Adulte
Déficit somatotrope		
<i>Évaluation</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Croissance staturale - IGF1 et test de stimulation de la GH si réalisable Dans le CP, le déficit peut être sous-estimé (croissance maintenue en lien avec l'hyperinsulinisme ou la sécrétion d'oestrogènes par le tissu adipeux).	<ul style="list-style-type: none"> - Petite taille/taille cible en l'absence de traitement dans l'enfance, micropénis - IGF1 et test de stimulation de la GH si réalisable
<i>Prise en charge</i>	Traitement par GH Dans le CP, la GH n'augmente pas le risque de récurrence mais les doses nécessaires sont souvent plus basses que dans les déficits non tumoraux.	Reprise ou initiation d'un traitement par GH en fonction des bénéfices attendus
Déficit gonadotrope		
<i>Évaluation</i>	<p><u>Garçon</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Micropénis et/ou ectopie testiculaire uni ou bilatérale à la naissance, stade de Tanner, volume testiculaire - Testostérone et FSH, LH pendant la minipuberté et en cas de retard pubertaire - Inhibine B (diminuée en cas d'atteinte de la fonction sertolienne) <p><u>Fille</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Caractères sexuels secondaires avec stade de Tanner, évaluation clinique de l'imprégnation hormonale - Estradiol et FSH, LH pendant la minipuberté et en cas de retard pubertaire 	<p><u>Homme</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Palpation testiculaire (volume, masse), caractères sexuels secondaires, pilosité, (fréquence des rasages, ...) - Testostérone totale ± SHBG, prolactine, LH, FSH - Inhibine B pour évaluer la fonction Sertolienne - Échographie testiculaire si ATCD d'ectopie testiculaire ou masse palpée <p><u>Femme</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluation clinique de l'imprégnation hormonale - Estradiol, et FSH, LH, prolactine - AMH (réserve ovarienne) - Échographie pelvienne (cf paragraphe 4.11)
<i>Prise en charge</i>	<p><u>Garçon</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les premiers mois de vie, gonadotrophines chorioniques à discuter - Hormonothérapie substitutive par testostérone ou gonadotrophines dans le cadre d'une prise en charge spécialisée en endocrinologie <p><u>Fille</u></p> Hormonothérapie substitutive ou d'induction pubertaire (oestrogènes puis progestatifs)	<p><u>Homme</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hormonothérapie substitutive par testostérone avec adaptation des doses selon la tolérance clinique, l'existence des troubles psychiatriques, la densité minérale osseuse et les taux résiduels - Dosage des PSA à partir de 50 ans - Gonadotrophines si souhait d'une stimulation de la spermatogénèse <p><u>Femme</u></p> Hormonothérapie substitutive (oestroprogestatifs)

En cas d'atteintes endocriniennes hypophysaires multiples faisant suspecter une cause hypothalamique (hypothyroïdie centrale, hyperprolactinémie, déficit corticotrope, déficit en GH ...), **la réalisation d'une IRM hypothalamo-hypophysaire est nécessaire.** En l'absence de lésion hypothalamique, le diagnostic de ROHHAD doit être évoqué.

4.10 Troubles gynécologiques

4.10.1 Description

Spécificités Obésité	Spécificités selon le(s) syndrome(s) avec/sans TND
Puberté	
	Puberté précoce : certains SPW Si hypogonadisme hypogonadotrope : absence de puberté ou puberté retardée en cas d'anomalies hypothalamiques (SPW, BBS, variant homozygote de <i>LEP</i> ou <i>LEPR</i>)
Troubles des cycles	
Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : 10 à 30% des femmes obèses. Traitement symptomatique selon la profondeur de la spanioménorrhée et l'intensité de l'hyperandrogénie clinique	
	Si hypogonadisme hypogonadotrope Discuter un traitement hormonal substitutif (THS) selon les résultats de l'ostéodensitométrie et l'imprégnation oestrogénique existante (insuffisance gonadotrope partielle). Il pourra être séquentiel avec hémorragies de privation, ou combiné (aménorrhée). Vérifier que les apports vitamino-calciques sont à l'objectif
Contraception	
Jeunes filles obèses moins sujettes à prendre une contraception efficace. IMC ≥ 30 kg/m ² : absence de contre-indication aux méthodes contraceptives quelles qu'elles soient (recommandation HAS). L'obésité est associée à une augmentation X3 du risque thromboembolique veineux ; les femmes obèses sous COP ont un risque X 24 par rapport à des femmes minces non utilisatrices.	Les obésités rares étant souvent sévères à l'âge adulte, l'initiation d'une COP sera donc à discuter au cas par cas. On peut utiliser un oestroprogestatif en discontinu (schéma avec hémorragies de privation) ou en continu, ou un microprogestatif. Chez les femmes en situation de DI, la gestion des règles peut parfois être problématique. Instaurer une contraception hormonale peut permettre d'obtenir l'aménorrhée ou de diminuer le flux menstruel afin d'améliorer les conditions d'hygiène et le confort des patientes peu autonomes et de leur entourage.
Fertilité	
Altération corrélée à l'IMC (impact négatif sur la réserve ovarienne avec baisse de l'AMH).	
	Si hypogonadisme hypogonadotrope : AMH, comptage des follicules antraux et volume ovarien abaissés, du fait de l'absence de stimulation de l'axe gonadotrope.
Accès à la Procréation médicale Assistée (PMA) diminué car les chances de grossesses sont diminuées, proportionnellement à l'IMC (stimulation ovarienne plus difficile, risques thrombo-emboliques augmentés, ponction ovocytaire plus risquée). En France, la majorité des centres de PMA limitent l'accès aux patientes avec un IMC < 35 kg/m ²	
	Si hypogonadisme hypogonadotrope : stimulation ovarienne parfois nécessaire, en utilisant les gonadotrophines ou un traitement par pompe à GnRH. Projet de grossesse devant être encadré par une équipe pluridisciplinaire (généticien, obstétriciens, nutritionnistes, médecins de la reproduction), auprès de centres de référence connaissant bien les problématiques liées à ces obésités rares. Une prise en charge personnalisée, adaptée à chaque patiente, à sa pathologie et à ses comorbidités devra être discutée pour pouvoir proposer un projet présentant la meilleure balance bénéfice-risque.

4.10.2 Suivi

Spécificités Obésité	Spécificités selon le(s) syndrome(s) avec/sans TND
Conditions du suivi	
Difficulté d'accès aux soins d'origine multifactorielle : image dégradée de soi, peur du regard du soignant ; table d'examen et matériel souvent inadaptés	DI et/ou troubles comportementaux = obstacle supplémentaire pour l'accès aux soins à prendre en compte
Les femmes avec obésités de causes rares avec ou sans DI ont besoin d'avoir un suivi gynécologique régulier dont la fréquence est identique à celle de la population générale.	
Infections vaginales	
- Risque augmenté. En cas de suspicion, réaliser un prélèvement vaginal avec examen cyto bactériologique standard. - Risque d'infection sexuellement transmissible (IST), notamment pour la chlamydia probablement moindre (moins de partenaires sexuels). Un dépistage systématique est recommandé chez les femmes entre 15 et 25 ans, à renouveler quelque soit l'âge si nouveau partenaire ou conduite à risque (recommandations HAS).	
Risques de cancer gynécologique	
Dépistage du cancer du col de l'utérus. Idem à la population générale.	
Cancer du sein : risque augmenté de 58% en cas d'obésité grade 2-3, associé à des facteurs de mauvais pronostic et à une mortalité majorée de 10%. Dépistage idem à la population générale avec mammographie tous les 2 ans entre 50 à 74 ans, en l'absence d'antécédent personnel ou familial	
Cancer de l'endomètre : risque proportionnel à l'IMC, multiplié par 2 si l'IMC est entre 30-35 kg/m ² et par 6 s'il est ≥ 35 kg/m ² . Les métrorragies en pré- ou post- ménopause doivent faire l'objet d'une vigilance accrue, et justifient la réalisation d'une imagerie pelvienne, plus ou moins hystérocopie diagnostique en fonction du résultat.	

4.11 Grossesse

4.11.1 Description

La **survenue d'une grossesse chez une femme atteinte d'obésité de cause rare est peu décrite**. Des cas sont rapportés dans quelques syndromes (SPW, ostéodystrophie d'Albright, Alström, BBS) et chez une patiente avec un variant homozygote de *LEPR*. Les données publiées spécifiquement sur la prise en charge des grossesses des femmes ayant une obésité de cause rare sont inexistantes.

Nous nous basons donc sur les éléments importants de la prise en charge des grossesses chez des femmes ayant une obésité sévère et/ou une DI et sur d'éventuelles conséquences spécifiques de chaque syndrome dans le contexte de la grossesse (marqués d'un astérisque *). Ces éléments sont les suivants :

- **Evaluation de la capacité de la patiente à comprendre les enjeux d'une grossesse** en cas de TND, par exemple lors d'une Consultation d'Information de Conseil et d'Orientation (CICO).
- **Evaluation des risques de la grossesse en raison de l'obésité maternelle (niveau de l'IMC pré-conceptionnel) et de la prise de poids pendant la grossesse.**
 - Risques maternels : HTA gravidique, pré-éclampsie et ses complications, diabète gestationnel insulionréquérant, infections urinaires, complications thrombo-emboliques
 - Risques fœtaux et néonataux : fausses couches spontanées précoces, mortalité fœtale *in utero* et périnatale, macrosomie et petit poids pour l'âge gestationnel, prématurité, transfert en néonatalogie, malformations, accouchements traumatiques avec dystocie des épaules, fractures osseuses et/ou asphyxie périnatale.
 - Risques obstétricaux : césarienne, hémorragie du postpartum

La **DI semble associée à une augmentation du taux de césarienne, et d'HTA gravidique**. Les naissances prématurées, un faible poids à la naissance et les besoins d'un encadrement néonatal spécialisé sont aussi plus fréquents.

4.11.2 Evaluation et prise en charge

La grossesse représente un temps très court de la vie d'une patiente atteinte d'obésité de cause rare mais est une période très médicalisée de la vie d'une femme, avec un suivi rapproché. Les spécialistes de la grossesse, non spécialistes de ces situations médicales, doivent se mettre en lien avec un interlocuteur médical connaissant bien l'obésité sévère et le syndrome. **La communication doit tenir compte du niveau de compréhension tout en restant vigilant sur les attitudes dé-responsabilisantes.** Les durées des consultations doivent être suffisantes. Compte tenu des complications possibles, la maternité dans laquelle la patiente est prise en charge devrait être au moins de niveau 2, compétente et équipée pour prendre en charge ce profil de patiente.

Grossesse habituelle	Spécificités Obésité	Spécificités selon le(s) syndrome(s) avec/sans TND
Consultation pré-conceptionnelle		
-Prescrire acide folique, s'assurer que les vaccinations sont à jour et réaliser les sérologies virales usuelles		
	Informer la patiente sur les risques de la grossesse	
	Dépister ou ré-évaluer les comorbidités maternelles et leur traitement : DT2 avec glycémie veineuse à jeun systématique, HTA avec utilisation d'un brassard adapté, SAOS/SOH, insuffisance veineuse et risque thrombo-embolique, atteinte hépatique	
	<ul style="list-style-type: none"> - Prendre en charge les pathologies maternelles impactant le déroulement de la grossesse : cardiaques (malformations, cardiomyopathie), DT2, hypothyroïdie, insuffisance rénale, épilepsie, malformations du tractus urinaire. - Adapter les traitements chroniques pour des molécules non tératogènes (https://www.lecrat.fr/) et orienter la femme vers le spécialiste d'organe. 	
	Conseil génétique sur le risque de transmission	
Pendant la grossesse		
S'assurer des différents points mentionnés dans la section « pré-conceptionnel » si la patiente consulte pour la première fois alors qu'elle est déjà enceinte.		
Supplémentations préconisées selon les recommandations habituelles		
	S'assurer que la maternité dispose de l'équipement et de l'entraînement adéquats	
	Encadrer la prise de poids : peser la patiente à chaque consultation mensuelle avec des objectifs de prise de poids totale en fonction de l'IMC pré-conceptionnel (<i>HAS 2011</i>).	
	Prise en charge en activité physique : ne diffère pas des recommandations HAS dans l'obésité commune.	
	Dépistage du diabète gestationnel systématique <ul style="list-style-type: none"> * Précoce en début de grossesse par une glycémie à jeun * Entre 24 et 28 SA par une hyperglycémie provoquée avec 75 g de glucose par voie orale si le dépistage précoce est négatif 	
	Prescription d'anti-aggrégant plaquettaire à discuter	
	Surveillance échographique <ul style="list-style-type: none"> * Echographie de datation en cas de cycles irréguliers * Prévoir suffisamment de temps pour les échographies obstétricales avec si possible un référent compte tenu des difficultés techniques potentielles (moindre échogénicité des femmes obèses) 	
	Prise en charge spécialisée des TCA	
	Le suivi doit être assuré par un obstétricien.e avec des temps de consultation adaptés tenant compte des éventuelles difficultés de compréhension	

Grossesse habituelle	Spécificités Obésité	Spécificités selon le(s) syndrome(s) avec/sans TND
Accouchement		
	S'assurer de la possibilité de participer activement aux cours de préparation à l'accouchement et envisager des modalités de préparation individualisée et adaptée si besoin Bilan anesthésique : évaluer les difficultés prévisibles d'intubation oro-trachéale (anomalies morphologiques oro-faciales ou laryngées) et de péridurale (anomalie rachidienne comme une scoliose), évaluer l'accès veineux et perfuser tôt lors du début du travail	
	Si l'indication d' accouchement par césarienne n'est pas systématique , il est fréquent de proposer un déclenchement avant la fin de la grossesse , soit pour une comorbidité, soit pour éviter les complications de fin de grossesse (risque augmenté en situation d'obésité)	
	Prévention du risque thromboembolique	
	Evaluer et anticiper la nécessité d'une surveillance particulière Ex : scope cardiaque (cardiopathie préexistante), calcémie (PHP).	
Post-partum		
	Anticiper les difficultés du post partum . Ex : troubles sensoriels (cécité, surdité), difficultés physiques fonctionnelles, dextérité	
	Mettre en place un encadrement socio-éducatif à long terme pour les parents et les enfants, (à démarrer idéalement pendant la grossesse)	
	S'assurer du soutien de l'entourage	
	Allaitement : recommandé pour les mères présentant un excès de poids (<i>HAS 2011</i>).	
	Contraception (cf paragraphe 4.11)	

4.12 Troubles du sommeil et pneumologiques

4.12.1 Description

L'obésité elle-même est à l'éveil une charge respiratoire importante associée à une réduction des volumes pulmonaires (VRE et CRF), dont l'intensité est corrélée au poids. Cette charge devient plus importante pendant le sommeil pouvant aboutir à un **collapsus répété des voies aériennes supérieures**, constituant la base physiopathologique du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), et à une ventilation insuffisante par rapport à la production de CO₂ ce qui définit l'**hypoventilation**.

Certaines obésités de causes rares sont associées à une hypertrophie des amygdales, une dysmorphie faciale (micrognathie) et des sécrétions trop visqueuses (SPW). Elles peuvent favoriser la survenue d'un SAOS. Une hypotonie musculaire intéressant entre autres les muscles respiratoires ou des déformations de la paroi thoracique (cyphose, scoliose) peuvent participer aussi à la fragilisation du système respiratoire. Le sommeil met en jeu différents circuits neuronaux notamment au niveau du tronc cérébral, mais aussi de l'hypothalamus. Celui-ci joue un rôle important sur l'éveil via l'hypothalamus latéral (hypocrétine) et l'hypothalamus postérieur (histamine). Son atteinte peut donc être à l'origine de troubles hypersomniaques comme chez des patients atteints de SPW ou de CP. Les profils électrophysiologiques sont multiples. Certains patients présentent des caractéristiques proches de la narcolepsie avec des troubles de la régulation du sommeil paradoxal et des endormissements rapides et multiples associés à une somnolence objective sur les tests itératifs de latence d'endormissement (TILE). D'autres n'ont à l'inverse qu'une somnolence et/ou un allongement du temps de sommeil sur 24H sans endormissement pathologique en sommeil paradoxal.

Par ailleurs, ces réseaux régulant l'éveil, l'initiation et les changements de stade de sommeil sont étroitement liés à d'autres neurones modulant la respiration. A l'éveil la ventilation est assurée grâce à une double commande centrale, automatique et volontaire, et aux effecteurs (muscles respiratoires thoraco-abdominaux et muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures). Pendant le sommeil, le système est à

commande unique automatique avec une diminution des réponses ventilatoires à l'hypoxie et à l'hypercapnie, des activités musculaires, une augmentation des résistances des voies aériennes et une modification du volume courant. **Ainsi, le sommeil est une situation à risque de voir des évènements respiratoires durant le sommeil en particulier chez la personne obèse.**

L'hypothalamus est également impliqué dans le maintien de la ventilation basale, la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie, lors de l'exercice, en état d'éveil et en état de sommeil. Son dysfonctionnement peut donc s'associer à une respiration anormale et une hypoventilation qui, pour les raisons vues ci-dessus, vont débiter au cours du sommeil.

En résumé : en plus des conséquences directes de l'obésité sur la respiration, il existe des atteintes spécifiques liées au dysfonctionnement hypothalamique sur le plan respiratoire mais aussi sur la qualité de l'éveil et du rythme du sommeil qu'il est donc nécessaire de diagnostiquer et de traiter par des équipes spécialisées en lien avec les CRMR et CC.

4.12.2 Atteintes cliniques

► Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

Diagnostiqué sur des critères cliniques et l'augmentation du nombre d'apnées/hypopnées par heure (IAH) détectée par une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie.

► L'hypoventilation nocturne

Est reconnue comme une phase précoce du syndrome d'obésité/hypoventilation (SOH), lui-même défini par une hypercapnie ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mm Hg) persistant la journée à l'état d'éveil, chez un sujet obèse ($\text{IMC} \geq 30$ kg/m^2), en l'absence d'autres causes pneumologiques, neurologiques ou mécaniques expliquant l'hypercapnie. Le SOH est associé à une surmortalité d'où la nécessité de l'identifier précocement afin de débiter une prise en charge spécifique chez les patients à risque. L'hypoventilation nocturne peut s'associer ou non à un SAOS.

