

**UNIVERSITE DE NANTES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

**ANNEE 2005**

**N°14**

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**PAR**  
**Florence GRIMAUD**

---

**Présentée et soutenue publiquement le 3 mars 2005**

**OBESITE :**  
**LA PLACE DES FORMES MONOGENIQUES**

**Président :** Monsieur BARD J-M., Professeur de Biochimie.

**Membres du Jury :** Madame BOBIN-DUBIGEON C., Maître de  
Conférences de pharmacologie.  
Madame STEFF C., Docteur en Pharmacie.  
Madame FRANCHOT A., Docteur en Pharmacie.

**OBESITE:**

**LA PLACE DES FORMES MONOGENIQUES**



Fernando Botero  
Scène de famille, 1969

---

Même s'il est bien connu que l'obésité se constate au sein des familles par des ressemblances entre les divers membres, jusqu'à tout récemment, le risque d'obésité chez un individu présentant des antécédents familiaux d'obésité n'était pas clairement établi...

« Entre voir et pouvoir prouver, il y a cependant une différence, la même qui sépare l'art de la science »

Konrad Lorenz, L'agression, 1963.

---

## REMERCIEMENTS

---

### **A Monsieur Bard,**

Professeur en Biochimie,  
qui me fait l'honneur de présider ce jury.  
Recevez ici, l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

### **A Madame Bobin-Dubigeon,**

Maître de conférences en pharmacologie,  
En témoignage de ma profonde reconnaissance pour m'avoir guidée  
patiemment dans l'élaboration de cette thèse.  
Un grand merci pour votre disponibilité, votre dynamisme et  
vos précieux conseils.  
Recevez mes sincères remerciements et mon profond respect.

### **A Madame Steff,**

Pharmacien,  
Pour m'avoir accueillie au sein de votre officine et fait découvrir  
les diverses facettes de l'exercice officinal.  
Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury.  
J'exprime également toute ma reconnaissance à Madame  
Pervier, Isabelle et Sophie pour leur accueil chaleureux et leur  
gentillesse.

### **A Madame Franchot,**

Pharmacien,  
qui avec son mari m'a permis au fil de mes années d'étude de  
travailler avec eux, m'a soutenue et conseillée avec gentillesse  
dans mon exercice professionnel.  
Merci de m'avoir fait partager votre compétence et d'être là  
aujourd'hui.  
Que cette année marque le début d'une collaboration et d'une  
amitié.

# SOMMAIRE

Remerciements.....	4
Sommaire.....	6
Liste des figures.....	11
Liste des Tableaux.....	13
Liste des abréviations.....	14
Introduction.....	15
<b>Première partie : Généralités sur l'obésité.....</b>	<b>16</b>
1. Introduction.....	17
2. Définition de l'obésité .....	17
3. Evaluation de l'obésité .....	18
3.1. Basée sur la mesure du poids .....	18
3.1.1. Poids.....	18
3.1.2. Poids, taille et IMC .....	19
3.1.2.1. Définition de l'IMC .....	19
3.1.2.2. Calcul .....	19
3.1.2.3. Fiabilité.....	19
3.1.2.4. Choix de cette mesure de référence .....	19
3.1.2.5. Classification du surpoids et de l'obésité de l'adulte selon l'IMC...	20
3.1.2.6. Limites de l'utilisation de l'IMC .....	22
3.2. Basée sur la composition corporelle .....	22
3.2.1. Répartition de la masse grasse .....	22
3.2.2. Mesure du tour de taille .....	22
3.2.3. Mesure du tour de hanches.....	23
3.2.4. Rapport tour de taille, tour de hanches .....	23
3.2.5. Autres méthodes d'évaluation de la masse grasse .....	23
4. Physiologie du tissu adipeux.....	25
4.1. Introduction .....	25
4.1.1. Le tissu adipeux .....	25
4.1.2. Les adipocytes .....	25
4.2. Caractéristiques et répartition des adipocytes.....	26
4.2.1. Structure de l'adipocyte .....	26
4.2.1.1. Les adipocytes de la graisse blanche .....	27
4.2.1.2. Les adipocytes de la graisse brune .....	28
4.3. Fonctions des adipocytes.....	29
4.4. Hyperplasie et hypertrophie des adipocytes.....	32
5. Formes cliniques de l'obésité : repartition du tissu adipeux .....	32
5.1. Obésité androïde .....	32
5.2. Obésité gynoïde.....	33
5.3. Obésité de la ménopause .....	34
6. Epidémiologie de l'obésité .....	35
6.1. Epidémie mondiale de l'obésité .....	35

