

■ Revues générales

Nouveaux traitements de l'hyperphagie de l'adolescent obèse : révolution ou simple évolution ?

RÉSUMÉ : Les progrès importants dans la compréhension des mécanismes à l'origine de l'hyperphagie et de l'obésité de l'enfant ouvrent des perspectives thérapeutiques majeures pour sa prise en charge et la possible prévention de l'obésité massive. L'obésité étant une véritable maladie des centres régulateurs du poids, les prises en charge classiques ont montré leur limite, voire leur inefficacité à long terme, chez les enfants les plus à risque. Le développement des nouvelles molécules ciblant l'hyperphagie, comme les agonistes MC4R pour les formes génétiques par interruption de la voie leptine/mélanocortines et les agonistes du GLP-1 dans les formes plus communes, est un progrès majeur et ouvre la voie vers une véritable médecine de précision dans l'obésité de l'enfant, pouvant éviter l'aggravation inéluctable de la prise de poids, en particulier chez les enfants les plus prédisposés.



B. DUBERN

Service Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

L'hyperphagie est définie par la consommation permanente d'une nourriture trop abondante. Elle est le plus souvent associée au développement d'une obésité, en particulier chez les enfants.

Cette hyperphagie est à distinguer de l'hyperphagie boulimique qui est un véritable trouble du comportement alimentaire selon le DSM-V. Cette dernière se caractérise en effet par des épisodes répétés de prises alimentaires abondantes (ou *binge*) sur une courte durée avec un sentiment de perte de contrôle et au moins trois des caractéristiques suivantes (manger beaucoup plus rapidement que la normale ou jusqu'à se sentir inconfortable, manger de grandes quantités de nourriture sans ressentir la faim physiquement, ou encore se sentir dégoûté de soi-même, déprimé ou très coupable après avoir trop mangé) [1]. Cette distinction est importante en clinique pour la prise en charge des patients mais il existe probablement un *continuum* entre ces différentes situations au

cours du temps, notamment chez certains adolescents soumis à des restrictions intenses répétées [2, 3].

Du fait de l'impact majeur de l'hyperphagie sur la qualité de vie des patients souffrant de formes génétiques d'obésité et de l'efficacité médiocre des prises en charge classiques, voire de la chirurgie bariatrique chez ces patients [4-6], de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant l'hyperphagie ont été développées ces dernières années avec des résultats très encourageants, ouvrant maintenant des perspectives thérapeutiques pour les formes plus communes d'obésité.

L'hypothalamus, acteur central dans le contrôle de la prise alimentaire

La meilleure compréhension des mécanismes à l'origine de l'obésité précoce, et en particulier la description des formes génétiques (monogéniques ou syndromiques), a permis ces dernières années

Revue générale

de confirmer qu'il s'agissait d'une maladie des centres régulateurs du poids à l'origine du déséquilibre prolongé de la balance énergétique et de l'excès de masse grasse. En effet, les nombreux gènes impliqués, et en particulier ceux de la voie leptine/mélanocortines, sont associés au développement précoce de l'obésité avec une hyperphagie intense dès la petite enfance en cas de variants homozygotes, hétérozygotes composites ou hétérozygotes simples [7]. Cette voie située dans le noyau arqué joue un rôle central dans le contrôle hypothalamique de la prise alimentaire par l'intermédiaire de neurones anorexigènes à propiomélanocortine (POMC) et de neurones orexigènes exprimant le neuropeptide Y (NPY) et l'*agouti-related protein* (AgRP) (fig. 1). Ainsi, la leptine produite par l'adipocyte se fixe sur son récepteur spécifique LEP-R exprimé au niveau de l'hypothalamus, activant des neurones anorexigènes et inhibant des neurones orexigènes. À la suite de ce signal, la protéine POMC est alors clivée par les enzymes prohormone-convertases codées par les gènes *PCSK1* et 2, aboutissant à la production de mélanocortines. Ces dernières, en particulier l' α -MSH (*melanocyte stimulating hormone*), activent ensuite des récepteurs aux mélanocortines couplés aux protéines G codés principalement par *MC3R* et *MC4R* au niveau hypothalamique avec production locale d'AMPc aboutissant à la régulation de la prise alimentaire [8]. L'interruption de cette voie clé chez l'animal est associée à des tableaux d'obésité avec augmentation des prises alimentaires et anomalies endocriniennes.