La vigilance sera accrue dans le cadre d'un syndrome ROHHAD au cours duquel l'installation d'une hypoventilation peut être brutale avec risque de mort subite.

► Les troubles hypersomniaques

Les symptômes sont :

- Une **somnolence** définie par une **envie anormale de dormir à des moments non appropriés** en journée. Elle est jugée excessive quand elle survient quotidiennement (voire pluriquotidienne), le plus souvent en situation passive mais aussi en situation active quand elle est très sévère.

- Une **hypersomnie** définie par un **allongement du temps de sommeil sur 24h** avec un sommeil de nuit de quantité normale ou augmentée associé ou non à la nécessité de siestes dans la journée. Certains patients ne perçoivent pas ces symptômes ou en sous-estiment l'impact au quotidien.

Il est donc important d'avoir le point de vue des proches et aidants. Ces troubles hypersomniaques sont notamment décrits dans le CP et le SPW.

► Les troubles du rythme circadien

La rythmicité veille/sommeil est commandée automatiquement par une **horloge biologique interne située au niveau des noyaux supra chiasmatiques de l'hypothalamus**. La mélatonine sécrétée par la glande pinéale permet de recalibrer le cycle chaque jour sous l'influence de ces noyaux supra chiasmatiques mais aussi en fonction du principal synchronisateur externe : la lumière. Ces troubles du rythme circadien sont associés soit à une absence ou une diminution de sécrétion de la mélatonine soit parfois à un retard ou une avance de sécrétion.

Cliniquement, ils se manifestent soit par un retard de phase (endormissement trop tardif) voire une inversion du rythme nyctéméral ou une avance de phase (endormissement trop précoce).

Il a été mis en évidence chez des patients atteints d'un CP une baisse de la mélatonine en relation avec la somnolence. Dans le syndrome de Smith Magenis, ces troubles du rythme sont liés à une inversion de la sécrétion de mélatonine perturbant le cycle nyctéméral et entraînant une agitation nocturne et diurne.

► **Les troubles du sommeil dans le cadre de troubles de l'humeur et/ou anxiété.**

Lors d'un syndrome dépressif, des troubles du sommeil à type d'insomnie avec notamment des réveils précoces sont possibles. Dans certains cas, un allongement du temps de sommeil ou une augmentation de la somnolence peuvent être rapportés. L'anxiété peut aussi générer des troubles de l'endormissement.

4.12.3 Evaluation

La mise en évidence des troubles du sommeil repose à la fois sur :

- L'**interrogatoire sommeil** à la recherche de symptômes évocateurs
- Un **enregistrement du sommeil long de type bilan de 48h (cf infra)**.

La perception des patients est parfois erronée et nécessite une **mise en évidence objective**. Les explorations se font de manière privilégiée au **sein d'un centre du sommeil avec une équipe pluridisciplinaire associant l'expertise d'un neurologue, d'un pneumologue et d'un psychiatre permettant une prise en charge globale des troubles**.

Chez tout patient obèse avec atteinte hypothalamique, doivent être réalisés:

- **Une évaluation pneumologique avec explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) incluant un gaz du sang artériel (GDS)**

- **Un bilan de sommeil de 48 heures incluant :**

* Nuit 1 puis Tests Itératifs de Latence d'Endormissement (TILE) puis nuit 2 et journée continue avec un montage épileptique s'il existe une épilepsie séquellaire d'une chirurgie d'un CP ou dans des syndromes avec épilepsie associée

* Evaluation complète de la respiration incluant une mesure transcutanée du gaz carbonique (PtcCO₂) sur les 2 nuits (recherche une hypoventilation au cours du sommeil)

- **Une étude du rythme :**

* Dosage de la mélatonine et de son profil de sécrétion sur 24 h

* Evaluation de la température corporelle sur 24 heures

* Réalisation d'une actimétrie à discuter en cas de suspicion d'un trouble du rythme

La faisabilité d'un tel bilan doit être évaluée. L'acceptabilité de l'exploration nocturne dans un laboratoire du sommeil est améliorée en permettant la présence d'un aidant.

Chez l'enfant ou si les troubles du comportement empêchent la réalisation d'un bilan de 48h classique, un bilan a minima peut être proposé avec :

- **Polygraphie ventilatoire** qui peut être réalisée à domicile.

- **GDS.**

L'objectif est alors de dépister une **hypoventilation permettant une prévention des complications**.

Pour aller plus loin...

Le bilan 48h consiste en une première nuit d'enregistrement en laboratoire. Cette première nuit est utile pour s'acclimater aux différents capteurs, évaluer la respiration au cours du sommeil (présence d'apnées, hypoxémie, hypoventilation). La recherche de somnolence diurne objective est réalisée à partir des TILE qui consistent en 5 siestes programmées toutes les 2 heures. La recherche d'un allongement du temps de sommeil est réalisée par une deuxième nuit d'enregistrement, cette fois avec un sommeil ad libitum (réveil spontané) associé à deux temps de sieste, un le matin et l'autre l'après-midi. On calcule ensuite le temps de sommeil sur 24 h (somme du temps total de sommeil de la nuit 2 et de la journée complète).

4.12.4 Prise en charge

► Pneumologique

En cas de trouble respiratoire du sommeil mis en évidence la première nuit, la **mise en place d'un traitement ventilatoire de type pression positive continue (PPC) en cas de SAOS ou de type ventilation non-invasive (VNI) en cas d'hypoventilation** pourra être envisagée sur la deuxième nuit. S'il existe une somnolence objective sur les TILE ou un allongement du temps de sommeil associés au trouble respiratoire, le sommeil devra être réévalué dans un deuxième temps, une fois le traitement ventilatoire nocturne réglé de façon optimale (soit la normalisation de la respiration avec un bon confort du matériel de ventilation sur une période de 1-3 mois). Cette réévaluation sera réalisée par un interrogatoire et un bilan de sommeil sous traitement ventilatoire.

► Neurologique

En cas de troubles hypersomniaques, la prise en charge repose sur une **optimisation de l'hygiène de sommeil c'est à dire un rythme régulier avec un nombre d'heures suffisantes de sommeil**. Tous les facteurs dégradant le sommeil seront limités (tabac, écran le soir...). Les siestes courtes peuvent être utilisées et les siestes longues évitées car elles procurent en général une ivresse de sommeil. Si ces mesures sont insuffisantes et en fonction des bénéfices et des risques attendus, **un traitement stimulant de l'éveil peut être proposé**. Les bénéfices éventuels doivent être évalués par rapport au niveau de gêne quotidienne et à l'enjeu social en lien avec une meilleure vigilance. Un meilleur éveil peut notamment améliorer des troubles cognitifs pré-existants. Les molécules utilisées en pratique courante dans d'autres pathologies de l'éveil comme la narcolepsie de type 1 n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché dans ce type de pathologies. **Elle nécessite donc une prescription au sein d'un centre maladies rares hypersomnies afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'instauration d'une telle molécule**. Les modalités d'initiation et de surveillance, notamment chez ces patients fragiles sur le plan neuropsychologique avec parfois des troubles du comportement et co-morbidités psychiatriques et/ou cardio-vasculaires doivent être maîtrisées.

En cas de troubles du rythme du sommeil, un traitement par mélatonine et/ou luminothérapie peut être proposé. **Dans le cas du syndrome de Smith Magenis où il existe une inversion du rythme nyctéméral, un traitement par bêtabloquant peut être proposé en plus le matin afin de bloquer la sécrétion de la mélatonine**.

Les troubles du sommeil en lien avec un syndrome anxio-dépressif nécessitent une prise en charge adéquate de l'état anxio-dépressif et un suivi par un psychiatre.

4.13 Troubles digestifs

Au cours de l'enfance et à l'âge adulte, **l'obésité elle-même** augmente le risque de troubles digestifs comme le **reflux gastrooesophagien (RGO)**, les complications biliaires mais aussi les pathologies cancéreuses comme développé dans le chapitre 4.18.

Peu de données sont disponibles sur les troubles digestifs spécifiques dans les obésités de causes rares.

4.13.1 Pathologies oeso-gastriques

Les troubles de la motricité oesophagienne à l'origine de dysphagie et de douleurs thoraciques sont fréquents dans l'obésité qu'elle soit de cause rare ou pas avec un OR de 1,22 par comparaison aux populations de poids normal. Le RGO responsable de pyrosis est aussi fréquent avec un risque augmenté d'oesophagite peptique par sur-exposition à l'acidité gastrique. Le risque principal est l'oesophagite peptique puis l'endobrachyoesophage voire l'adénocarcinome de l'oesophage.

En période néonatale, en cas **d'hypotonie sévère observée en cas de TND, un RGO pathologique doit être rapidement évoqué et recherché par une pHmétrie des 24h** notamment en cas de difficultés alimentaires inexplicables et/ou d'inconfort digestif. Un RGO sévère est décrit chez des nouveaux-nés ayant un **syndrome de Schaaf-Yang (variants de MAGEL2)** ainsi qu'une constipation sévère par probable trouble de la motricité digestive. De même dans une série récente de patients ayant un variant de **PHIP**, des manifestations

digestives (RGO, constipation sévère) étaient notées dans plus de la moitié des cas rapportés alors que l'obésité était plus rare.

En cas de SPW, la recherche systématique d'un RGO chez 29 enfants et adultes a mis en évidence l'existence d'un RGO pathologique chez la moitié d'entre eux indépendamment de l'obésité avec une association entre RGO et usure des dents. **A tout âge il existe des troubles dysphagiques dans le SPW** (cf PNDS SPW).

En cas de TND, l'infection chronique à *Helicobacter pylori* peut être difficile à diagnostiquer en raison de la clinique atypique (agitation, inconfort) et de l'impossibilité de réaliser un test respiratoire. Ainsi, dans ces situations le recours à une **fibroscopie oesogastroduodénale sous anesthésie générale** peut se discuter en première intention ou la recherche d'antigène spécifique dans les selles ou d'emblée un traitement d'épreuve mais qui n'est pas validé en particulier chez les enfants.

4.13.2 Pathologies intestinales et coliques

La diarrhée et les troubles fonctionnels intestinaux sont une plainte fréquente chez les patients obèses et en particulier les femmes (risque augmenté de 30% par rapport aux témoins). Les mécanismes impliqués sont multiples (augmentation de la sécrétion des acides biliaires et/ou de la perméabilité intestinale, inflammation locale). Certains traitements comme la metformine peuvent aussi être impliqués. De même, la constipation est aussi souvent décrite mais sans réelle augmentation de sa prévalence chez l'adulte. La dyssynergie anorectale associée dans 50% des cas de constipation concerne les femmes plus particulièrement. Le risque de diverticules coliques et de diverticulite est augmenté en cas d'obésité ainsi que celui de polypes coliques adénomateux à risque de dégénérescence cancéreuse (OR 2,1 pour les IMC les plus élevés).

En cas de déficit en PC1 par variant homozygote de PCSK1, une diarrhée néonatale sévère nécessitant une nutrition parentérale les premières années de vie est classiquement décrite.

Dans une série d'enfants avec **ostéodytrophie d'Albright**, la **constipation sévère** était constante et source d'inconfort digestif. Il en est de même dans **le SPW avec un risque d'occlusion fonctionnelle** identifié, qu'il convient de prévenir dans les situations à risque (psychotropes, analgésie, hospitalisation etc..). Un traitement par laxatifs est recommandé en prévention en fonction des troubles et de la prise éventuelle de traitements psychotropes.

4.13.3 Pathologies biliopancréatiques

L'obésité est associée à un risque augmenté de pancréatite aigue sévère et de complications locales ou systémiques. **En cas d'obésité de cause rare avec épilepsie, certains traitements comme l'acide valproïque sont associés à un risque augmenté de pancréatite aigue médicamenteuse.** De même, une hypertriglycéridémie > 10 g/l est associée à un risque augmenté de pancréatite aigue indépendamment de l'obésité. **Les calculs vésiculaires** sont plus fréquents avec une incidence augmentée de lithiase et de cholecystite dans cette population. Il convient donc d'être vigilants en cas de douleurs abdominales et/ou bilan biologique anormal (GGT notamment).

Le diagnostic et l'évaluation des manifestations digestives sont parfois difficiles dans le contexte des obésités de causes rares du fait de la DI et/ou des troubles du comportement et/ou parfois d'un seuil de tolérance élevé à la douleur. La symptomatologie classique de RGO comme un pyrosis ou des douleurs abdominales (colique hépatique, cholecystite, voire pancréatite) peut passer inaperçue chez ces patients.

L'interrogatoire de la personne et de son entourage, la recherche de signes indirects (anomalies dentaires, anémie par carence martiale, etc), **la recherche de modifications comportementales récentes** y compris sur le plan alimentaire (agitation, recrudescence des troubles du comportement, manque d'appétit inhabituel), ou la recherche d'une **perte de poids inexplicée** doivent être systématiques.

Ils seront complétés si **besoin par un bilan biologique (ASAT, ALAT, GGT, lipasémie) et échographie abdominale et/ou scanner abdominal** en cas de suspicion de problème vésiculaire et/ou pancréatique.

Le dépistage des troubles digestifs peu spécifiques mais fréquents dans les obésités de causes rares doit être systématique à chaque consultation. Une **évaluation par un gastroentérologue sera alors envisagée en fonction de la situation clinique** afin d'indiquer d'éventuelles explorations digestives.

4.14 Troubles rénaux

4.14.1 Description

La prévalence et l'incidence de la maladie rénale chronique sont augmentées en cas d'obésité, qui est également associée à un déclin plus rapide de la fonction rénale.

La glomérulopathie d'obésité est une complication rénale des obésités sévères dont les mécanismes sont multiples :

- Hyperfiltration glomérulaire (définie par un débit de filtration glomérulaire DFG > 120 ml/min)
- Activation du système rénine angiotensine (SRA)
- Inflammation chronique
- Elevation de la leptine et de différents médiateurs lipidiques.

Elle peut **coexister avec des lésions de glomérulosclérose diabétique en cas de DT2 associé ou avec des lésions de néphroangiosclérose en cas d'HTA ancienne et/ou mal équilibrée.**

La **protéinurie est de niveau variable** et s'associe à une **dégradation lente de la fonction rénale.**

Chez les enfants et les adolescents obèses, les mécanismes responsables de l'atteinte glomérulaire sont présents depuis moins longtemps et l'incidence des comorbidités comme l'artériosclérose et/ou le DT2 et/ou l'HTA est rare. Dans la majorité des cas, la protéinurie est négative. Néanmoins, au fur et à mesure des années, son incidence augmente justifiant **un dépistage annuel de la protéinurie (+/- microalbuminurie) et de la créatininurie comme chez l'adulte.**

Le **risque de lithiase urinaire est majoré chez les sujets obèses, en particulier la formation de calculs d'acide urique** favorisée par l'insulinorésistance et une diminution du pH urinaire.

Une **atteinte rénale spécifique** peut s'observer dans le cas des **ciliopathies** comme les **syndromes d'Alstrom ou de Bardet-Biedl** (cf *PNDS spécifiques*). Sur le plan rénal, **des anomalies morphologiques à type de kystes rénaux ou une hyperéchogénicité peuvent s'observer, ainsi que des troubles de concentration des urines** (nycturie avec osmolarité urinaire basse) qui précèdent souvent l'apparition d'une **insuffisance rénale.**

4.14.2 Bilan et indication de suivi spécialisé

On réalisera une fois par an

- **Créatinine plasmatique avec évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG)**
- **Protéinurie ou albuminurie et créatinine urinaire sur échantillon pour calcul du ratio A/C.**

Ni la mesure de la clairance de la créatinine (basée sur recueil urinaire des 24h) ni les formules récentes d'estimation du DFG (MDRD et CKD-EPI) **n'ont été validées dans le contexte d'obésité sévère.** Il est suggéré de désindexer l'estimation de DFG (habituellement donné pour une surface corporelle usuelle de 1,73 m²) en multipliant le DFG par la surface calculée.

En cas d'albuminurie ou de DFG altéré, le bilan comprendra:

- **Echographie rénale**
- **Hématurie, leucocyturie, cytologie urinaire quantitative**
- **Na+, K+, chlore, bicarbonates, 25-OH-vitamine D**

Une **consultation néphrologique spécialisée est indiquée dans les situations suivantes :**

- **Insuffisance rénale chronique au diagnostic (DFG < 60 ml/min)**
- **Déclin rapide de la fonction rénale (↓DFG > 5 ml/min/an)**
- **Protéinurie significative (protéinurie P/C > 100 mg/mmol ou albuminurie A/C > 70 mg/mmol)**
- **Protéinurie non contrôlée sous dose maximale tolérée de bloqueur du SRA (P/C > 50 mg/mmol ou A/C > 30 mg/mmol)**

-Pression artérielle non contrôlée
-Protéinurie/albuminurie associée à une hématurie
-Lésions morphologiques rénales en imagerie (kystes, hyperéchogénicité corticale)
La réalisation d'une biopsie rénale est peu réalisée car rendue difficile du fait de l'épaisseur du pannicule adipeux. Elle peut nécessiter une ponction scanno-guidée ou par voie transveineuse.

4.14.3 Prise en charge thérapeutique

En complément de la prise en charge de l'obésité, le traitement de première intention d'une glomérulopathie est un **bloqueur du SRA (inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine ARA II) à doses progressives en ciblant une pression artérielle < 130/80 mmHg et une protéinurie P/C < 50 mg/mmol** (ou albuminurie A/C < 30 mg/mmol). En cas de survenue d'une hyperkaliémie (plus fréquente dans cette population, en particulier en cas de DT2 associé), un **diurétique thiazidique** pourra être associé de même que la correction d'une acidose métabolique, si présente. Si l'albuminurie reste non contrôlée avec coexistence d'un DT2, **l'ajout d'un inhibiteur SGLT2** pourra se discuter **en consultation spécialisée**.