6.2.	Situation sur le continent américain .....	36
6.2.1.	La prévalence .....	36
6.2.2.	Le modèle américain.....	38
6.3.	Situation en France .....	38
6.4.	Situation dans les pays en voie de développement.....	44
6.5.	Enjeu de santé publique .....	45
7.	Physiopathologie de l'obésité .....	46
7.1.	Introduction .....	46
7.1.1.	Balance énergétique de l'obèse .....	46
7.1.2.	Processus de développement de l'obésité .....	47
7.2.	La génétique .....	49
7.3.	Les apports alimentaires .....	50
7.4.	Les dépenses énergétiques.....	52
7.5.	Les facteurs psychologiques.....	52
7.6.	Autres facteurs impliqués dans la physiopathologie.....	53
7.7.	Conclusion.....	54
8.	Les complications de l'obésité.....	55
8.1.	Complications métaboliques.....	55
8.1.1.	Différences entre obésité androïde et gynoïde au niveau des complications .....	55
8.1.2.	Le diabète .....	56
8.1.2.1.	Comment se développe l'Insulinorésistance.....	56
8.1.2.2.	L'intolérance aux hydrates de carbone.....	57
8.1.3.	Les dyslipémies .....	57
8.1.4.	Syndrome métabolique .....	58
8.2.	Troubles endocriniens et hormonaux .....	58
8.2.1.	Chez la femme.....	59
8.2.1.1.	Troubles de l'ovulation et infertilité.....	59
8.2.1.2.	Hyperœstrogénie .....	59
8.2.1.3.	Troubles obstétricaux.....	59
8.2.2.	Chez l'homme .....	59
8.3.	Complications respiratoires .....	60
8.3.1.	Syndrome d'apnée du sommeil.....	60
8.3.2.	Dyspnées d'effort .....	60
8.3.3.	Hypertension artérielle pulmonaire.....	60
8.4.	Complications cardiovasculaires.....	61
8.4.1.	Hypertension artérielle.....	61
8.4.2.	Insuffisance cardiaque.....	61
8.4.3.	Pathologies associées .....	62
8.5.	Complications oncologiques .....	62
8.5.1.	Chez l'homme .....	62
8.5.2.	Chez la femme.....	62
8.6.	Complications rhumatologiques.....	63
8.6.1.	Arthroses, lombalgies .....	63
8.6.2.	Goutte.....	63
8.7.	Autres complications .....	63
8.7.1.	Troubles digestifs .....	63
8.7.2.	Troubles rénaux et urinaires.....	64

8.7.3.	Troubles dermatologiques .....	64
8.7.4.	Syndrome Floppy-Eyelid.....	64
8.8.	Complications psychosociales.....	65
8.9.	Diversité des complications.....	65