Chez l'homme, son altération entraîne aussi un dysfonctionnement des signaux de faim et de satiété avec, comme phénotype commun, la sévérité et la précocité de l'obésité, l'hyperphagie intense et parfois des troubles endocriniens et/ou des troubles neurodéveloppementaux. Ce tableau est commun à certaines obésités syndromiques, telles que les syndromes de Prader-Willi ou de Bardet-Biedl et aux obésités dites monogéniques par variants pathogènes dans les gènes de la voie leptine/mélanocortines [7].

Plusieurs hormones digestives sécrétées comme les cellules entéroendocrines du

tube digestif sont aussi impliquées dans le contrôle à court terme de la prise alimentaire. C'est le cas de la ghréline, hormone orexigène produite par l'estomac ou celui des entérohormones comme la CCK, le PYY ou encore le GLP-1 qui ont un effet anorexigène en agissant au niveau de l'hypothalamus, *via* le nerf vague. Cet effet des hormones digestives sur la prise alimentaire a été démontré grâce aux observations, après une chirurgie bariatrique révélant que des modifications dans la sécrétion de ces hormones étaient en partie responsables de l'effet anorexigène de la chirurgie bariatrique (réduction de la ghrélinémie après sleeve gastrectomie ou augmentation de la sécrétion de PYY et CCK après by-pass) [9].

D'autres facteurs peuvent enfin influencer le contrôle hypothalamique de la prise alimentaire comme des facteurs psychologiques (alimentation émotionnelle en particulier chez l'adolescent) ou environnementaux (rythmes de vie, accès à la nourriture) du fait des relations étroites entre l'hypothalamus et d'autres zones cérébrales comme le cortex impli-