4.15 Troubles cardiaques

4.15.1 Description

Un **IMC élevé pendant la puberté peut entraîner une augmentation de la prévalence du DT2, de l'HTA (en particulier systolique) et des dyslipidémies (augmentation des triglycérides et diminution du HDL cholestérol)**. Les facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) doivent être réévalués à **chaque consultation**. **La dysfonction endothéliale et la rigidité artérielle augmentent avec l'âge mais aussi avec la masse grasse. L'inflammation systémique** retrouvée dans l'obésité favorise également le développement de l'athérosclérose d'autant plus précocement que d'autres FDRCV y sont associés. Dès l'enfance, les patients souffrant d'obésité peuvent déjà présenter une **diminution de la compliance artérielle**. Ces modifications vasculaires peuvent même contraindre le muscle cardiaque en augmentant sa post charge. Une masse grasse élevée **va activer le SRA et le système sympathique ce qui va entraîner une augmentation du volume intra vasculaire et donc de la précharge ventriculaire**. Ces modifications de charge peuvent entraîner un **remodelage cardiaque menant à une hypertrophie myocardique, voire à une insuffisance cardiaque**. Enfin, l'obésité induit un **état d'hypercoagulabilité** qui expose les patients au développement d'événements thromboemboliques.

La **prise en charge cardiologique des patients adultes ayant une obésité de cause rare d'origine syndromique est fondamentale** du fait de la nécessité de surveiller des **anomalies cardiaques congénitales** dépistées dans l'enfance, éventuellement opérées voire des cardiomyopathies (Annexe 10) et de **dépister les complications cardiovasculaires** liées à l'obésité.

Il est à noter que la DI souvent associée aux obésités de causes rares peut rendre difficile une stratégie de prévention primaire.

4.15.2 Evaluation et prise en charge

L'évaluation et la prise en charge reposent sur

- Un examen clinique attentif à la recherche de **symptômes (angor, dyspnée, palpitations)**, la **mesure de la pression artérielle, et le dépistage des autres FDRCV dont le DT2**.
- Chez le patient asymptomatique, la réalisation au minimum d'un ECG et d'une échographie cardiaque transthoracique.

Ces examens seront répétés tous les 3-5 ans en général ou plus tôt en cas de symptômes ou de cardiopathie sous-jacente.

La prise en charge du patient **symptomatique** doit rester conforme aux recommandations officielles qu'il s'agisse de celles liées aux **cardiopathies congénitales ou de celles liées à l'HTA ou à l'athérosclérose**.

L'utilisation du Brain Natriuretic peptide (BNP) ou du NT-proBNP (fragment du précurseur du BNP) doit tenir compte du fait que le dosage est inversement proportionnel à l'IMC.

4.1 Troubles veineux et lymphatiques

L'obésité est un facteur de **risque indépendant de l'insuffisance veineuse et de la maladie thrombo-embolique**. L'augmentation du volume et de la pression abdominale, du diamètre des veines et de la pression exercée sur les parois associée à un état d'hypercoagulabilité (augmentation du facteur tissulaire, VII, VIII...), en sont les principaux éléments physiopathologiques.
Il n'y a pas de données sur la fréquence plus importante dans le cas des obésités de causes rares. Néanmoins l'expérience clinique montre que certaines formes avec IMC très élevé et augmentation de l'adiposité sous-cutanée au niveau des membres inférieurs pourraient les favoriser en particulier le lipœdème, notamment à l'âge adulte (SPW, CP, variants homozygotes de la voie des mélanocortines).

4.1.1 Insuffisance veineuse

Elle n'est pas toujours facile à diagnostiquer cliniquement car les varices (veines ≥ 3 mm) ne sont pas visibles compte-tenu du volume du tissu adipeux et les œdèmes plurifactoriels. **Seules les complications de stades tardifs sont facilement diagnostiquées (ulcère de jambe actif ou cicatrisé, hypodermite, lipodermatosclérose, atrophie blanche)**. L'obésité peut aussi majorer les signes fonctionnels (douleurs, lourdeurs, crampes, fatigabilité à l'effort). Les explorations ne sont pas simples car l'écho-doppler veineux peut être difficile du fait d'une échogénicité souvent mauvaise.

La **prise en charge repose sur les compressions élastiques**, pas toujours adaptables, avec un enfilage parfois difficile et une tolérance variable. Les traitements de l'insuffisance veineuse peuvent être pratiqués par voie endoveineuse (sclérothérapie, radiofréquence, laser).

L'obésité est un **facteur de risque de maladie thrombo-embolique veineuse et de développement d'un syndrome post-thrombotique (risque $\times 2$)**. Le diagnostic est fait par un écho-doppler veineux des membres inférieurs avec les mêmes difficultés citées précédemment. Le traitement anticoagulant est adapté à l'activité anti-Xa, en prenant aussi en compte la fonction rénale.

4.1.2 Lipœdème

C'est la cause d'augmentation de volume des membres inférieurs la plus fréquemment associée à l'obésité. Il touche quasi-exclusivement les femmes obèses mais peut aussi survenir avec un IMC normal ou chez l'adolescent.

Cliniquement il s'agit d'une répartition anormale du tissu adipeux des hanches jusqu'au genou voire la cheville **en épargnant le pied et surtout les orteils (signe de Stemmer) (signe clinique le distinguant d'un lymphœdème)**. Il est bilatéral et le pincement de la peau est douloureux (contrairement au lymphœdème). Ce tissu adipeux s'accompagne de **douleurs superficielles** – qui est un élément diagnostique important -, d'ecchymoses spontanées, et d'œdème surajouté après orthostatisme prolongé ou pendant les saisons chaudes.

La demande de prise en charge est très fréquente mais difficile. En effet, ce tissu adipeux réagit peu (voire pas) à la perte de poids avec un risque important de démotivation des femmes atteintes alors qu'une prise de poids peut aggraver le lipœdème. Il est **recommandé** :

- **Le port de compression** souvent mal tolérée en raison des douleurs superficielles, et d'adaptation parfois difficile compte-tenu de la morphologie.
- **La pratique d'activités physiques en particulier aquatiques** (natation, aquabike, aquagym) qui permettent aussi d'avoir une action sur les douleurs superficielles.

Le seul traitement qui permet d'enlever les zones les plus atteintes par le lipœdème est la **liposuction**. Des liposuctions peuvent être réalisées, sous tumescence (avec de grands volumes liquidiens), et le plus souvent à plusieurs reprises. **Dans le cadre des obésités de causes rares, et en particulier avec TND, ce type de chirurgie est à envisager avec précaution notamment quand elle nécessite des gestes itératifs.**

4.1.3 Lymphœdèmes

Les lymphœdèmes primaires, liés à une anomalie constitutionnelle du système lymphatique et les **lymphœdèmes secondaires des membres inférieurs** (essentiellement après traitement de cancers pelviens) peuvent être associés à l'obésité. Les **lymphœdèmes sont alors souvent plus volumineux** en raison d'une composante adipeuse plus importante.

Cliniquement, il **n'épargne pas les pieds** et il existe **le signe de Stemmer qui se recherche en pinçant la face dorsale du deuxième orteil. La peau est épaissie et impossible à plisser.**

La prise en charge est plus difficile en raison du volume et des contraintes techniques (impossibilité de tricottage de très grande taille, plis cutanés, manque de souplesse) avec les **bandages peu élastiques pour réduire le volume et le port de compression élastique pour stabiliser le volume au long cours.**

Les **drainages lymphatiques manuels (DLM)** ont été évalués uniquement pour les lymphœdèmes du membre supérieur après cancer du sein. Ils n'ont pas d'effet sur le volume du lymphœdème mais ils apportent parfois un certain confort, une diminution de la tension cutanée de façon subjective. Ils peuvent avoir un petit effet additif avant les bandages qui sont peu élastiques.

4.1.4 Erysipèle

Le risque d'érysipèle est augmenté en cas d'obésité sévère. Les facteurs de risques sont : les antécédents d'érysipèle, l'augmentation de l'IMC, le lymphœdème, les œdèmes des jambes, l'insuffisance veineuse, les plaies de jambes et toute effraction cutanée (ulcères de jambe et intertrigo notamment). Les obésités de causes rares avec lipo-lymphœdèmes comme le SPW sont particulièrement à risque.

Il est recommandé de

- **Surveiller l'apparition de plaies de jambes et les potentielles portes d'entrées comme les plaies pouvant être favorisées par le grattage ou les fissures sur les pieds (xérose cutanée, mycose inter-orteils).**

- **Etre vigilant à l'hygiène des pieds (espaces interorteils, hyperkératose des talons), parfois difficile en cas d'obésité très sévère et/ou DI. Il peut être utile de mettre en place des aides à la toilette et aux soins d'hygiène ainsi que des séances de pédicure.**

4.2 Cancer

L'obésité en elle-même constitue un facteur de risque avéré de développer certains cancers (seins, colon par exemple). Certaines obésités de causes rares, du fait de l'anomalie génétique peuvent également exposer à un sur-risque de cancer. Cette éventuelle augmentation du risque tumoral n'est pas toujours aisée à reconnaître et quantifier, notamment pour les syndromes les plus rares ou les plus récemment décrits, pour lesquels seuls quelques rapports de cas ont pu être répertoriés (Alström par exemple).

Les études de cohorte de patients atteints des obésités de causes rares les plus fréquentes permettent d'obtenir des données plus probantes. Un certain nombre de syndromes ne sont pas connus pour entraîner un sur-risque de cancer mais l'allongement de l'espérance de vie, liée à l'amélioration de la prise en charge de ces patients, pourrait favoriser l'émergence de certains cancers.

Syndrome	Description des cancers
Aslström	Sur-risque non avéré avec 2 cas de cancer rapportés (thyroïde et ovaire) à un âge relativement élevé (35 et 39 ans).
SPW	Pas de donnée sur le sur-risque de cancer. Sur le plan physiopathologique, rôle connu de l'hyperméthylation de l'ADN dans le développement de certains cancers et gène codant pour la neccdin, situé sur la région 15q11-13 ayant un rôle de gène suppresseur de tumeur. Description de plusieurs cas sporadiques de tumeurs (pulmonaires ou autres) développés à des âges jeunes sans facteur de risque avéré. Des données plus anciennes avaient suspecté l'implication du traitement par la GH dans le sur-risque de leucémie, mais cela a été écarté dans des données plus récentes.
PHP/Albright	Pas de sur-risque décrit dans une cohorte danoise de 60 patients atteints par rapport à une population de référence.
BBS	Risque augmenté de carcinome du rein. Trois cas de carcinome du rein recensés dans une cohorte britannique de 109 patients atteint de BBS (soit un risque multiplié par 17 de développer un carcinome rénal avant l'âge de 55 ans). Ce constat n'a pas été confirmé dans une autre cohorte danoise regroupant 116 patients atteints de BBS et 428 apparentés (96 familles).
X-fragile	Deux études de cohorte retrouvent un risque diminué de développer des cancers, à l'exception des cancers de la sphère orale qui aurait un risque accru d'apparition dans la cohorte finlandaise (ratio d'incidence standardisée de 8,1 (IC à 95% de 1,7 à 24)).
Délétion 22q11.2	Probable risque accru de leucémies, hépatoblastomes, néphroblastomes et neuroblastomes. Etude de cohorte retrouvant une prévalence de cancer de 5,7% dans cette population
Kabuki	Augmentation du risque de cancer suspectée Prévalence des tumeurs = 1,25% (1/80) versus moins de 0,02% dans la population générale japonaise de moins de 20 ans.
Smith-Magenis	Pas de sur-risque de cancer , mais l'haploinsuffisance du gène <i>FLCN</i> en cas de délétion de la région 17p11.2 peut entraîner un syndrome de Birt-Hogg-Dubé (hamartomes cutanés : fibrofolliculomes, trichodiscomes) et occasionner un risque accru de kystes pulmonaires, de tumeurs du rein et de la peau. Surveillance recommandée.
Borjeson-Forssman-Lehmann	Risque accru de certaines formes de leucémie selon des études chez l'animal et <i>in vitro</i> . Mais il n'existe pas encore de données de cohorte probantes.

En pratique il est recommandé une vigilance clinique **en cas de signe clinique nouvellement apparu, et/ou évolutif**, d'autant plus importante :

- s'il existe des difficultés à exprimer les symptômes (TND)
- dans les syndromes décrits ci-dessus du fait du sur-risque
- chez les adultes qui vieillissent

4.3 Situations nécessitant une prise en charge en urgence

Du fait du TND, les difficultés de diagnostic peuvent s'expliquer par :

- Les difficultés à exprimer leurs symptômes en particulier la douleur
- La tolérance élevée à la douleur et l'absence de fièvre même en cas d'infection dans certains syndromes

Les signes d'alerte peuvent donc être comportementaux comme une attitude et des réactions inhabituelles : apathie, retrait, voire agitation, majoration des troubles du comportement.

Les situations d'urgence peuvent être en lien avec la spécificité du syndrome comme les complications digestives dans le SPW (cf PNDS spécifique) mais aussi **avec les complications de l'obésité sévère ou celles liées aux décompensations de troubles ioniques en cas de diabète insipide par exemple.**

4.3.1 Troubles ioniques dans le contexte d'obésité hypothalamique

Les obésités hypothalamiques s'accompagnent très souvent de troubles endocriniens centraux à l'origine de :

- **Troubles ioniques par déséquilibre d'un diabète insipide**, parfois difficile à équilibrer notamment en cas de troubles cognitifs. Donc évoquer à une dysnatrémie devant des signes centraux (vigilance, conscience, nausées, vomissements) avec dosage rapide de la natrémie et avis spécialisé si nécessaire.

- **Troubles ioniques avec notamment hyponatrémie ou hypernatrémie dans le cadre du syndrome de ROHHAD.**

- **Insuffisance corticotrope** avec décompensation surrénalienne dans les situations aiguës de stress (infections, vomissements, diarrhées, etc). Il faut savoir y penser et augmenter les doses d'hydrocortisone orale si nécessaire voire traiter par voie intraveineuse et hospitaliser au moindre doute.

4.3.2 Morbi-mortalité dans un contexte d'urgence et/ou de réanimation

L'obésité sévère s'accompagne d'une **augmentation de la morbi-mortalité en réanimation compte tenu des potentielles dysfonctions d'organes :**

- Respiratoire: SAS, SOH, hypoxémie
- Cardiaque: hypertrophie VG, dysfonction diastolique et/ou systolique avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire, dilatation auriculaire, risque thrombo-embolique
- Hépatique: NAFLD avec potentielle fibrose et risque d'insuffisance hépatique aiguë

La morbimortalité sera d'autant plus importante qu'il existe **une sarcopénie et des altérations métaboliques**: insulino-résistance, hyperglycémie, dyslipidémie, inflammation.

Les difficultés techniques sont également plus importantes (voie d'abord, trachéotomie, modifications de la pharmacocinétique).

Dans le contexte d'urgence et/ou réanimation/hospitalisation prolongée, **l'obésité sévère, quelle qu'en soit la cause, peut s'accompagner de dénutrition.** Il faut :

- Y penser devant **toute situation à risque** (infection, traumatisme, perte de poids rapide etc..)
- Comparer les ingesta et les besoins énergétiques théoriques calculés
- Rechercher des **signes cliniques de carences** (oedèmes déclives, troubles des phanères, fatigue extrême, signes neurologiques et aggravation de signes neuropsychologiques)
- Diagnostiquer **une sarcopénie** (perte de masse musculaire + fonction musculaire ou baisse des performances physiques)
- **Savoir que le bilan biologique habituel est trompeur : l'albuminémie**, qui permet habituellement de déterminer la sévérité de la dénutrition, est difficilement interprétable dans le contexte d'inflammation chronique (obésité sévère).
- En cas de dénutrition avérée, prévenir le **Syndrome de Renutrition Inappropriée (SRI) et rapprocher la surveillance métabolique** (hyperglycémie, hyperlipidémie, rétention hydrosodée et atteinte hépatique).
- **Envisager un support nutritionnel par voie entérale ou parentérale** selon les recommandations en vigueur

4.3.3 Complications cardio-respiratoires

La conduite à tenir en cas de **dyspnée aiguë ou chronique s'aggravant** rapidement chez une personne avec une obésité sévère est de :

- **Ne pas allonger le patient**

- **Suspecter cliniquement une insuffisance cardiaque devant les signes suivants :**

* Dyspnée récente (nocturne, orthopnée)

* Prise de poids inhabituelle et non expliquée

* Oedèmes déclives (à rechercher systématiquement mais difficile à évaluer chez la personne en obésité en raison des atteintes des membres inférieurs). Les oedèmes des lombes sont évocateurs d'insuffisance cardiaque et/ou de dénutrition.

* Tachycardie, arythmie

* Facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, DT2, dyslipidémie) orienterant vers une origine cardiologique (coronarienne par exemple)

- Réaliser un **bilan sanguin avec BNP ou NT-ProBNP, enzymes cardiaques et troponine, un ECG voire une échographie cardiaque**. Attention à l'interprétation du BNP ou du NT-proBNP dont les valeurs sont **inversement proportionnelles à l'IMC** (l'insuffisance cardiaque est infirmée pour des seuils inférieurs à ceux retenus en cas de corpulence normale).

- **Evoquer les diagnostics différentiels d'une dyspnée, qui sont plus fréquents chez le sujet obèse :**

* **Embolie pulmonaire**: rechercher les facteurs favorisants, GDS, +/- angiographie pulmonaire

* **Insuffisance respiratoire aiguë sur SOH** préexistant : rechercher les facteurs favorisants (signes de SAS, prise de sédatifs (neuroleptiques, benzodiazépines, morphiniques), oxygénothérapie, infection pulmonaire (épidémie virale, contexte infectieux, fièvre))

- **Rechercher des signes d'hypercapnie** : céphalées, troubles de conscience, HTA, sueurs et réaliser des GDS à la recherche d'une PaCO₂>45 mmHg

4.3.4 Comportements-problèmes

Dans certaines formes d'obésité de cause rare avec TND, des troubles du comportement, appelés **comportements-problèmes** peuvent apparaître au cours de la vie. Les recommandations de prise en charge sont détaillées dans les PND « *Autisme et troubles envahissants du développement* » enfant et adultes ainsi que les recommandations de bonnes pratiques 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.

Nous résumons ici les grandes lignes :

- Vérifier en première intention **que ce comportement n'est pas le signe d'une douleur**, aiguë ou chronique, notamment en cas de troubles soudains du comportement.

- rechercher systématiquement **une cause somatique** et la traiter le cas échéant (épilepsie partielle par exemple).

- **Proposer une consultation spécialisée en cas de suspicion de trouble psychiatrique associé.**

- **Informé, guider, former et soutenir les parents et les aidants** (les familles, les responsables, etc.) lors de comportements-problèmes.