<b>Deuxième partie : Génétique de l'obésité .....</b>	<b>67</b>
1. Historique des recherches sur l'obésité .....	68
1.1. Introduction .....	68
1.2. Historique des découvertes .....	68
1.2.1. Les années 1950 .....	68
1.2.2. Les années 1960-1970.....	69
1.2.3. 1992, la découverte de la protéine Agouti.....	70
1.3. Conclusion de ces recherches.....	71
2. Les formes monogéniques d'obésité.....	72
3. La leptine (Ob).....	74
3.1. Découverte de la leptine.....	74
3.1.1. Une souris célèbre.....	74
3.1.2. Chez l'homme .....	75
3.2. Structure moléculaire de la leptine .....	75
3.3. Sites de production de la leptine .....	76
3.4. Variations du taux de leptine.....	76
3.4.1. En fonction du poids.....	76
3.4.2. En fonction du sexe .....	78
3.4.3. En fonction du cycle nyctéméral.....	78
3.4.4. En fonction du développement pubertaire .....	78
3.5. Rôles de la leptine.....	78
3.5.1. Rôle de la leptine sur la prise alimentaire .....	78
3.5.1.1. Rappels sur la régulation physiologique de la prise alimentaire ...	78
3.5.1.2. Action de la leptine sur la prise alimentaire .....	88
3.5.2. Autres rôles de la leptine.....	90
3.6. Site d'action de la leptine.....	90
3.7. Concentrations plasmatiques de leptine .....	93
3.8. Gène de la leptine.....	93
3.9. Mutations du gène de la leptine .....	94
3.9.1. Modèles animaux .....	94
3.9.2. Chez l'homme .....	97
3.10. Population touchée par les mutations du gène de la leptine .....	99
4. Récepteur de la leptine .....	100
4.1. Description des récepteurs à la leptine.....	100
4.2. Description du gène du récepteur à la leptine.....	101
4.3. Mutations du gène du récepteur à la leptine : Ob-Rb .....	101
5. Récepteur à la mélanocortine : MC4R.....	104
5.1. Localisation du récepteur à la mélanocortine : .....	104
5.2. Etudes chez l'homme .....	105
5.2.1. Etude anglaise .....	105
5.2.1.1. Description du gène MC4R.....	105

5.2.1.2.	Description des mutations observées .....	106
5.2.1.3.	Mode de transmission .....	109
5.2.1.4.	Aspects cliniques .....	109
5.2.2.	Etude française .....	113
5.2.3.	Comparaison des études françaises et britanniques.....	114
5.2.4.	Etude de Branson et al .....	115
5.3.	Conclusion.....	115
6.	La pro-opiomelanocortine (POMC).....	116
6.1.	Caractéristiques de la POMC .....	116
6.2.	POMC : gène et protéine .....	116
6.3.	Mutations du gène de POMC.....	117
7.	La proconvertase 1 .....	119
7.1.	Caractéristiques de la proconvertase 1.....	119
7.2.	Mutations du gène de la proconvertase 1.....	119
8.	aspects cliniques et thérapie.....	120
8.1.	Les obésités monogéniques .....	120
8.2.	Les obésités syndromiques .....	121
8.3.	Thérapie des formes monogéniques .....	122
9.	Conclusion .....	124

### **Troisième partie : Place des gènes et de l'environnement dans l'obésité** 128

1.	Introduction.....	129
2.	Place des gènes .....	130
2.1.	Epidémiologie génétique de l'obésité. ....	130
2.1.1.	But des études d'épidémiologie .....	130
2.1.2.	Le risque familial d'obésité .....	131
2.1.3.	L'héritabilité de l'obésité.....	132
2.1.3.1.	Etudes de jumeaux .....	133
2.1.3.2.	Etudes d'adoption .....	134
2.1.3.3.	Etudes de familles.....	135
2.1.4.	Gènes à effets majeurs .....	136
2.1.5.	Covariation génétique entre l'obésité et ses comorbidités.....	138
2.2.	Génétique moléculaire.....	139
2.2.1.	Hypothèses de variations génétiques prédisposant à l'obésité .....	139
2.2.2.	Etudes de criblage du génome.....	140
2.2.3.	Etudes des gènes candidats .....	141
2.2.4.	Loci potentiellement impliqués dans l'obésité .....	142
2.3.	Les obésités « communes ».....	144
2.3.1.	Une multitude de gènes impliqués .....	144
2.3.1.1.	Voie du GABA .....	146
2.3.1.2.	Voie de la sérotonine .....	147
2.3.2.	Notion d'épigénétique.....	148
2.3.2.1.	La responsabilité de l'épigénétique .....	148
2.3.2.2.	Des gènes mis au silence.....	149
2.3.2.3.	Des gènes qui s'adaptent aux changements de l'environnement	149
2.3.2.4.	Une hypothétique adaptation de l'espèce .....	149