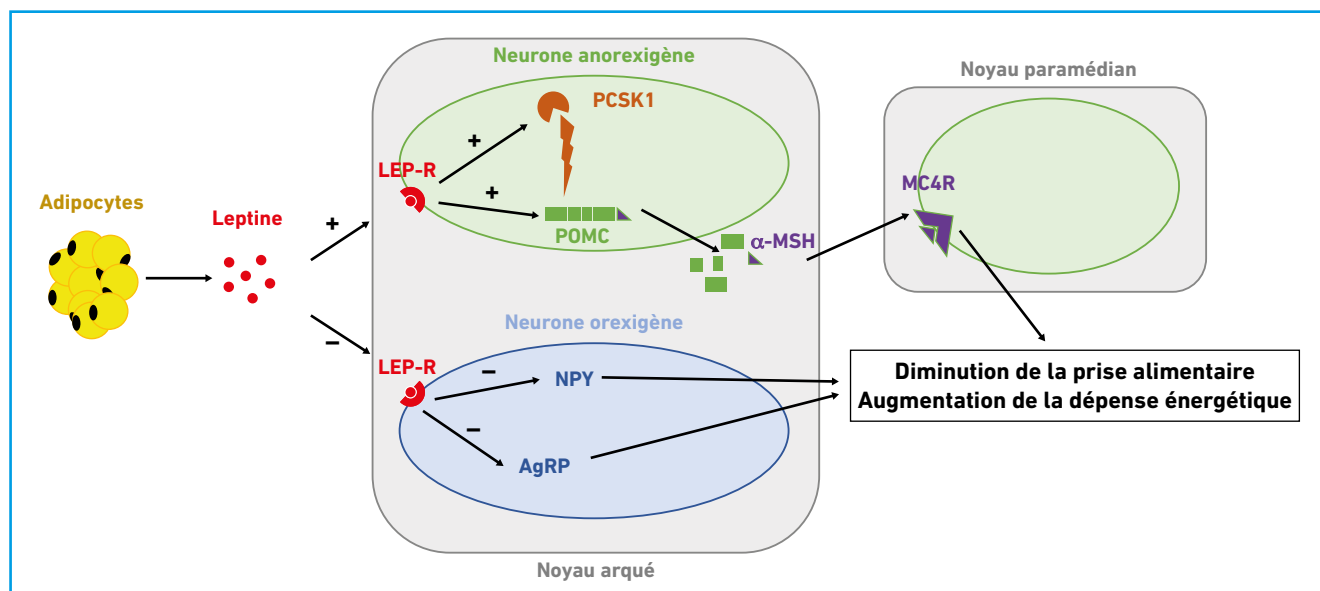


Fig. 1 : Schéma simplifié de la voie de signalisation leptine-mélanocortines. La leptine agit au niveau du noyau arqué dans l'hypothalamus *via* son récepteur LEP-R. Elle active des neurones anorexigènes qui expriment la propiomélanocortine (POMC) et inhibe des neurones qui expriment des peptides orexigènes comme le neuropeptide Y (NPY) et l'*agouti related-protein* (AgRP). La protéine POMC est clivée par l'enzyme prohormone convertase subtilisin/kexin 1 (*PCSK1*). Le clivage de POMC entraîne la production des mélanocortines, notamment l' α -MSH (*Melanocyte Stimulating Hormone*) qui active le récepteur MC4R (récepteur aux mélanocortines de type IV). Cette activation va aboutir en aval à une réduction de la prise alimentaire et augmenter la dépense énergétique.

qué dans les capacités de contrôle ou le système limbique impliqué dans le système de récompense [10].

Traitements ciblant la voie leptine/mélanocortines

Du fait du rôle central de MC4R au niveau de la voie leptine/mélanocortines, il est apparu rapidement comme une cible thérapeutique en cas d'interruption de la voie leptine-mélanocortines en amont de ce récepteur clé, en dehors du rare déficit en leptine traité par leptine injectable. Ainsi, des molécules appelées "agonistes pharmacologiques de MC4R" ont été développées afin d'induire un signal de satiété *via* l'activation de MC4R.

Chez l'animal, l'administration d'un agoniste hautement sélectif (RM-493 ou setmelanotide) a induit une diminution de la prise alimentaire, une augmentation de la dépense énergétique totale, une perte de poids et une amélioration de la sensibilité à l'insuline après 8 semaines de traitement, sans aucun effet secondaire [5]. Puis, son administration chez deux adultes porteurs d'un variant homozygote de POMC (situé en amont du MC4R) a permis la restitution du signal mélanocortine avec une perte de poids majeure (–51 kg et –20,5 kg à respectivement 42 et 12 semaines) et une amélioration franche des scores d'hyperphagie [6]. Puis, chez des patients âgés de plus de 12 ans atteints d'obésité par déficit en POMC ou LEPR, l'administration de cet agoniste hautement sélectif a aussi induit une réduction de l'hyperphagie avec une perte de poids de plus de 10 % après 1 an de traitement [10, 11].

Devant ces effets très intéressants, la setmelanotide (IMCIVREE, *Rythm Pharmaceuticals*) est autorisée depuis 2022 dans les situations rares d'obésité par interruption de la voie leptine-mélanocortines (déficit en POMC/PCSK1 et LEPR). Aucun effet secondaire grave cardiovasculaire ou sur l'humeur n'est décrit chez ces patients

sous setmelanotide. En revanche, une hypermélanodermie du fait de l'action de l'agoniste de MC4R sur les récepteurs de type 1 au niveau cutané et des réactions locales transitoires au niveau du site d'injection, sont fréquemment notées chez les patients traités par cette molécule [12]. La description récente de l'évolution des deux premiers patients déficitaires en POMC, traités depuis 7 ans en continu par setmelanotide, a montré la persistance de son effet bénéfique sur l'hyperphagie, l'absence d'autres effets secondaires à long terme et, surtout, une amélioration franche de la qualité de vie [13]. Ces résultats encourageants plaident pour un élargissement de son indication aux enfants souffrant d'obésité avec variants hétérozygotes dans les gènes de la voie leptine/mélanocortines et avec une hyperphagie précoce à l'origine de l'obésité sévère et précoce.