- Réfléchir **aux circonstances des comportements-problèmes et aux stratégies mises en place** si ces comportements se répètent. Il est important de situer le trouble du comportement dans l'histoire du sujet.

- Après avoir éliminé des troubles somatiques ou psychiatriques associés, **proposer en première intention une intervention qui prenne en compte les facteurs personnels et environnementaux et leur interaction**

- En l'absence de réponse ou de réponse limitée aux interventions précédentes, **envisager, en respectant l'AMM, d'y associer la prescription d'un psychotrope après prise en compte de la balance bénéfices/risques et dans le respect des conditions d'utilisation recommandées. Il faut les utiliser de manière mesurée, surveiller leur tolérance et les effets sur la qualité de vie tout en réévaluant régulièrement leur intérêt. Attention aux possibles effets paradoxaux.**

En cas d'obésité sévère : ne pas utiliser de benzodiazépines ou tout autre médicament dépressif respiratoire, ce d'autant qu'il existe un SAS non appareillé ou une hypoventilation.

4.3.5 En cas d'hospitalisation

Les personnes avec une obésité de cause rare sont toutes susceptibles d'être hospitalisées pour des motifs somatiques et/ou psychiatriques, de façon urgente ou différée (i.e. hospitalisation programmée). Le guide méthodologique de la HAS sur **l'accueil dans les établissements de soins des personnes handicapées** s'appliquent alors : 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

Il convient en plus de changer les représentations concernant les **situations d'obésité sévère souvent stigmatisée et de développer les compétences au sein du service d'hospitalisation.**

Afin d'optimiser le séjour de ces personnes, en particulier en cas de TND:

Avant l'hospitalisation

- Favoriser les séjours programmés en utilisant des documents FALC ou outils de communication adéquats
- Favoriser les hospitalisations de jour en cas de troubles du comportement
- Veiller à l'accessibilité en particulier concernant le gabarit des équipements (fauteuil, lits, brancards, portes, sanitaires, brassard à tension etc...) adaptés aux personnes en obésité sévère
- En cas d'hospitalisation en urgence, préférer une hospitalisation directement dans le service spécialisé/adapté
- Vérifier auprès de l'aidant la nécessité ou pas d'un accompagnement 24h/24h et formaliser sa place durant le séjour (aide à la toilette, aux repas, accompagnement de chaque examen)

Pendant l'hospitalisation

Sur le plan nutritionnel

- Veiller à apporter une alimentation hypocalorique, adaptée aux habitudes du malade
- Lorsqu'il existe des TCA, contrôler l'accès à toute source de nourriture (réfectoire, office, distributeurs automatiques). Veiller à d'éventuels « chapardages » dans d'autres chambres ou dans les offices de réserve. Envisager la réalisation d'un « contrat » avec le patient en cas de doute, afin de vérifier ses propres affaires. Informer le personnel.
- Favoriser une poursuite ou la reprise très rapide de l'activité physique
- Favoriser l'accueil de l'aidant dans le service

Sur le plan médical

- Surveiller la TA et la fréquence cardiaque. Une température normale est possible même en cas d'infection grave (dysfonctionnement hypothalamique perturbant la thermorégulation),
- Palper l'abdomen systématiquement et surveiller la reprise du transit (constipation ?)
- Prévenir le risque de déshydratation, notamment, en cas de gastro-entérite, de fièvre, ou de forte chaleur, en proposant des apports hydro électrolytiques contrôlés (dysfonctionnement hypothalamique perturbant la sensation de soif et la régulation des systèmes cardiovasculaire et digestif)
- Prendre en compte une plainte modérée qui peut être un signe d'alerte d'une complication débutante (seuil de douleur plus élevé que la normale et/ou difficultés à exprimer leurs symptômes)
- Utiliser les protocoles habituels de traitement antalgique en surveillant plus étroitement la personne

4.4 Evaluation et accompagnement éducatif, social et familial

La prise en charge éducative est inhérente à l'accompagnement des personnes avec une obésité de cause rare ce d'autant qu'il existe un TND. Cet accompagnement s'impose tout au long de la vie et implique l'association de leur entourage en reconnaissant leurs besoins et leurs demandes.

L'éducation est un des piliers de la construction de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte et participe à l'étayage de la famille dans l'accompagnement, parfois difficile, de leur enfant. Les **professionnels de l'éducation spécialisée** peuvent intervenir tout au long du parcours de vie.

Une **démarche éducative et sociale globale** est essentielle pour accompagner les capacités de socialisation, d'autonomie, d'intégration ou d'insertion. Que la personne avec une obésité rare soit accueillie en institution (de manière permanente ou ponctuelle), vive dans sa famille ou dans son logement personnel (plus rarement), ce travail doit se faire dans une **dynamique de co-construction pluri-professionnelle avec la participation de la personne et de son entourage.**

4.4.1 Enfance

L'approche doit être systémique, globale, somatique et psychologique. Elle fait appel à des équipes multidisciplinaires médicales (incluant les diététicien(nes), les psychologues et/ou les psychiatres, les professionnels de l'APA), éducatives, sociales et rééducatives (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie, etc.) qui doivent collaborer et se coordonner. En cas de TND, les recommandations de bonne pratique incitent à valoriser les parents dans leurs sentiments de compétence et de les placer au coeur de la prise en charge et de l'éducation de leur enfant. Les nouveau-nés à risque de TND peuvent présenter des troubles de la régulation émotionnelle, pouvant altérer la qualité des interactions avec leur famille. 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 » https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque

La **guidance parentale en cas d'obésité de cause rare est centrée sur**

- **Le contrôle du poids et du CA**

- **Les activités physiques**

- La **gestion des émotions et les stratégies d'adaptation** quand il existe des troubles du comportement alimentaire.

Il est fondamental **d'accompagner toutes les familles** et de repérer tôt les difficultés qu'elles peuvent rencontrer, les situations à risque de rupture qui nécessiteront un accompagnement ajusté voire une coordination renforcée.

4.4.2 Transition

► Description

L'expertise collective de L'INSERM sur la DI aborde cette question en notant que *la notion de « transition » repose sur le constat de ruptures ou de discontinuités dans le parcours de vie généralement en fonction de leur progression en âge* (<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/6816/?sequence=18>). En France, des situations « critiques » sans solution d'accueil, en particulier pour des jeunes adultes avec SPW ont été à la source de saisie des tribunaux en 2013-2014 et de la mise en place d'une mission chargée d'élaborer des pistes de réponses pour des parcours de vie sans ruptures (Piveteau, 2014). La période de transition, source de nombreux changements, est souvent complexe à appréhender pour les personnes en situation d'obésité de cause rare associée à une DI du fait d'une conjonction de handicaps multiples : mental, comportemental en lien avec le TND, fonctionnel en lien avec l'obésité sévère et la présence de TCA.

Ceux-ci sont à l'origine de difficultés majeures d'inclusion dans la vie ordinaire et/ou les structures collectives. Une supervision alimentaire, fonction physiologique de base essentielle à l'équilibre de l'individu doit être réfléchi et nécessite une adaptation. Plus l'accès à l'autonomie est possible, plus les risques sont importants. Si l'efficacité cognitive est généralement corrélée à une plus grande autonomie, l'autonomie alimentaire de ces personnes est rarement possible.

Ainsi il est classique d'observer, pendant cette période, une aggravation du poids, des troubles du comportement et des complications médicales, en particulier du DT2 dont l'incidence par exemple dans le SPW est très augmentée chez les jeunes adultes, comparée aux personnes de même âge et même corpulence. Les troubles comportementaux sont majorés, notamment chez les personnes avec SPW par disomie maternelle mais pas uniquement. Des raisons physiques, psychologiques et organisationnelles expliquent les ruptures et régressions lors de la transition, surtout lorsqu'elle s'opère à partir d'un équilibre déjà fragile.

Chez les adultes ayant un SPW, une transition organisée avec un suivi pluridisciplinaire impliquant les professionnels du soin et du médico social participe à une meilleure santé métabolique et psychique. La période de la transition étant cruciale pour les patients atteints de maladie chronique et plus particulièrement en cas de TND, il est important d'anticiper cette période en se coordonnant avec les différents acteurs dans toutes les situations d'obésités de causes rares.

► **Éléments favorisants**

Les éléments favorisant la transition sont nombreux, un des indicateurs de réussite étant la continuité dans l'accompagnement. **L'anticipation, la préparation et la coordination sont des éléments clés** mis en avant par les experts.

Il est préconisé de mettre en place :

- Un lieu de soins unique même en cas de pluripathologies
- Un travail collaboratif des professionnels en particulier entre les spécialistes médicaux notamment entre le pédiatre coordonnateur et le futur médecin d'adulte coordonnateur qui doit être rapidement identifié, et cela en étroite relation avec les professionnels qui accompagnent le jeune au quotidien dans son lieu de vie
- Des mesures pour impliquer les patients et les aidants
- Une préparation de la transition dans toutes ses dimensions du soin et du lieu de vie, en l'annonçant assez tôt dès l'âge de 15-16 ans (
 - et d'anticiper les conséquences psychosociales en particulier l'aggravation des problèmes psychiatriques
- Un suivi médical pluridisciplinaire coordonné pour prévenir les complications médicales en veillant au risque d'aggravation de l'obésité, du DT2, de l'HTA, des problèmes cardiaques, des troubles du comportement.
- Le contrôle alimentaire avec maintien d'une activité physique

Dans le secteur sanitaire certaines actions peuvent favoriser la transition

- Consultation et/ou Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de transition avec les équipes pédiatriques et de médecine d'adultes.
- Carnet de transition regroupant des éléments médicaux et comportementaux mais également du parcours de vie : éducatif/social. Ce carnet est la propriété du patient, sous la supervision des parents et doit être rempli par tous les acteurs avant la transition en pédiatrie
- Visite du service adulte avec accueil, accompagnement et suivi des rendez-vous en service adulte par un coordinateur de parcours de santé
- Plateforme de transition adolescents et jeunes adultes et coordonnateur de transition

La transition doit être encadrée sur le plan médical par des endocrinologues/diabetologues/nutritionnistes et des équipes multidisciplinaires expérimentées avec le concours d'une expertise psychologique/psychiatrique, en pédiatrie, puis en service adulte.

La transition doit être également l'occasion d'une évaluation des besoins et des souhaits de la personne. IDE et psychologues doivent évaluer chez le jeune ses connaissances, l'observance thérapeutique, ses craintes. Les équipes doivent communiquer avec leurs correspondants en ville et les lieux de vie de la personne (structures médico-sociales) pour coordonner la prise en charge.

En plus de la prise en charge médicale, la transition est plurielle : insertion sociale (relations, lieu de vie), activités et loisirs, emploi, protection du jeune etc.

L'accompagnement doit donc être global, avec l'intervention non seulement des acteurs médicaux et paramédicaux mais également du secteur médico-social. Les ERHR, créées en 2015, sont des dispositifs de coordination médico-sociaux, pouvant faire le lien entre ces différents acteurs, les familles et la personne afin de co-construire un parcours de vie.

Les associations de patients ont aussi un rôle important d'accompagnement de la personne, des familles et des professionnels notamment des ESMS, avec un rôle aussi de formation et d'information.

4.4.3 **Age adulte**

La question des indépendances/autonomies/autodétermination reste la problématique majeure qui doit guider le suivi éducatif, les TCA restant bien souvent le premier facteur d'échec de l'inclusion. Dans le cas de TCA importants, l'autonomie inaccessible dans la gestion de l'alimentation conduit donc à prioriser le cadre et adapter un environnement sécurisant et encadrant.

Dans les obésités de causes rares avec TND, on retrouve souvent des besoins de:

- **Repères stables et rassurants** (personnes ressources, élaboration d'outils de communication, compréhension, prévisibilité)
- **Stimulations régulières pour maintenir les indépendances acquises** ou les développer
- **Décentrage des pensées parasites** (par le biais d'activités, de stratégies d'évitement, etc...)
- **Aide pour la gestion des actes de la vie quotidienne, de la planification**
- **Valorisation des capacités**

Dans l'accompagnement des relations interpersonnelles, l'intervention éducative visera à favoriser la meilleure inclusion possible de la personne avec une obésité de cause rare à la vie sociale et aura pour axes principaux :

- Evaluer et anticiper les situations anxiogènes ou les facteurs déclenchants des troubles du comportement
- Développer et accompagner la compréhension et l'acquisition des codes sociaux
- Médiatiser les relations avec les autres lorsqu'elles deviennent inadaptées ou conflictuelles (dans un groupe, dans une relation de couple, en famille).

Prenant appui sur ces accompagnements qui doivent être réévalués régulièrement, la relation éducative doit permettre de construire avec la personne et sa famille un projet de vie adapté aux besoins de la personne, à ses capacités et fragilités mais aussi ses souhaits. A chaque étape de la vie, le **suivi éducatif peut jouer un rôle important en termes d'adaptations ou d'orientations afin de réduire les risques de ruptures :**

- Conseils aux familles, aux partenaires
- Transmissions d'informations
- Coordination entre les différents acteurs du projet individualisé
- Insertion sociale

Le rôle des ERHR et des associations de patients est alors majeur.

4.4.4 Projets individualisés

Le projet individualisé appartient à la personne et se construit avec tous les partenaires (famille, MDPH, professionnels des lieux de vie, médecin traitant, équipe pluridisciplinaire des CRMR/CSO, et des ERHR lorsque ceux-ci peuvent être mobilisés et les associations de patients si besoin).

Lors de l'accueil du patient en ESMS, les règles et le cadre alimentaire doivent être posés et précisés selon les principes décrits (Annexe 7) et l'accueil doit être adapté à la pathologie. Pour cela, une des clés de la réussite est **l'étroite collaboration de tous les acteurs** autour du projet du patient.

Concernant les aides liées au handicap et les mesures de protection, le lecteur est invité à se référer à la description détaillée présente dans le PNDS Polyhandicap.

4.4.5 Situations critiques /ruptures

Lors de situations à risque de rupture ou en rupture de parcours n'ayant pu trouver une réponse adaptée à leurs besoins, il est possible de solliciter la MDPH afin de mettre en œuvre un Plan d'Accompagnement Global (PAG). Le PAG permet de mobiliser l'ensemble des acteurs du territoire susceptible d'apporter une réponse au moins partielle aux besoins identifiés.

L'objectif du PAG est notamment de **prévenir les risques de rupture** et d'améliorer l'adéquation des réponses aux besoins et aux attentes de toutes les personnes en situation de handicap. Les modalités de suivi du PAG sont la nomination d'un référent PAG à la MDPH, d'un coordonnateur de PAG garant du suivi des décisions et des engagements de chacun. Le PAG est révisable à tout moment sur simple demande d'un des acteurs et réinterrogeable annuellement.

Les réunions de concertation conduisant au PAG se nomment Groupe Opérationnel de Synthèse (GOS).

La MDPH peut mobiliser un GOS auquel participent sur invitation les professionnels et les institutions concernés par la situation de la personne ou susceptibles d'apporter des réponses, l'usager ou son représentant légal. La MDPH peut également solliciter la participation des autorités de contrôle et de tarification pour acter tout moyen supplémentaire et/ou une dérogation garantissant la mise en œuvre opérationnelle de la solution.

4.5 Education thérapeutique du patient/aidants

L'éducation thérapeutique (ETP) définie par l'OMS en 1998 a pour objectif de développer et renforcer les compétences du patient afin de gérer du mieux possible sa vie quotidienne avec sa maladie.

Dans le cadre des obésités de causes rares, **l'ETP doit s'adresser au patient mais également à son entourage** (aidants familiaux ou non familiaux) en raison des troubles cognitifs et des troubles du comportement en particulier ceux liés à la nourriture. Les programmes d'ETP développés pour les personnes présentant une obésité rare et leur entourage sont peu nombreux.

Dans les obésités lésionnelles, l'ETP permet une approche globale et multidisciplinaire du patient en répondant aux besoins de gestion des traitements (opothérapie substitutive) et des situations d'urgence (signes d'insuffisance corticotrope / déséquilibre d'un diabète insipide) mais également pour prévenir / limiter une prise de poids post opératoire. **Des auteurs soulèvent la nécessité de proposer ce type de programme très tôt dès le diagnostic de lésion hypothalamique notamment chez l'enfant.** Des études sont cependant nécessaires pour montrer les bénéfices de programme d'éducation thérapeutique dédiés aux obésités lésionnelles.

L'utilisation d'outils de communication adaptés aux besoins de la personne et sa famille est indispensable.

Dans le SPW ou d'autres obésités avec TND, **des programmes d'ETP** associant activité physique adaptée, ateliers diététiques, travail sur les émotions, art-thérapie, psychomotricité etc. **induisent une perte de poids** significative. Ces programmes sont proposés dans des centres dédiés connaissant bien les obésités de causes rares au cours de séjours spécifiques. La perte de poids est d'ailleurs d'autant plus marquée que les **séjours sont répétés** (pour les enfants SSR spécialisé OCSYHTAN, Ramonville et pour les adultes CRMR PRADORT, Hendaye). Le recueil des besoins des personnes ayant une obésité de cause rare peut être rendu difficile par des troubles du comportement mais reste indispensable pour personnaliser la prise en charge. Par ailleurs, **les besoins exprimés par les aidants familiaux et non familiaux sont nombreux en raison du** haut niveau de stress familial en particulier pour les parents tout au long de la vie (difficultés relationnelles intra-familiales, gestion au quotidien des troubles de l'humeur, du comportement, ainsi que de l'hyperphagie incontrôlable et de l'obsession alimentaire).

Quatre études ont montré les effets d'une prise en charge de l'entourage des patients avec SPW. Lors d'un programme d'ETP dédié aux aidants familiaux de 13 patients âgés de 1 à 37 ans, une amélioration des connaissances de la maladie, des compétences de gestion des troubles comportementaux et d'aide à l'autonomie a été observée 6 et 12 mois après l'intervention. Une autre étude soulève la nécessité de renouveler l'offre d'ETP à différentes périodes de la vie du patient, notamment au moment de la transition entre le secteur pédiatrique et le secteur adultes.

Depuis 2019, le CRMR PRADORT (Toulouse, Paris, Hendaye) développe des programmes d'ETP dédiés aux patients avec une obésité de cause rare et leur entourage tout au long de la vie.

5 Suivi de la personne avec une obésité de cause rare

5.1 Objectifs généraux

- Surveiller **l'évolution pondérale et les TCA**, les différentes prises en charge afin de les optimiser et de les adapter, ainsi que l'efficacité des médicaments et leur tolérance
- Dépister, surveiller et prendre en charge les **complications de l'obésité, les anomalies endocriniennes et les troubles psychologiques**.
- Adapter la prise en charge **multidisciplinaire** en hiérarchisant les priorités à chaque étape.
- Optimiser le bon développement somatique et psychique et améliorer la **qualité de vie** des patients et des familles à tous les âges de la vie.
- Optimiser **l'intégration** sociale, scolaire et professionnelle.
- Prévenir les ruptures de **parcours** et de suivi par un travail permanent avec les patients, les familles et les établissements d'accueil, en particulier aider le passage de l'enfance à l'âge adulte.
- Adapter **l'éducation thérapeutique** des familles et de l'entourage à l'évolution propre du patient et de l'environnement afin de définir et mettre en place des projets.
- Évaluer et proposer l'opportunité de **séjours de rupture** pour les patients ou de répit pour les familles.
- Évaluer et proposer l'opportunité de **séjours éducatifs ETP et/ou d'évaluation**
- Informer les patients sur l'évolution des **connaissances**
- Informer le **médecin traitant et mettre en place des liens fréquents**

5.2 Professionnels impliqués

Ce sont les mêmes professionnels qui sont impliqués pour l'évaluation et la prise en charge (cf.4.2).

5.3 Modalités et contenu du suivi

5.3.1 Principes

- Les **enfants** doivent être suivis par un pédiatre spécialisé en endocrinologie/diabétologie/nutrition au minimum **tous les 6 mois**. La préparation progressive de la transition à la fin de l'adolescence est indispensable, afin d'organiser le suivi en service adulte, proposant une prise en charge multidisciplinaire adaptée.
- Les **adultes** doivent être suivis **au minimum tous les ans** par un médecin d'adulte spécialisé en endocrinologie/diabétologie/nutrition au sein du CC PRADORT/CSO, (fréquence à adapter à la situation clinique). C'est souvent ce professionnel qui coordonne une équipe multidisciplinaire comprenant : diététicien(ne), psychologue ou psychiatre, assistante sociale, enseignant en APA au minimum en lien avec les spécialistes d'organes en fonction des troubles associés et des prises en charge mises en place. Il est aussi **en lien avec les professionnels de santé de proximité, dont le médecin traitant et/ou pédiatre et le psychiatre**. Il peut demander l'expertise aux 3 sites du CRMR PRADORT lors de RCP nationales organisées mensuellement concernant les questions relatives au suivi (recours, thérapeutique).
Le médecin traitant traite les événements intercurrents (maladies, modification du comportement, adaptation médicamenteuse), veille à ce que le suivi à la fois somatique, psychologique et/ou psychiatrique du patient soit régulier et réalisé avec des spécialistes d'organes si besoin, assure un rôle de coordination des différents professionnels intervenant autour du patient dans le cadre de son suivi **pluridisciplinaire médical** en lien avec le centre de référence/compétence du patient.
- Des **séjours de rupture, de répit ou d'évaluation peuvent être mis en place dans des SSR spécialisés** (SSR OCSYHTAN pour les enfants ou SSR Hendaye pour les adultes).

5.3.2 Contenu et fréquence

L'examen est systématique **au moins 1 fois/ 6 mois pour les enfants et une fois/an pour les adultes** et plus souvent en fonction de la situation clinique.

Le contenu des examens de suivi est résumé dans l'annexe 11.

► Evaluation clinique à chaque visite

- Evolution staturo-pondérale, taille, poids, IMC (courbes de taille, de poids et d'IMC), tour de taille
- CA, activités physiques, sédentarité et capacités physiques;
- Caractéristiques comportementales et psychopathologiques
- Stade pubertaire chez l'enfant et l'adolescent, organes génitaux et palpation mammaire chez l'adulte
- Troubles sphinctériens, digestifs, rhumatologiques, orthopédiques, fonctionnels (périmètre de marche), veinolympatiques (examen des jambes), cutanés
- Sommeil, fonctions respiratoires (signes de SAS, dyspnée) et cardiaques (angor, palpitations)
- Mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque
- ECG guidé par la clinique et en particulier si risque pathologie cardiaque et/ou FRCV (cf annexe 10)
- Examen des complications d'un DT2 si présent et de l'équilibre des déficits endocriniens
- Evaluation de la qualité de vie
- Observance des traitements et recherche d'éventuels effets indésirables
- Evaluation et adaptation de la prise en charge globale et des rééducations
- Evaluation de la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage
- Evaluation du retentissement sur la vie familiale, les parents et la fratrie
- Evaluation médico sociale : scolarité, insertion sociale, retentissement de la maladie sur le mode de vie et la famille avec entretien social (projet de vie, aides, protection juridique etc..)
- Planifier les évaluations et les examens paracliniques en fonction de l'évolution.

► Les examens complémentaires

- Bilan sanguin annuel chez l'enfant comme chez l'adulte pour dépister les complications de l'obésité, en particulier métaboliques et rénales : NFS, Plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie, ASAT, ALAT, GGT, glycémie, bilan lipidique complet, HbA1c (chez les adultes), uricémie, 25OH-vitamine D.
 - Il sera complété en fonction de la clinique et de l'étiologie de l'obésité par un bilan hormonal pour dépister et/ou suivre le traitement des troubles endocriniens : T4I, TSH, cortisol 8h, IGF-1, estradiol ou testostérone totale, LH, FSH
 - Bandelette urinaire voire ratio microalbuminurie ou protéinurie /créatininurie sur échantillon
 - Dépistage de l'ostéoporose en fonction de la clinique et d'un hypogonadisme à l'entrée à l'âge adulte
 - Analyse de la composition corporelle utile lors de l'évaluation initiale et/ou pour suivre l'évolution de la masse grasse en fonction de la clinique (DXA ou impédancemétrie selon les ressources locales)
- Les autres examens complémentaires comme les EFR/GDS, PSG, échographie cardiaque, etc... sont guidés par la clinique et l'étiologie de l'obésité.

► Conditions de réalisation des examens paracliniques

Les conditions de la réalisation des investigations paracliniques doivent être systématiquement interrogées, ainsi que **l'évaluation de la balance bénéfico-risque**, selon la nature et la justification des examens envisagés ce d'autant qu'il existe un TND et/ou une obésité très sévère pour laquelle le plateau technique peut avoir des limites (scanner/IRM).

Les examens pouvant déboucher sur une modification de la prise en charge ou sur un traitement symptomatique sont à prioriser.

La famille ou les proches peuvent être associés chaque fois que possible pour faciliter la réalisation des examens.

Le développement des « consultations dédiées » (exemple d'HandiConsult à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris) permet un accès simplifié à des plateaux techniques d'imagerie : créneaux dédiés, temps allongé, prémédication adaptée, présence d'un aidant familial, matériel pour les transferts...). Certains examens

doivent être pratiqués sous anesthésie générale. Une organisation coordonnée de plusieurs gestes lors d'une même anesthésie commence à émerger. Elle permettrait de combiner une fibroscopie digestive et un examen +/- soins dentaires par exemple.

5.3.3 Télémédecine

La télémédecine est une nouvelle activité médicale où la personne est contactée idéalement en visiophonie dans son environnement habituel, et l'avis des professionnels de santé de proximité partagé avec les parents et les professionnels du secteur médico-social et les médecins/équipe experts. Ceci limite l'utilisation des transports médicaux coûteux et épuisants pour la personne, et participe à la formation continue de l'équipe de soins de proximité. Ces téléconsultations ne remplacent pas une consultation classique mais constituent une nouvelle activité médicale au bénéfice de la personne et des services de proximité qui la suivent.

Les **objectifs de la télémédecine** pour les personnes avec une obésité de cause rare sont de :

- Faciliter un suivi régulier afin de prévenir au maximum la survenue de complications de l'obésité qui mettent leur santé en danger (équilibre d'un traitement du DT2 par exemple).
- Prévenir les ruptures de parcours notamment lorsqu'il existe des troubles du comportement
- Permettre d'échanger avec l'entourage familial ou avec les établissements médico-sociaux, pour lesquels il est souvent difficile de se déplacer. Ceci est particulièrement intéressant pour les adultes.
- Faciliter les contacts avec l'équipe multidisciplinaire notamment en cas d'éloignement géographique, d'isolement (adultes) ou de difficultés de déplacement importantes (obésité très sévère multicompliquée par exemple). Cela peut permettre l'alliance thérapeutique
- Faciliter l'adhésion aux changements comportementaux (diététique/activité physique)

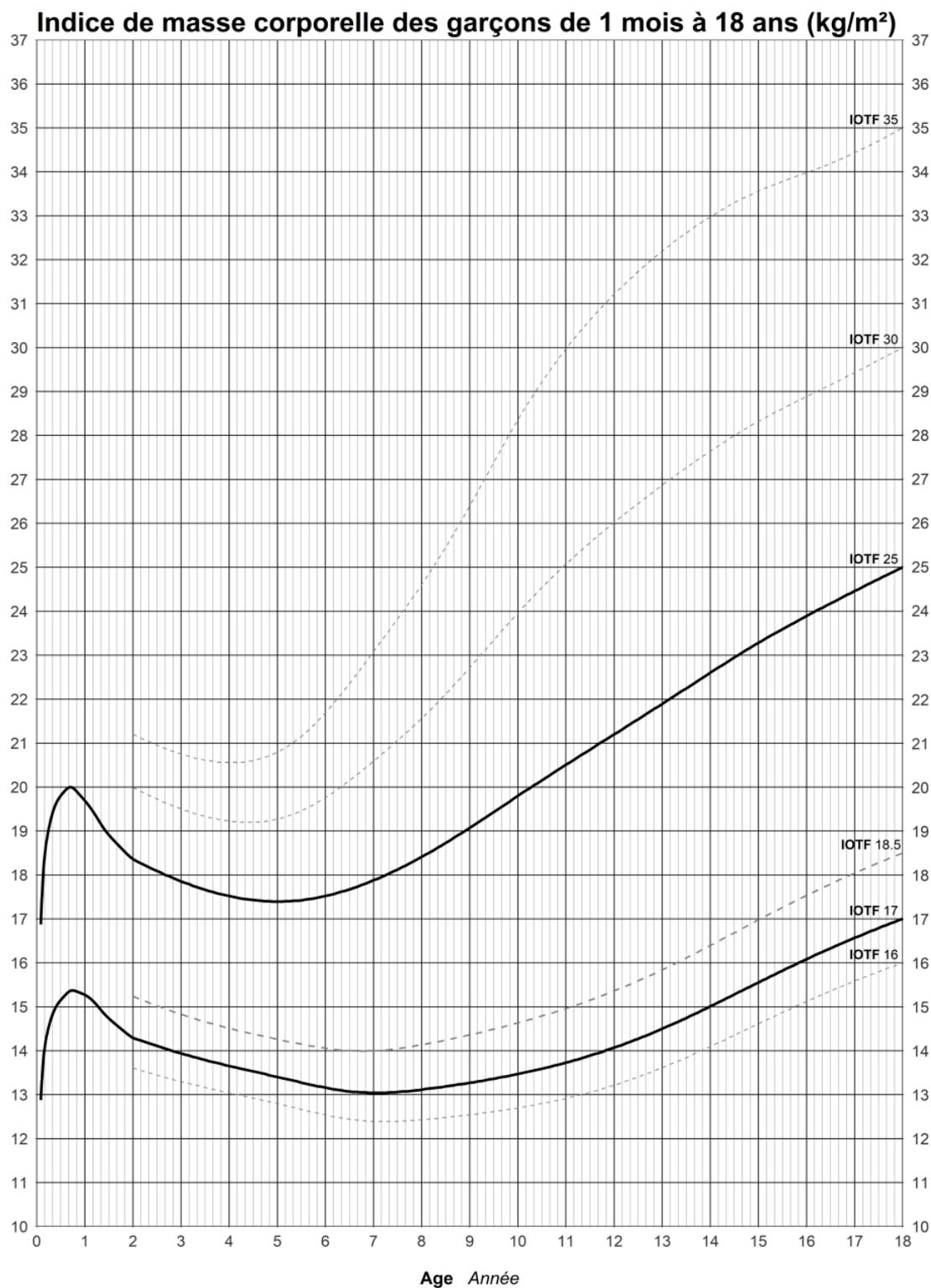
Annexes

Annexes 1. Courbe de corpulence (IMC chez les filles et chez les garçons)

L'obésité se définit par un IMC >IOTF=30, Le surpoids se définit par un IMC>IOTF=25 ou >97^{ième} percentile.

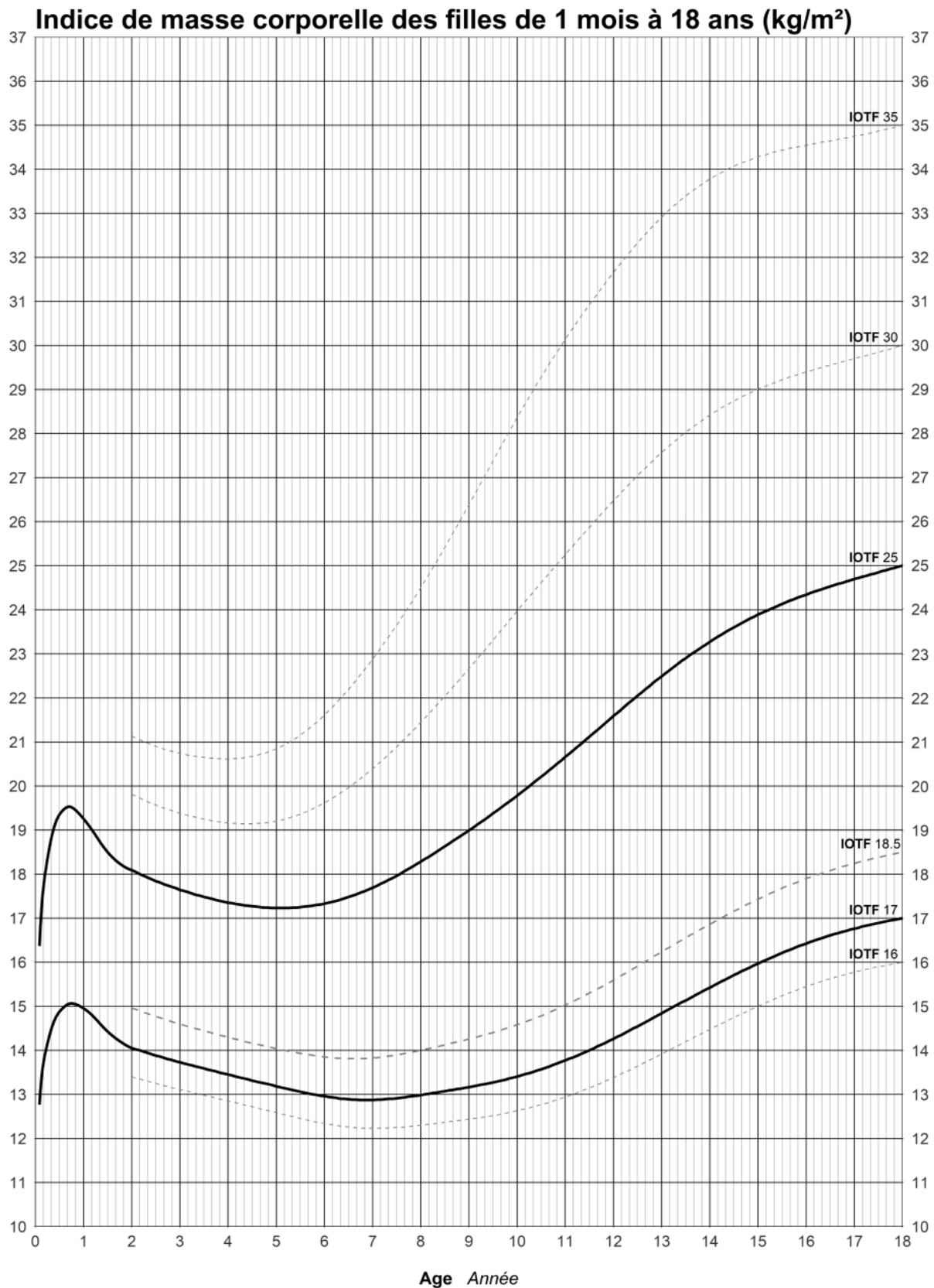
Garçon

<https://cress-umr1153.fr/wp-content/uploads/2018/03/Courbes-IMC-garcons-1-18-ans-AFPA-CRESS-Inserm-CGM-2018.pdf>



Fille

<https://cress-umr1153.fr/wp-content/uploads/2018/03/Courbes-IMC-filles-1-18-ans-AFPA-CRESS-Inserm-CGM-2018.pdf>



Annexe 2. Principales obésités de causes rares d'origine génétique et leur phénotype