Une autre indication depuis 2022 de la setmelanotide est le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) à partir de l'âge de 6 ans. En effet, le défaut d'adressage de LEPR au pôle des cellules hypothalamiques impliquées dans le contrôle de

POINTS FORTS

- L'obésité de l'enfant est une véritable maladie des centres régulateurs du poids situés dans l'hypothalamus.
- L'hyperphagie caractéristique des enfants développant un excès de masse grasse en raison du déséquilibre de la balance énergétique est à distinguer de l'hyperphagie boulimique qui est un trouble du comportement alimentaire.
- Les molécules ciblant les centres hypothalamiques régulateurs du poids permettent de contrôler l'hyperphagie et induisent une perte de poids.
- La setmelanotide, agoniste de MC4R, permet de restituer le signal de satiété en cas d'interruption de la voie leptine -mélanocortines (déficit en POMC, LEPR ou syndrome de Bardet-Biedl).
- Les agonistes du GLP-1, voire les co-agonistes, sont une perspective majeure pour contrôler la prise alimentaire dans les obésités plus communes.

la prise alimentaire décrit dans le BBS est responsable, en grande partie, de l'hyperphagie et l'obésité précoce de ces patients. La setmelanotide a montré, là aussi, son effet bénéfique en réduisant l'hyperphagie et en améliorant la qualité de vie des patients mais aussi des aidants [14]. Certains mécanismes moléculaires pouvant être partagés par d'autres formes génétiques d'obésité, cette molécule pourrait avoir des indications plus larges, comme dans le syndrome de Prader-Willi en cas de variant du gène *MAGEL 2* impliqué dans les neurones à POMC, mais cela reste à démontrer par des essais thérapeutiques.

D'autres innovations thérapeutiques se sont aussi rapidement développées ces dernières années dans certaines obésités syndromiques comme le SPW et ciblent aussi l'hyperphagie comme la diazoxide (puissant agoniste du canal K⁺/ATP, agissant au niveau des neurones hypothalamiques) (NCT02034071 et NCT02893618 chez des adolescents et jeunes adultes); le liraglutide, agoniste du GLP1, chez les adolescents (NCT02527200) ou l'AZP-531, analogue de la ghréline non acylée [15, 16]. Elles

Revue générale

pourraient donc, dans l'avenir, faire partie de la prise en charge personnalisée de ces patients dès le plus jeune âge en complément des autres traitements comme l'hormone de croissance, par exemple [17].

Intérêt des agonistes du GLP-1 dans le contrôle de l'hyperphagie

Les agonistes du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) sont actuellement une thérapeutique médicamenteuse prometteuse pour les adultes en situation d'obésité et probablement aussi pour les enfants et les adolescents. Le GLP-1 est une entérohormone produite par les cel-

lules entéroendocrines du tube digestif, connue depuis plusieurs années pour son effet incrétine dans le traitement du diabète de type 2. Plus récemment, son effet anorexigène par son action au niveau de l'hypothalamus *via* le nerf vague a été largement documenté. Ainsi, des analogues de GLP-1 sont actuellement développés pour renforcer le signal de satiété chez les patients en situation d'obésité [18]. Les effets secondaires sont principalement digestifs à l'initiation du traitement (nausées, douleurs abdominales) et nécessitent d'augmenter progressivement la dose.