Syndromes Classés A	Caractéristiques de l'obésité	Signes associés à l'obésité	Mode de transmission, gène, région génomique
Alström*	Poids de naissance normal. 75% des patients présentent une obésité. Obésité tronculaire avec insulino-résistance/syndrome métabolique. Début : avant 5 ans (moy : 2.5 ans). Hyperphagie supérieure à des sujets contrôlés.	Dystrophie rétinienne, surdité de perception, cardiomyopathie dilatée, atteintes rénale, pulmonaire et hépatique	Autosomique récessif, <i>ALMS1</i> , 2p13
Bardet-Biedl*	Précoce (2-3 ans), hyperphagie avant l'âge de 5 ans, obésité présente dans 70-90% des cas	DI, dystrophie rétinienne ou rétinite pigmentaire, polydactylie, hypogonadisme, anomalies rénales	Autosomique récessif ou transmission multi-allélique, >20 gènes
CHOPS	Obésité précoce avant 3 ans, 100% des cas avec TCA	DI, traits épais, anomalies cardiaques et pulmonaires, petite taille, dysplasie du squelette	Autosomique dominant, <i>AFF4</i> , 5q31
Délétion 16p11.2	Prise de poids vers l'âge de 9 ans et s'accélère chez le jeune adulte, réponse altérée à la satiété avant l'apparition de l'obésité	Retard de développement, DI inconstante, troubles du spectre de l'autisme, macrocéphalie, épilepsie	Autosomique dominant, Délétion 16p11.2
Microdélétion incluant <i>SH2B1</i>			16p11.2 (28.7-28.9 Mb)
<i>MYT1L</i>	Prise de poids précoce avant l'âge de 6 ans (âge moyen de prise de poids à 3,5 ans). Environ 60% des patients avec surpoids ou obésité, TCA dans 42% des cas	DI, troubles du comportement	Autosomique dominant, 2p25
MO1 (Morbid obesity 1)	Surpoids à obésité sévères dans environ la moitié des cas; TCA non décrits	DI, syndrome métabolique insulino-résistance, défaut de spermatogénèse	Autosomique récessif, <i>CEP19</i> , 3q29
Pseudo-hypoparathyroïdie de type Ia*	Obésité sévère, précoce (<2 ans), hyperphagie modérée et inconstante (plus marquée chez l'enfant). PHP1a> PHP1b. Sur l'ensemble des patients PHP1a-b-c, au moment de la première évaluation, 40% d'excès de poids (30% chez les enfants). 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).	Dysmorphie faciale, brachymétacarpie et brachymétatarsie, retard de développement variable, tableau de résistance hormonale (hypocalcémie, hypothyroïdie, retard pubertaire)	Autosomique dominant, <i>GNAS1</i> , 20q13
Prader-Willi*	Hyperphagie, obésité sévère et précoce (switch vers l'âge de 2-3 ans), TCA	Hypotonie néonatale, DI, dysmorphie faciale, retard statural, hypogonadisme, troubles psycho-comportementaux, TSA	Anomalie de la région 15q11-q13 d'origine paternelle soumise à empreinte
Schaaf-Yang	Environ 40% ont un problème pondéral, mais précocité non décrite. Difficultés alimentaires	Hypotonie, DI, TSA	Variants dans le gène d'origine paternelle (région soumise à empreinte), <i>MAGEL2</i> , 15q11
WAGR*	Accélération de la prise de poids au début de la seconde année de vie, IMC moyen à 8 ans à +4.3 DS. Obésité dans la totalité des cas. TCA	Tumeur de Wilms, aniridie, malformations génito-urinaires (hypospadias, cryptorchidie), DI	Autosomique dominant, <i>WT1</i> , <i>PAX6</i> , <i>BDNF</i> , délétion de 11p13-p14
X fragile**	30% d'enfants Xfra obèses. Sous-groupe avec phénotype type Prader-Willi (PWP) (env. 10%) : TCA, obésité entre 5-10 ans dans ce sous-groupe.	DI, hyperactivité, TSA, dysmorphie faciale, macro-orchidie post-pubertaire	Dominant lié à l'X, <i>FMR1</i> , Xq27

Syndromes Classés B	Caractéristiques de l'obésité	Signes associés à l'obésité	Mode de transmission Gène Région génomique
Borjesson-Forssman-Lehmann**	Obésité d'âge variable avant 10 ans, présente chez 37% des femmes et 72% des hommes	DI sévère, hypotonie, microcéphalie, dysmorphie faciale, hypogonadisme, petite taille, épilepsie, doigts effilés, orteils courts	Récessif lié à l'X, <i>PHF6</i> , Xq26
Carpenter	Obésité plutôt facio-tronculaire et portion proximale des membres, chez plus de 90% des cas de la littérature. Poids de naissance élevé.	<i>RAB23</i> : Acrocéphalie, syndactylie, anomalies cardiaques, petite taille, anomalies génitales/ <i>MEGF8</i> : Craniosynostose, polysyndactylie	Autosomique récessif, <i>RAB23</i> (6p12) et <i>MEGF8</i> (19q13)
Chung-Jansen	Surpoids/obésité présents dans 74% des cas, non précoce (après 6 ans, z-score entre 2 et 3 DS),	Dysmorphie faciale, anomalies des extrémités, hypotonie, manifestations comportementales	Autosomique dominant, <i>PHIP</i> , 6q14
Cohen*	Poids de naissance normal bas. Obésité dans enfance/adolescence (après 6 ans), inconstante, à prédominance viscérale sans TCA	Dystrophie rétinienne, myopie, dysmorphie, microcéphalie, DI, hypotonie néonatale, neutropénie cyclique, syndrome métabolique, TSA	Autosomique récessif, <i>VPS13B</i> , 8q22
Délétion 2q37*	Surpoids et obésité (34%) mais plutôt en lien avec l'âge et peut être avec la taille de la délétion, aucune donnée sur le CA chez l'homme.	DI, retard de développement, dysmorphie faciale, anomalies des extrémités, troubles du comportement, petite taille	Autosomique dominant, <i>HDAC4</i> , Délétion 2q37
Intellectual disability-obesity-brain malformations-facial dysmorphism	Obésité inconstante (50 % des patients), plutôt tronculaire, apparition dans les premières années de vie (de 1 à 5 ans)	Hypotonie néonatale, microcéphalie post-natale, langage limité à des mots, stéréotypies, troubles du comportement	Autosomique récessif, <i>TRAPPC9</i> 8q24.3
Kabuki	50% des enfants développent une hyperphagie vers 6-8 ans, avec prise de poids, à l'âge adulte surpoids ou obésité modérée de répartition androïde	Retard de développement staturo-pondéral, 15 à 25% anomalies de la GH et hyperinsulinisme syndrome polymalformatif (épilepsie variations morphologiques du visage spécifiques), TSA	Autosomique dominant, <i>KDM6A</i> / <i>KMT2D</i> , 12q13.12
MEHMO	Hypotonie et difficultés alimentaires initiales puis prise de poids rapide dans les 1ères années de vie. Obésité peu sévère mais présente dans 50% des cas	DI, épilepsie, hypogonadisme, microcéphalie	Récessif lié à l'X, <i>EIF2S3</i> , Xp22
MORM	Apparition de l'obésité vers 5 ans, plus évidente à partir de 10 ans, pas de TCA ou hyperphagie rapportée	DI, dystrophie rétinienne, micropénis	Autosomique récessif, <i>INPP5E</i> , 9q34
SBIDDS	Obésité d'apparition tardive (décrite après 9 ans), inconstante (50 % des patients) et apparition >10 ans	RCIU, hypotonie néonatale, difficultés alimentaires, TND, retard statural, brachydactylie, dysmorphie faciale, épilepsie	Autosomique récessif, <i>PRMT7</i> , 16q22.1
SINO	Eutrophe à la naissance, accélération de la croissance dans la première année de vie (poids, taille, PC) sans hyperphagie ou impulsivité alimentaire, obésité 35%	Paraplégie spastique, DI, nystagmus	Autosomique dominant, <i>KIDINS220</i> , 2p25
Smith-Magenis**	Hypotonie et difficultés alimentaires à la naissance. Début obésité/surpoids vers 5 ans. 67% quand mutation ponctuelle de <i>RAI1</i> et 13% quand délétion. Hyperphagie et TCA à partir de 12 ans.	DI, troubles du sommeil, anomalies craniofaciales et squelettiques, TSA	Autosomique dominant, <i>RAI1</i> , 17p11
Ulnar-mammary	Obésité rapportée mais modérée surtout gynoïde pour les garçons	Anomalies ulnaires, génitales et dentaires, hypoplasie des glandes mammaires et apocrines, petite taille	Autosomique dominant, <i>TBX3</i> , 12q2.21

Gènes de la voie des mélanocortines classés A	Caractéristiques de l'obésité	Signes associés à l'obésité	Mode de transmission, gène région génomique
<i>ADCY3</i>	Obésité sévère et précoce (Zscore BMI > +3 DS, débutant dans l'enfance), hyperphagie avant l'âge de 3 ans	Troubles de l'olfaction +/- , DI légère	Autosomique récessif, 2p23
<i>BDNF</i>	Hyperphagie, obésité sévère à partir de l'âge de 1 an	DI, hyperactivité	Autosomique dominant, del 11p14
<i>LEP</i>	Obésité précoce avant l'âge de 4 ans (Zscore > + 4DS), IMC > 30 à l'âge de 5 ans, hyperphagie intense	Insuffisances gonadotrope et thyroïdienne, déficit immunitaire (variable), TND inconstant	Autosomique récessif, 7q32
<i>LEPR</i>	Obésité précoce avant l'âge de 4 ans (Zscore > + 4DS), IMC > 30 à l'âge de 5 ans, hyperphagie intense	Insuffisances gonadotrope, thyroïdienne et somatotrope	Autosomique récessif, 1p31
<i>MC4R</i>	Obésité précoce, hyperphagie	Hyperinsulinisme, TND inconstant pas d'anomalie endocrinienne	Autosomique récessif, 18q21
<i>MRAP2</i>	Obésité précoce dans l'enfance, hyperphagie	HTA, hyperglycémie	Autosomique dominant, 6q14
<i>NTRK2</i>	Obésité précoce et sévère, hyperphagie	Retard de développement, troubles du comportement, TND	Autosomique dominant, 9p21
<i>PCSK1</i>	Obésité après l'âge de 2 ans avec hyperphagie plus tardive par rapport aux autres gènes de la voie	Insuffisance corticotrope, gonadotrope, thyroïdienne, malaises hypoglycémiques postprandiaux, diabète insipide central, diarrhée néonatale	Autosomique récessif, 5q15
<i>POMC</i>	Obésité très précoce avant 6 ans voire 3 ans + hyperphagie majeure	Cheveux roux et hypopigmentation (inconstant), cholestase, hypoglycémies néonatales, déficits endocriniens (ACTH , GH décrit), TND décrits dans certains cas	Autosomique récessif, 2p23
<i>SIM1</i>	Obésité précoce et sévère, hyperphagie.	Troubles du comportement, TSA, hyperphagie	Autosomique dominant, 6q16
Gènes de la voie des mélanocortines Classés B	Caractéristiques de l'obésité	Signes associés à l'obésité	Mode de transmission, gène région génomique
<i>TUB</i>	Obésité peu décrite (âge de début notamment)	Cécité nocturne, dystrophie rétinienne	Autosomique récessif, <i>TUB</i> , 11p15
<i>KSR2</i>	Hyperphagie dans l'enfance, amélioration à l'âge adulte, taille normale, Zscore IMC 3-4 DS	Diminution de la fréquence cardiaque et du métabolisme de base, insulino-résistance sévère	Autosomique dominant, 12q24
<i>LEP</i>	Obésité précoce avant 20 ans dans 50% des cas	Pas d'anomalies endocriniennes.	Autosomique dominant, 7q32
<i>LEPR</i>	Obésité précoce avant 20 ans dans 50% des cas	Pas d'anomalies endocriniennes.	Autosomique dominant, 1p31
<i>MC4R</i>	Obésité d'âge variable, hyperphagie initiale, BED inconstant	Accélération de la vitesse de croissance chez l'enfant , pas d'anomalie endocrinienne TND inconstant	Autosomique dominant, 18q21
<i>PCSK1</i>	Obésité sévère et précoce. Risque d'obésité multiplié par 8,7.	Insulino-résistance, HTA, troubles du métabolisme glucidique.	Autosomique dominant, 5q15
<i>POMC</i>	Obésité précoce (avant 20 ans) ou à jeune adulte; obésité sévère IMC > 40-45 chez l'adulte, hyperphagie décrite dans l'enfance	Pas d'anomalies endocriniennes, TND inconstant	Autosomique dominant, 2p23
<i>SRC-1</i>	Obésité précoce < 10 ans, sévère avec IMC > 3DS	Non décrit	Autosomique dominant, 2p23

A : obésités rares à pénétrance complète avec un substratum génétique certain. B : obésités rares à pénétrance intermédiaire, avec un substratum génétique moins avéré. DI : déficience intellectuelle ; TSA : trouble du spectre autistique, TND : trouble neuro-développemental, TCA : troubles du comportement alimentaire, RCIU : retard de croissance intra-utérin

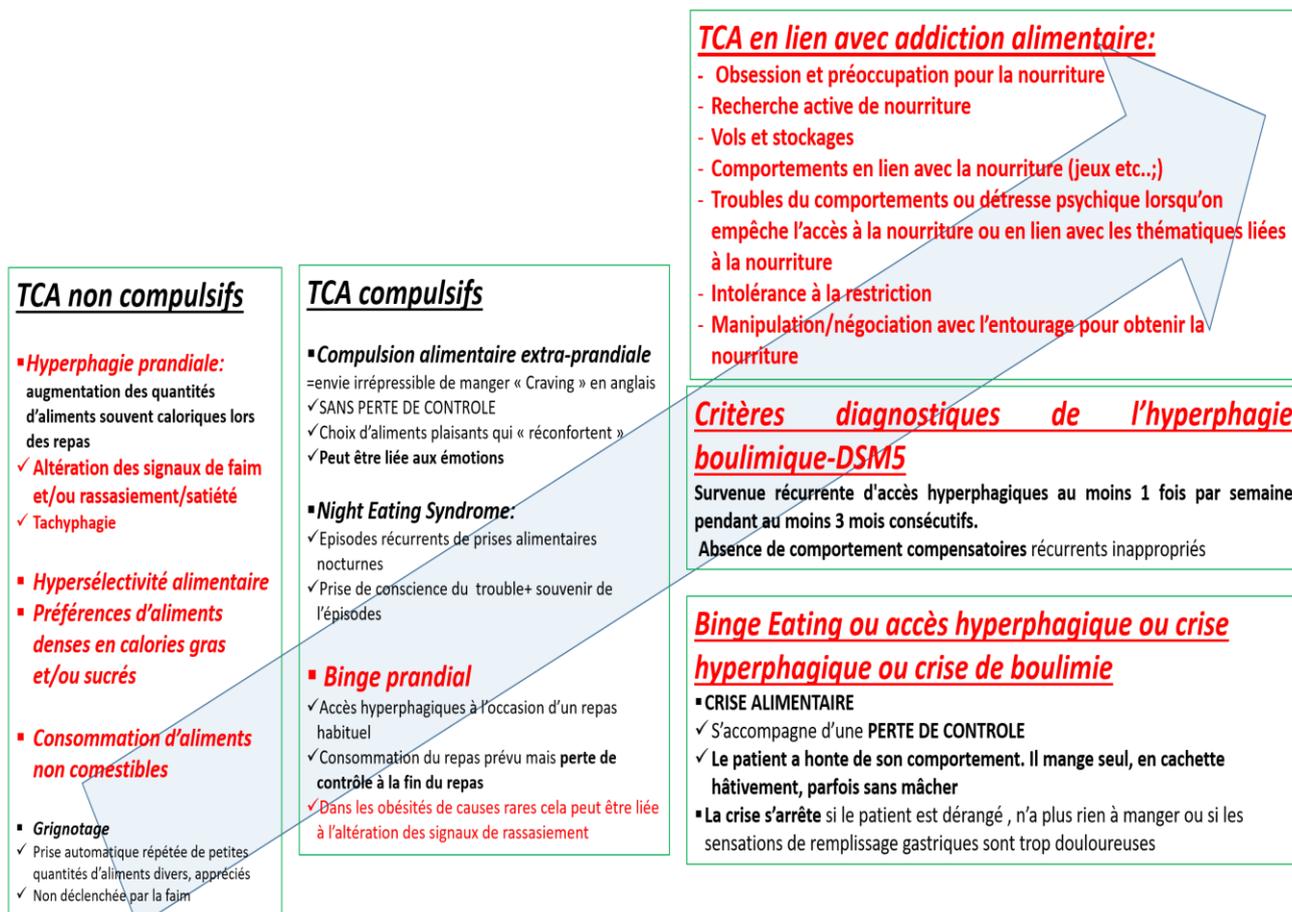
*PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) disponible. **PNDS en cours de publication ; N.A : non applicable (cas rapportés, très rares)

ACP1: acid phosphatase 1, soluble ; AFF4: AF4/FMR2 family member 4; ALMS1: Alström syndrome 1; BBS: Bardet-Biedl syndrome ; CEP19 : centrosomal protein 19; CHOPS: Cognitive impairment, Coarse facies, Heart defects, Obesity, Pulmonary involvement, Short stature, Skeletal dysplasia; CREBBP : CREB binding protein; EIF2S3: Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Subunit Gamma; EP300: E1a binding protein 300; FMR1: fragile X mental retardation 1 ; GNAS1: guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1; GHR Growth Hormone receptor ; HDAC4 : histone deacetylase 4 ; INPP5E: inositol polyphosphate-5-phosphatase E; KDM6A Lysine Demethylase 6A ; KIDINS220 : kinase D interacting substrate 220; KMT2D Lysine Methyltransferase 2D ;LAS1L: LAS1 like ribosome biogenesis factor; MAGEL2:MAGE family member L2; MEGF8: Multiple EGF like domains 8; MEHMO : Mental retardation, epileptic seizures, hypogenitalism, microcephaly, obesity; MORF: Mental retardation, Obesity, Retinal dystrophy, Micropenis; MYT1L: myelin transcription factor 1-like; PAX6 : paired box 6; PHF6: PHD finger protein 6; PHIP Pleckstrin Homology Domain Interacting Protein ; PRMT7 Protein Arginine Methyltransferase 7; RAB23: RAB23, member RAS oncogene family; RAI1: retinoic acid induced 1; SH2B1: SH2B adaptor protein 1; TRAPPC9 Trafficking Protein Particle Complex 9 ; SINO : spastic paraplegia, intellectual disability, nystagmus and obesity; TUB: tubby-like protein; VPS13B: vacuolar protein sorting 13 homolog B; TBX3 T-box transcription factor TBX3 ;WAGR : Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary malformations, Mental retardation; WT1 : WT1 transcription factor; ADCY3 Adenylate Cyclase 3. BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor; LEP : leptin ; LEPR : leptin receptor; MC4R - melanocortin 4 receptor; MRAP2 : melanocortin receptor accessory protein 2; TRKB ou NTRK2 : tyrosin kinase receptor B ou neurotrophic tyrosin kinase 2; PCSK1 : proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 POMC : proopiomelanocortine; SIM1:SIM bHLH transcription factor 1; SRC1 : Steroid Receptor Coactivator-1.Kinase suppressor of Ras 2

Annexe 3. Troubles du comportement alimentaire à rechercher dans les obésités de causes rares.

DSM V. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

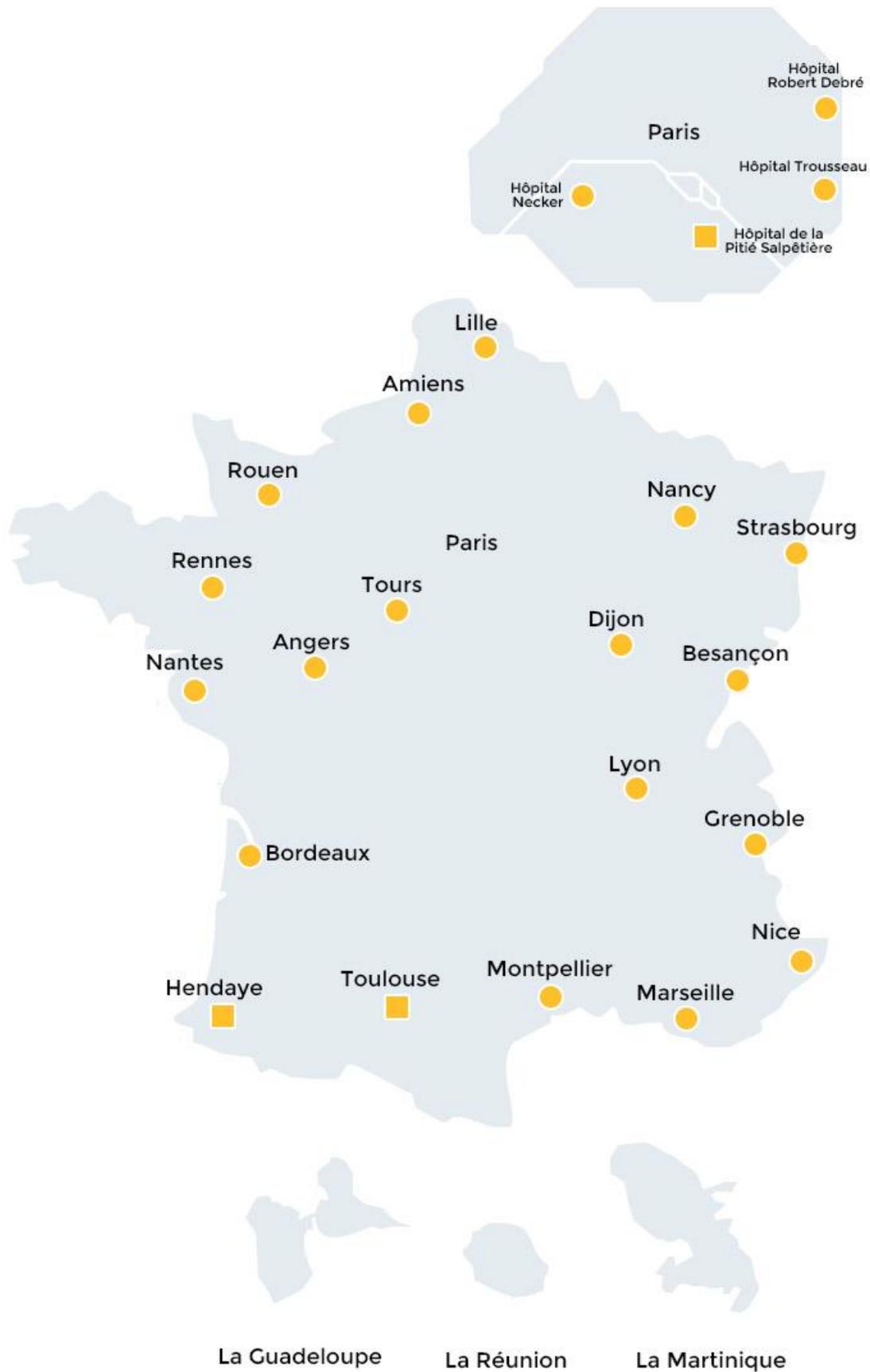
Adapté de O Ziegler et al MMM 2017 [274]



Annexe 4. Cartographie du Centre de Référence PRADORT

<https://www.defiscience.fr/vous-reperer/>

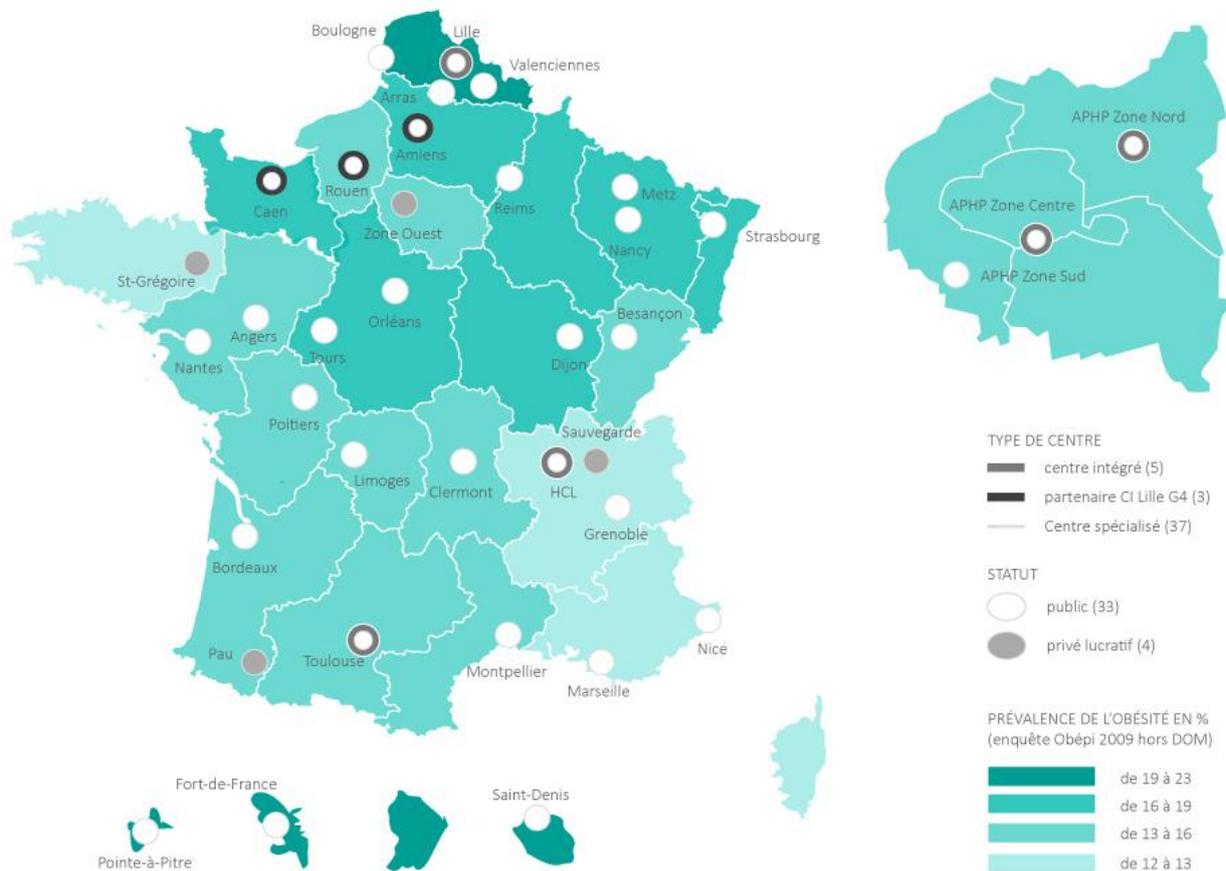
<http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-reference-du-syndrome-de-prader-willi>



Annexe 5. Cartographie des Centres Spécialisés de l'Obésité (CSO)

<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/article/les-centres-specialises-d-obesite>

Plan obésité - Localisation des 37 centres spécialisés dont 5 centres intégrés
Prise en charge de l'obésité sévère et organisation des filières de soins



Source : Ministère des Affaires Sociales et de la Santé / DGOS R4 & USID - mai 2012

Annexe 6. Questionnaires permettant d'évaluer le comportement alimentaire utilisable chez le patient avec TND (à remplir par l'entourage).

6A. Dépistage proposé par l'équipe de pédiatrie de Toulouse (CRMR PRADORT)

ECHELLE D'EVALUATION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

	0	1	2	3	4
	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni d'accord, ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
1. Votre enfant mange de façon excessive (vu son âge) ⇒ depuis quand son appétit est-il augmenté ?					
2. Il est excessivement préoccupé par la nourriture					
3. Il réclame des quantités importantes lorsqu'on le sert					
4. Il met trop de nourriture à la bouche à la fois					
5. Il compare le contenu de son assiette à celui des autres					
6. Il finit son assiette intégralement en systématique					
7. Il a tendance à vouloir finir l'assiette des autres					
8. Il a faim à peine sorti de table					
9. Il mange entre les repas					
10. Il mange en cachette					
11. Il a tendance à se faire des réserves de nourriture ou chaparde régulièrement des aliments					
12. Il mange des choses inhabituelles ou aliments impropres à la consommation. Description :					
13. L'accès à la nourriture est-il contrôlé ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Méthodes : <input type="checkbox"/> ne pas laisser traîner à vue <input type="checkbox"/> fermer le frigo à clef <input type="checkbox"/> enfermer dans les placards <input type="checkbox"/> autre					

- 14. Moment de la journée où il a le plus faim :
 matin midi goûter soir pas de différence observée

- 15. Commentaire libre sur le comportement du patient :

6B. Questionnaire d'hyperphagie de Dykens

Le questionnaire princeps a été développé et publié en 2007. Le questionnaire HQ-CT a été développé après le 1^{er} essai clinique lancé par le laboratoire Zafgen; il a été validé et mis à disposition par la Foundation for Prader-Willi Research (FPWR, USA); il est actuellement utilisé dans les essais cliniques dans le SPW car validé par l'EMA et la FDA.

Source : Dykens, E.M., Maxwell, M.A., Pantino, E., Kossler, R., and Roof, E. (2007). *Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. Obesity (Silver Spring) 15, 1816-1826.*

Il est à remplir par les parents (enfants) ou la famille ou aidant par exemple éducateur qui est présence d'un adulte suffisamment de temps par jour pour observer le comportement

Consigne : Pour chacune des questions ci-dessous, cochez la case qui correspond le mieux.

1. Quel est le degré de contrariété de votre enfant ou de l'adulte que vous accompagnez lorsque vous lui refusez la nourriture qu'il désire ?
 - Pas particulièrement contrarié
 - Un peu contrarié
 - Assez contrarié
 - Très contrarié
 - Extrêmement contrarié

2. A quelle fréquence votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez essaie-t-il de marchander ou de manipuler pour obtenir plus de nourriture aux repas ?
 - Plus d'une fois dans l'année
 - Plus d'une fois par mois
 - Une ou deux fois par semaine
 - Plusieurs fois par semaine
 - Plusieurs fois par jour

3. Une fois que votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez pense à la nourriture, est-il facile pour vous ou pour d'autres personnes de détourner son attention vers d'autres choses ?
 - Extrêmement facile, cela demande peu d'efforts
 - Très facile, cela demande juste un peu d'efforts
 - Assez difficile, cela demande des efforts
 - Très difficile, cela demande beaucoup d'efforts
 - Extrêmement difficile, cela demande des efforts importants et soutenus

4. A quelle fréquence votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez recherche-t-il de la nourriture dans les poubelles ?
 - Jamais
 - Plus d'une fois par an
 - Une à deux fois par mois
 - Une à trois fois par semaine
 - Quatre à sept fois par semaine

5. A quelle fréquence votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez se relève-t-il la nuit pour chercher de la nourriture ?
 - Jamais
 - Plus d'une nuit par an
 - Une à deux nuits par mois
 - Une à trois nuits par semaine
 - Quatre à sept nuits par semaine

6. Votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez persévère-t-il à demander ou à chercher de la nourriture lorsqu'on lui dit « non » ou « c'est fini » ?
- Il abandonne ses idées de nourriture rapidement et facilement
 - Il abandonne ses idées de nourriture assez rapidement et facilement
 - Il persévère assez dans ses idées de nourriture
 - Il est très persévérant dans ses idées de nourriture
 - Il est extrêmement persévérant dans ses idées de nourriture
7. En-dehors des horaires normaux de repas, combien de temps votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez passe-t-il à parler de nourriture ou à être impliqué dans des comportements liés à la nourriture ?
- Moins de 15 minutes par jour
 - 15 à 30 minutes par jour
 - 30 minutes à une heure par jour
 - 1 à 3 heures par jour
 - Plus de 3 heures par jour
8. A quelle fréquence votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez essaie-t-il de voler de la nourriture (événements dont vous avez connaissance) ?
- Plus d'une fois par an
 - Plus d'une fois par mois
 - Plus d'une fois par semaine
 - Plusieurs fois par semaine
 - Plusieurs fois par jour
9. Quand d'autres personnes que vous essaient d'empêcher votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez de parler de nourriture ou d'être impliqué dans des comportements liés à la nourriture, cela mène généralement à :
- Aucune perturbation ou bouleversement
 - Une très légère perturbation ou un très léger bouleversement
 - Une perturbation ou un bouleversement modéré
 - Une perturbation ou un bouleversement sévère
 - Une perturbation extrême, ces comportements ne peuvent être arrêtés.
10. Votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez est-il malin ou rapide lorsqu'il veut obtenir de la nourriture ?
- Pas particulièrement malin ni rapide
 - Légèrement malin ou rapide
 - Assez malin ou rapide
 - Très malin ou rapide
 - Extrêmement malin ou rapide
11. Dans quelle mesure les pensées, paroles ou comportement liés à la nourriture interfèrent-ils avec le quotidien normal de votre enfant ou de l'adulte que vous accompagnez (habitudes de vie, hygiène personnelle, école, travail...) ?
- Pas d'interférence
 - Interférence légère : interférence occasionnelle de la nourriture dans l'accomplissement de tâches scolaires, de travail ou d'hygiène personnelle
 - Interférence modérée : interférence fréquente de la nourriture dans l'accomplissement de tâches scolaires, de travail ou d'hygiène personnelle

- Interférence sévère : interférence quasi-quotidienne de la nourriture dans l'accomplissement de tâches scolaires, de travail ou d'hygiène personnelle
- Interférence extrême : souvent incapable de participer aux tâches d'hygiène personnelle, ou d'aller à l'école ou au travail du fait de difficultés liées à la nourriture

12. *A quel âge votre enfant ou l'adulte que vous accompagnez a-t-il montré pour la première fois un intérêt accru pour la nourriture ?*

|_|_| ans |_|_| mois

13. *La préoccupation de votre enfant ou de l'adulte que vous accompagnez pour la nourriture est-elle variable ?*

- Ne varie presque jamais*
- Reste en général identique*
- Varie de temps en temps*
- Varie assez souvent*
- Varie tout le temps*

Analyse:

Pour utiliser ce score de manière répétée on demande de le compléter sur une période de 15 jours et on enlève les questions 12 et 13 (en italique).

- Les questions 1 à 11 sont cotées de 1 à 5 (1=moins sévère 5=plus sévère) ; le score total est calculé en additionnant les scores des questions 1 à 11. Le score total varie donc de 11 à 55 avec un seuil pathologique à 19.

- Un score HQ-CT (Hyperphagia Questionnaire-Clinical Trial) a été développé spécifiquement pour une utilisation en recherche clinique ;

il ne prend en compte que 9 questions sur 11 (questions 1,2,4,5,6,7,8,9,11) qui sont cotées de 0 à 4 ; le score total HQ-CT varie donc de 0 à 36 avec un seuil pathologique à 13.

Intérêts de ces questionnaires :

Ils ont été développés spécifiquement pour le SPW. Ils sont acceptés par les agences règlementaires pour les essais cliniques. Ils peuvent être utilisés dans d'autres obésités rares avec TCA et TND.

Limites de ces questionnaires :

Ils n'explorent pas les temps de repas. Il est important de préciser aux familles qui contrôlent l'accès alimentaire de leur enfant d'envisager les réponses lorsque ce contrôle n'existe pas. Par exemple, dans les situations non ordinaires ou dans d'autres lieux que le domicile.

Influence du contexte et de l'environnement sur les réponses.