Chez l'enfant, le liraglutide est autorisé à partir de 12 ans mais sans remboursement dans l'indication de l'obésité

(**tableau I**). D'autres molécules arrivent sur le marché comme le sémaglutide avec une injection par semaine et une perte de poids d'environ -15 % après 52 semaines de traitement chez les adultes souffrant d'obésité [19]. Chez les adolescents, un effet similaire a été récemment décrit avec une perte de poids identique après 68 semaines de traitement [20]. Cette molécule devrait rapidement être autorisée chez les adultes puis les adolescents.

En raison de l'effet bénéfique de ce type de molécules sur la prise alimentaire et l'évolution pondérale, des co-agonistes, couplant analogues du GLP-1 et d'autres molécules comme le GIP sont développées et seront probablement des théra-

Type de prise en charge	Objectifs	Moyens
Mesures diététiques	● Réduction des apports énergétiques	● Réduction des aliments à forte densité énergétique (produits gras) ● Limitation du grignotage ● Réduction des boissons sucrées ● Aucun aliment ni boisson interdits ● Éviter la déstructuration des repas avec une optimisation de leur répartition
Activité physique	● Augmentation de l'activité physique et lutte contre la sédentarité	● Marche quotidienne (trajets pour l'école, promenade du chien) ● Activités physiques de loisir à favoriser ● Activité sportive extrascolaire ● Activité physique adaptée (programme prescriptif)
Soutien psychologique	● Travail sur l'estime de soi, stigmatisation, motivation	● Évaluation et prise en charge psychologique à proposer rapidement (psychologue clinicien, pédopsychiatre)
Éducation thérapeutique	● Accompagnement pour les changements du mode de vie	● Programmes d'ETP dédiés dans les réseaux de ville ou dans les CSO à compétence pédiatrique ou en HDJ dans certains SSR ● Parcours de soins pour les obésités complexes (ex : OBEPEDIA)
Médicaments	● Setmelanotide en cas de déficit en POMC/PCSK1 ou LEPR ou syndrome de Bardet-Biedl	● Accès précoce validé par l'HAS en 2022 avec validation de l'indication en RCP du CRMR PARDORT
	● Agoniste du GLP-1 ● Liraglutide ● Sémaglutide (à partir de 18 ans) ● Co-agonistes (en développement)	● AMM à partir de 12 ans ● Non remboursé
Chirurgie bariatrique	● À partir de 15 ans	● Dans un CSO à compétence pédiatrique
Chirurgie esthétique	● Cure d'adiposogyncomastie	● Après évaluation psychologique

Tableau I : Les différentes mesures thérapeutiques possibles dans l'obésité de l'enfant selon les situations cliniques.

peutiques d'avenir du fait de leur effet cumulatif potentiel sur le poids et la satiété [21]. C'est le cas notamment du tirzepatide [22] Le développement rapide de ces molécules et l'absence d'effets secondaires majeurs indiquent qu'ils feront probablement partie de l'arsenal thérapeutique chez les enfants en situation d'obésité dès l'âge de 12 ans, voire 6 ans pour la setmelanotide, et permettront de limiter l'évolution pondérale et prévenir potentiellement certaines obésités sévères à l'âge adulte [23].