Annexe 7 : Objectifs et conseils pratiques pour la prise en charge des altérations du CA selon l'âge

Objectifs	Nourrissons Enfants < 3 ans	Enfants en âge scolaire	Adolescents > 15 ans et adultes
Maintenir les rythmes et instaurer un cadre alimentaire	<ul style="list-style-type: none"> - Pauses régulières pendant la prise des biberons - Respect de la fréquence des prises alimentaires - Adaptation du volume selon la rapidité de la prise pondérale - Exceptionnellement, augmentation de la dilution du lait - Contrôle des quantités proposées lors de la diversification - Eviter les prises alimentaires inter-prandiales 	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place d'une répartition par écrit détaillé des repas avec un cadre (horaires, structure) et si besoin éléments de ritualisation des repas (assiette et verre dédiés à l'enfant, plateau pour déterminer le volume du repas) - Limiter l'impulsivité : éviter les stimuli visuels (ne pas mettre de pain ou d'aliments à portée, limiter les quantités cuisinées,..), proposer des couverts (mimétisme), contrôler la vitesse d'ingestion de l'eau 	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place d'une répartition diététique individualisée (=cadre) par écrit non négociable, - Ritualisation des prises alimentaires en respectant horaires, quantités, et contenus. = principe de la sécurité alimentaire : « pas de doute, pas d'espoir » Utilisation de documents FALC (Faciles à Lire et à Comprendre) en cas de déficience intellectuelle
Contrôler/limiter l'accès à la nourriture	<ul style="list-style-type: none"> - Favoriser l'aspect visuel (présentation et volume des légumes, vaisselle dédiée pour l'enfant) - Proposer des saveurs variés (aromates, épices, ...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Apprentissage de la lecture des étiquettes/choix des produits, limitation des achats - Favoriser l'aspect visuel (présentation et volume des légumes, choix de la vaisselle) - Proposer des saveurs variées (aromates, épices, ...) - Fermeture à clé de la cuisine, absence de nourriture disponible au domicile 	<ul style="list-style-type: none"> - Fermeture de la cuisine ou des réserves - Identifier les sources possibles d'accès à la nourriture - Moyens de respect du cadre expliqué aux commerçants, structures d'accueil, foyer, hôpitaux, - Etre vigilants dans les trajets autonomes - Eviter les stimuli alimentaires (magasins, stages professionnels, buffets) - Eviter l'argent de poche
Contrôler le comportement		<ul style="list-style-type: none"> - Anticiper, répéter avec l'enfant l'organisation de la journée du lendemain et « négocier » les éventuelles modifications alimentaires (système d'équivalence) - Prise en charge globale des troubles du comportement (psychiatre/psychologue) - Activité physique adaptée quotidienne 	<ul style="list-style-type: none"> - Instauration d'un climat de confiance pour diminuer l'anxiété - En aucun cas, l'alimentation ne doit être un moyen de punition ou de récompense. - Planifier des activités occupationnelles tout au long de la journée non en lien avec la nourriture - Eviter les cours de cuisine notamment si non supervisés, le travail dans la restauration, - Activité physique adaptée quotidienne
Favoriser la coordination des acteurs pour une cohérence de prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> - PAI à la crèche - Répartition alimentaire écrite pour les parents et les structures d'accueil - Contact téléphonique 	<ul style="list-style-type: none"> - PAI à l'école, HDJ ou IME - Contact avec les référents - Répartition alimentaire écrite pour les parents et les structures d'accueil 	<ul style="list-style-type: none"> - Contact avec les référents à l'IMPro, l'ESAT, le foyer - Répartition alimentaire écrite pour les parents et les structures d'accueil

Annexe 8. Principales approches pharmaceutiques dans les obésités rares d'origine génétique (d'après Poitou C et al. [37])

Agent pharmaceutique	Mécanisme d'action	Pathologies ciblées
<p>Leptine recombinante humaine (métréleptine) Voie sous-cutanée 1 fois/ jour</p>	<p>Compense le déficit en leptine</p>	<p>AMM chez les patients présentant un variant homozygote/hétérozygote composite du gène de la leptine (<i>LEP</i>)</p>
<p>Analogues du GLP-1 Voie sous-cutanée Liraglutide : 1 fois/jour Exenatide : 2 fois/jour Sémaglutide : 1 fois/semaine Dulaglutide : 1 fois/semaine</p>	<p>1) Augmentation de la sensibilité à l'insuline 2) Effet central hypothalamique sur la faim et la satiété 3) Ralentissement de la vidange gastrique</p>	<p>1) AMM : obésité associée à un DT2 2) Liraglutide 3 mg/jour : AMM en France depuis Mars 2021 dans l'obésité commune utilisable dans les obésités rares (non remboursé) 4) Sémaglutide 2.4 mg/semaine : dépôt ATU de cohorte en cours pour l'obésité commune (IMC>40 sans DT2) prise en charge en CSO</p>
<p>Agoniste MC4R : Setmélanotide Voie sous-cutanée 1 fois/ jour</p>	<p>Compense le déficit ou l'absence d'activité du ligand endogène de MC4R, l'α-MSH</p>	<p>1) AMM par la FDA sous le nom de IMCIVREE pour les déficits bi-alléliques de <i>LEPR</i>, <i>POMC</i>, <i>PCSK1</i>, demande d'ATU de cohorte pour ces déficits actuellement en cours en France 2) Autres syndromes : Bardet-Biedl, Alström, anomalies SH2B1 (délétion 16p11.2), Smith-Magenis, variants hétérozygotes MC4R : essais cliniques en cours</p>

Annexe 9. Approches pharmaceutiques dans les obésités hypothalamiques lésionnelles (d'après Müller et al 2020 [242])

Agent pharmaceutique	Mécanisme d'action	Résultats	Etude(s)
Dextroamphétamine	Stimulation centrale, activation de la sécrétion de dopamine et noradrénaline, inhibition de la recapture de la dopamine	Stabilisation de la courbe d'IMC, augmentation de l'activité physique	3 études (17 CP, 1 gliomes, 3 astrocytomes, 1 méningite, tous âgés < 18 ans)
Fenofibrate + Metformine	Agoniste PPAR alpha, insulinosensibilisateur	Amélioration de l'insulinorésistance, pas d'effet sur l'IMC	10 CP pédiatriques
Diazoxide	Sulfamide hyperglycémiant	Perte de poids si associé à la metformine ; effets secondaires nombreux (oedèmes, nausées, cytolyse hépatique)	2 études (1 de cas et 1 prospective versus placebo) 18 CP + 9 CP pédiatriques en association avec la metformine
Octréotide	Analogue de la somatostatine	Baisse de l'insulinosécrétion, effet sur l'IMC modéré voir nul, augmentation du risque de lithiases biliaires	1 étude (13 CP, 4 astrocytomes, 1 germinome, 2 autres)
Substitution thyroïdienne supraphysiologique	Augmentation de la dépense énergétique liée à la thermogénèse	Perte de poids modérée pour les 3 autres lésions Pas de perte de poids pour le cas CP	2 études (1 cas de CP pédiatrique, 3 cas pédiatriques d'autres lésions)
Béloranib	Inhibiteur MetAP2	Perte de poids significative (1 mois de traitement)	1 étude (8 CP adultes) versus placebo
Analogues du GLP1 - Exenatide - Liraglutide - Dulaglutide	Agoniste du récepteur au GLP1, insulinosensibilisateur, satiétogène, ralentisseur de la vidange gastrique	Perte de poids variable selon les études (jusqu'à - 13 kg ou - 4 points d'IMC)	5 études (3 études de cas, 1 étude rétrospective, 1 étude prospective) : de 1 à 10 patients CP ou autres lésions + essai en cours randomisé contrôlé exénatide contre placebo (PHRC CRANIOEXE, Pr Gatta-Cherifi, CHU de Bordeaux)
Topiramate	Effet central anti-impulsivité alimentaire	Perte de poids modérée, effets secondaires : cardiaques, psychiatriques, somnolence	1 études de cas

Annexe 10. Synthèse de l'évaluation et suivi cardiologique en fonction des principaux syndromes connus

Syndrome	Au diagnostic	Fréquence de la surveillance
Alström Prévalence élevée de cardiomyopathies dilatées infantiles (60%). Certains patients ont une défaillance cardiaque chronique souvent de survenue plus tardive sous forme d'une cardiomyopathie dilatée mais d'autres formes sont possibles (notamment les formes restrictive) . Enfin, il existe aussi des atteintes cardiaques à minima (fraction d'éjection préservée mais avec une altération modérée de la cinétique segmentaire visible en IRM ou en échocardiographie de strain)	Consultation de cardiologie -ECG - échographie cardiaque avec si possible étude de la déformation myocardique (Strain) - IRM cardiaque si l'échogénicité est mauvaise ou dans un souci de quantification de la fibrose	Tous les 2 -5 ans ; IRM si échogénicité mauvaise ou si quantification de fibrose nécessaire ; se reporter à * (Epreuve d'effort classique est difficile à organiser chez un patient obèse, malvoyant, malentendant et désadapté à l'effort)
Bardet Biedl Surrisque de survenue d'anomalies congénitales comme insuffisance ou sténose tricuspide et pulmonaire liée aux anomalies de développement ciliaire	Consultation de cardiologie ECG+échographie cardiaque	Tous les 3 ans , compte tenu du risque de développer des complications cardiaques avec l'âge en l'absence de malformation cardiaque, plus fréquemment en cas de cardiopathie congénitale connue ; se reporter à *en cas de FRCV notamment DT2
Syndrome de Carpenter Persistance du canal artériel communication interventriculaire, sténose pulmonaire, tétralogie de Fallot du fait d'une mutation de l'epidermal growth factor 8	Consultation de cardiologie ECG+échographie cardiaque	Adaptée à chaque cardiopathie
Cohen Risque d'anomalies congénitales plus élevé et surrisque métabolique	Consultation de cardiologie ECG+échographie cardiaque	Tous les 5 ans à l'âge adulte, adaptée en cas de cardiopathie congénitale connue, se reporter à *en cas de FRCV notamment DT2
X fragile Prévalence de survenue de dilatation aortique ou de prolapsus mitraux plus élevée	Consultation de cardiologie ECG+échographie cardiaque	Echographie cardiaque à répéter si un souffle ou une dyspnée apparaît dans le suivi, se reporter à *en cas de FRCV notamment DT2
Délétion 22q11 Malformation cardiaque présente dès la naissance (70% cas). Communication inter auriculaire ou interventriculaire. Les formes les plus graves sont les malformations conotruncales (l'interruption de l'arc aortique, le tronc artériel commun et la tétralogie de Fallot). Ces cardiopathies sont détectées dès la naissance sur une cyanose associée à un souffle ou à de l'insuffisance cardiaque.	Consultation de cardiologie ECG+échographie cardiaque	Tous les 5 ans à l'âge adulte, adaptée en cas de cardiopathie congénitale connue.
Prader Willi et autres situations Pas de spécificité en dehors du risque lié à l'obésité et au DT2	Consultation surveillance systématique des FDRCV dont mesure de la pression artérielle dès l'adolescence ECG+échographie cardiaque Adressé au cardiologue si besoin	Tous les 3-5 ans à partir de l'adolescence, plus rapproché en fonction symptômes et atteintes éventuelles. Se reporter à *en cas de FRCV notamment DT2

*Pour les patients adultes avec potentielle coronaropathie (terrain à risque), une **imagerie de stress** (par exemple, scintigraphie sous dobutamine) peut être proposée tous les 2 à 5 ans.

Annexe 11. Contenu et rythme de suivi d'une obésité de cause rare.

Parcours de soin ObeRar – Proposition de fréquence de suivi						
Items X : recommandé en systématique # : à adapter au patient et à la situation clinique En l'absence de précision « enfant » ou « adulte », les items s'appliquent aux deux	Evaluation initiale	/3 mois	/6 mois	/1 an	/3-5 ans	Objectifs
Etiologie et génétique						
Diagnostic posé	X					Détail de l'évaluation globale cf partie 2
Sans étiologie				X chez l'enfant	X chez l'adulte	Se reposer la question de l'étiologie en fonction évolution courbe IMC, TCA et TND et des connaissances génétiques en cours
Corpulence						
Enfant Poids, taille, IMC	X	X < 6 ans	X			Courbe poids taille IMC -> fin de croissance, dater le début du surpoids/obésité (IMC > IOTF 25 et 30)
Adulte Poids, IMC	X			X		Fréquence tous les 6 mois si phase de prise de poids, voire plus rapproché avec le médecin traitant ou ESMS si besoin
Périmètre crânien (enfant)	X	X < 6 ans				Tous les 3 à 6 mois jusqu'à la fin de la croissance staturale
DEXA (enfant ? + adulte)	X				X	Permet de suivre l'évolution de la masse grasse. A réaliser plus souvent si variations pondérales++
DER par calorimétrie indirecte (adulte seulement non ?)	X				#	Aide à la compréhension des variations pondérales et à guider la prescription diététique. A réaliser plus souvent si variations pondérales++
Troubles du comportement alimentaire						
Enfant	X	X < 6 ans	X			Par un(e) diététicien(ne) expert(e) en TCA avec appui du médecin spécialisé en nutrition et/ou psychologue/psychiatre, les consultations peuvent être plus rapprochées en début de prise en charge, en cas de changement de situations (familial, établissements) et/ou aggravation du poids, un relai doit être pris par des structures de ville (diététicien (ne) ESMS, libéral (e)) pour un suivi du cadre alimentaire rplus rapproché
Adulte	X		X			
Sédentarité et activités physiques						
Enfant	X	X < 6 ans	X			Par un (e) enseignant (e) en APA, psychomotricien
Adulte	X		X			Par un (e) enseignant (e) en APA, médecin de MPR, les consultations seront rapprochées en cas de changement de situations (familial, établissements) et/ou aggravation du poids, un relai doit être pris par des structures de ville (kiné, enseignant APA ESMS, groupes) pour des séances hebdomadaires
Médecine Physique et réadaptation (MPR)						
Enfant	#		#			En fonction de la clinique adresser au spécialiste (MPR, rhumatologie, médecin de la douleur) radiographies hanche et rachis, suivi ergothérapeute, kinésithérapeute, psychomotricien, podologue, orthopédiste, prescription aides techniques si besoin en fonction situation clinique

Adulte	#			#		
Parcours de soin ObeRar – Proposition de fréquence de suivi						
Items X : obligatoire et # : à adapter au patient et à la situation clinique	Evaluation initiale	/3 mois	/6 mois	/1 an	/3-5 ans	Objectifs
Suivi des troubles psychologiques et/ou psychiatriques						
Clinique	X	X < 6 ans	X			Evaluer à chaque visite les troubles psychologiques et comportementaux, inclure les proches Avis spécialisé (psychologue/psychiatre), suivi et prescription de rééducations en fonction de la clinique et des besoins A répéter au cours du temps en fonction de l'âge
Avis psychologue/ psychiatre, rééducations	X			#		
Bilan neuropsychologique et fonctionnel	X				#	
Suivi métabolique y compris hépatique						
Enfant	X		X >12 ans si risque élevé ou modéré	X		Au minimum : glycémie à jeun, insulinémie, HbA1c, EAL, ASAT, ALAT, GGT, uricémie tous les ans, Surveillance à rapprocher si anomalie. +/- HGPO tous les 5 ans Distinguer les situations à risque élevée (Aslström, craniopharyngiome) ou modéré (BBS, Cohen). Si DT2 : examens (fond d'œil/rétinographie annuel, microalbuminurie tous les 6 mois, dépistage de complications cardiovasculaires) Echographie abdominale, consultation hépatologie en fonction contexte
Adulte	X		X risque élevé ou modéré	X		
Suivi endocrinien						
Enfant et adulte	X			#		Insuffisances anté-hypophysaires avec dosage de base/hypogonadisme /troubles pubertaires/signes diabète insipide. Si anomalie : IRM, tests dynamiques si besoin, surveillance des suppléments hormonaux Surveillance ectopie testiculaire et si besoin adresser à urologue
	X			X (si ectopie testiculaire)	#	
Ostéodensitométrie	X				#	Dépistage et surveillance en fonction de la clinique et des traitements
Suivi gynécologique et urologique						
Adolescente et adulte	X				X	Par gynécologue, à la puberté, en fonction des pathologies, discussion de la contraception et projet de grossesse éventuel, dépistage des cancers de la femme, suivi d'une éventuelle grossesse
Hommes/femmes à tous les âges	X			X	#	Rechercher incontinence urinaire, énurésie, troubles de la miction Adresser à urologue si besoin (bilan urodynamique, rééducation etc..)
Suivi respiratoire et sommeil						
Dépistage et suivi des troubles du sommeil, des troubles ventilatoires nocturnes et des atteintes pulmonaires	X			X	#	Clinique (sommeil, dyspnée) tous les ans par le médecin référent Adresser au spécialiste si besoin pneumologue si atteintes respiratoires (SAS, SAOH), neurologue si troubles du sommeil, surveillance appareillage nocturne, traitement, /EFR/GDS en fonction de la situation clinique PSG dans l'enfance et au début de l'âge adulte (bilan des 48h) puis en fonction de la clinique
					#	

Parcours de soin ObeRar – Proposition de fréquence de suivi						
Items X : obligatoire et # : à adapter au patient et à la situation clinique	Evaluation initiale	/3 mois	/6 mois	/1 an	/3-5 ans	Objectifs
Suivi gastro entérologie						
Clinique	X			X	#	Rechercher RGO, constipation, par le médecin référent Adresser au spécialiste si besoin
Suivi néphrologique						
Clinique, bilan sanguin et urinaire	X			X		Ionogramme sanguin, créatinine plasmatique, débit de filtration glomérulaire, protéinurie/albuminurie et créatinine urinaire sur échantillon
Examens complémentaires	#				#	Echographie rénale, cytologie urinaire Adresser à néphrologue en fonction résultats et contexte clinique et syndrome (BBS par exemple)
Suivi cardiologique (détaillé en fonction des causes en annexe 10)						
Clinique, ECG	X			X		Dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaires, tension artérielle, symptômes (angor, dyspnée, palpitations)
Avis spécialisé et examens complémentaires					#	Adresser au cardiologue , échographie cardiaque annuelle ou tous les 3/5 ans voire imagerie de stress/épreuve d'effort, IRM cardiaque
Suivi des troubles veinolymphatiques/cutanés						
Clinique	X			X	#	Rechercher lésions cutanées, signes d'insuffisance veineuse et/ou lymphatique, lipoedème, facteurs de risque d'érysipèle, consultation spécialisée en fonction du contexte Adresser au spécialiste si besoin (phlébologue, angiologue, dermatologue)
Suivi sensoriel						
Clinique	X			X	#	Rechercher troubles visuels et auditifs en fonction étiologie Adresser au spécialiste ophtalmologue-orthoptiste/ORL, rééducation/appareillage si besoin
Suivi social, éducatif						
Suivi social, dépistage des facteurs de risque de rupture, précarité, familles en difficultés, Education thérapeutique	X			X		Scolarité, insertion sociale, parcours professionnel, aides aux démarches (MDPH, ALD, protection juridique), mode de vie, retentissement sur la vie familiale : les parents et la fratrie Patient et son entourage

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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 9 Haute Autorité de Santé. PNDS - Générique Polyhandicap. 2020. Available from: 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
- 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
- 12 Haute Autorité de Santé. PNDS - Syndrome d'Alström. 2019. Available from: 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
- 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
- 15 Haute Autorité de Santé. PNDS - Syndrome de Cohen. 2017. Available from: 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
- 17 Haute Autorité de Santé. PNDS - Délétion 22q11. 2016. Available from: 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
- 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 β -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 Grütters-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 neclin 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 Tuwaijri 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 SJ, 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*. 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, Cooman 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*. 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, Loïsele 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, Hjelmsæth 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 Δ 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- β . *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 γ 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®*. 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®*. 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-Bastaraud 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, Douzgou 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 Strafaci 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 Ferràu 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.* 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, HCRTR1 and HCRTR2 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 Schrandner-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, Douzougou 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*. 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, Coومان 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
- 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-Castanedo 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
- 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 Anandhkrishnan 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
- 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
- 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 JWW, 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 Neuhouser 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
- 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
- 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
- 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
- 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/NUT2017SA014_1.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/spp_-_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, Dommergues 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. PNDS - 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, Langoza 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
- 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
- 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
- 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, Grønsvov 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 endometroid 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, Averna 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, Arulselvan 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
- 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.