■ Conclusion

Le développement rapide de ces nouveaux traitements est un nouveau tournant dans la prise en charge des obésités sévères. En ciblant l'hypothalamus et les zones impliquées dans le contrôle de la faim, ils permettent d'entrevoir le développement d'une véritable médecine de précision dans l'obésité pédiatrique, d'éviter l'aggravation inéluctable de la prise de poids et le développement d'une obésité massive à l'âge adulte, en particulier pour les enfants les plus prédisposés. Ils seront probablement une option à proposer à mi-chemin entre les mesures classiques d'accompagnement diététique avec activité physique et la chirurgie bariatrique, voire en la remplaçant à terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. SILÉN Y, KESKI-RAHKONEN A. Worldwide prevalence of DSM-5 eating disorders among young people. *Curr Opin Psychiatry*, 2022;35:362-71.
2. FOX CK, NORTHROP EF, RUDSER KD *et al.* Contribution of Hedonic Hunger and Binge Eating to Childhood Obesity. *Child Obes Print*, 2021;17:257-262.
3. CHAMAY-WEBER C, COMBESURE C, LANZA L *et al.* Screening obese adolescents for binge eating disorder in primary care: the adolescent binge eating scale. *J Pediatr*, 2017;185:68-72.e1.
4. KÜHNEN P, WABITSCH M, VON SCHNURBEIN J *et al.* Quality of life outcomes in two phase 3 trials of setmelanotide in patients with obesity due to LEPR or POMC deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 2022;17:38.
5. WABITSCH M, FEHNEL S, MALLYA UG *et al.* Understanding the Patient Experience of Hunger and Improved Quality of Life with Setmelanotide Treatment in POMC and LEPR Deficiencies. *Adv Ther*, 2022;39:1772-1783.
6. POITOU C, PUDEUR L, DUBERN B *et al.* Long-term outcomes of bariatric surgery in patients with bi-allelic mutations in the POMC, LEPR, and MC4R genes. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*, 2021;S1550-7289:00233-1.
7. DUBERN B, MOSBAH H, PIGEYRE M *et al.* Rare genetic causes of obesity: Diagnosis and management in clinical care. *Ann Endocrinol*, 2022;83:63-72.
8. FAROOQI IS. Monogenic obesity syndromes provide insights into the hypothalamic regulation of appetite and associated behaviors. *Biol Psychiatry*, 2022;91:856-859.
9. PAPAMARGARITIS D, LE ROUX CW. Do gut hormones contribute to weight loss and glycaemic outcomes after bariatric surgery? *Nutrients*, 2021;13:762.
10. CLÉMENT K, VAN DEN AKKER E, ARGENTE J *et al.* Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;8:960-970.
11. KÜHNEN P, CLÉMENT K, WIEGAND S *et al.* Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med*, 2016;375:240-246.
12. KANTI V, PUDEUR L, JAHNKE I *et al.* A melanocortin-4 receptor agonist induces skin and hair pigmentation in patients with monogenic mutations in the leptin-melanocortin pathway. *Skin Pharmacol Physiol*, 2021;34:307-316.
13. KÜHNEN P, CLÉMENT K. Long-term MC4R agonist treatment in POMC-deficient patients. *N Engl J Med*, 2022;387:852-854.
14. HAWS RM, GORDON G, HAN JC *et al.* The efficacy and safety of setmelanotide in individuals with Bardet-Biedl syndrome or Alström syndrome: phase 3 trial design. *Contemp Clin Trials Commun*, 2021;22:100780.
15. DIENE G, ANGULO M, HALE PM *et al.* Liraglutide for weight management in children and adolescents with prader-willi syndrome and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022;dgac549.
16. CONSOLI A, ÇABAL BERTHOUMIEU S, RAFFIN M *et al.* Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome : TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. *Transl Psychiatry*, 2019;9:274.
17. TAUBER M, DIENE G. Prader-Willi syndrome: hormone therapies. *Handb Clin Neurol*, 2021;181:351-367.
18. JENSTERLE M, JANEŽ A. Glucagon like peptide 1 receptor agonists in the treatment of obesity. *Horm Res Paediatr*, 2021;
19. WILDING JPH, BATTERHAM RL, CALANNA S *et al.* Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*, 2021;384:989-1002.
20. WEGHUBER D, BARRETT T, BARRIENTOS-PEREZ M *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*, 2022;387:2245-57.
21. ARSLANIAN SA, HANNON T, ZEITLER P *et al.* Once-weekly dulaglutide for the treatment of youths with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2022;387:433-443.
22. JASTREBOFF AM, ARONNE LJ, AHMAD NN *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*, 2022;384:1434-1435.
23. RYAN DH. What do next-generation anti-obesity medications setmelanotide, semaglutide, tirzepatide and bimagrumab mean for clinical practice? *J Obes Metab Syndr*, 2021;30:196-208.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants: Rythm Pharmaceuticals, Novo-Nordisks, Nestlé Health Science.