2.3.3. Des gènes « économes » .....	150
3. La place de l'environnement .....	151
3.1. La « malbouffe » .....	151
3.2. L'inactivité physique.....	152
4. Conclusion et perspectives du travail.....	154
Conclusion.....	158
Annexe.....	159
Bibliographie.....	172

## Liste des Figures

Figure 1 :	Corrélation entre IMC et taux de mortalité.....	20
Figure 2 :	Structure du tissu adipeux.....	26
Figure 3 :	Adipocyte de la graisse blanche .....	27
Figure 4 :	Le tissu adipeux brun en microscopie optique. ....	29
Figure 5 :	Adipocyte, cellule sécrétrice à activité endocrine et paracrine .....	30
Figure 6 :	Liposynthèse et lipolyse .....	31
Figure 7 :	Obésité androïde .....	33
Figure 8 :	Obésité gynoïde .....	34
Figure 9 :	Pourcentage de sujets gros et maigres dans la population .....	36
Figure 10 :	Prévalence de l'obésité par régions .....	40
Figure 11 :	Pourcentage d'obèses dans la population selon l'âge .....	41
Figure 12 :	Prévalence du surpoids et de l'obésité dans la population masculine française par tranche d'âge en 2000 .....	42
Figure 13 :	Prévalence du surpoids et de l'obésité dans la population féminine française par tranche d'âge en 2000 .....	42
Figure 14 :	Prévalence de l'obésité (définition IOTF : BMI>27-30) des enfants de 2 à 17 ans en fonction du revenu mensuel net par foyer .....	43
Figure 15 :	Evolution de l'Indice de Masse Corporelle entre ObEpi 1997 et ObEpi 2003 .....	44
Figure 16 :	Schéma simplifié des principaux facteurs impliqués dans le développement de l'obésité.....	47
Figure 17 :	Bilan énergétique et modification de la composition corporelle : les différentes phases dans le temps.....	48
Figure 18 :	Balance énergétique équilibrée : poids stable.....	51
Figure 19 :	Patient atteint d'un syndrome Floppy-Eyelid .....	64
Figure 20 :	Souris normale (pelage sombre) et souris jaune obèse (Avy) .....	70
Figure 21 :	Obésités monogéniques associées à des anomalies du développement .. .....	72
Figure 22 :	Obésités monogéniques associées à des troubles endocriniens.....	73
Figure 23 :	Comparaison de poids entre une souris ob/ob et des souris normales.	74
Figure 24 :	Séquence du propeptide de la leptine .....	75
Figure 25 :	Régulation du poids d'équilibre en fonction du taux de leptine.....	79
Figure 26 :	Vue d'ensemble de l'hypothalamus .....	81
Figure 27 :	Anatomie de l'hypothalamus : A section frontale montrant les positions respectives des différents noyaux : ARC noyau arqué, VMH hypothalamus latéral, PVN, noyau paraventriculaire LHA hypothalamus latéral. B section sagittale .....	82
Figure 28 :	Principales voies de régulation de la satiété et de la faim au niveau hypothalamique .....	85
Figure 29 :	La cascade de la satiété .....	87
Figure 30 :	Rôle de la leptine dans la théorie lipostatique de l'obésité.....	89
Figure 31 :	Action de leptine sur les voies d'inhibition et d'activation de l'appétit .	91

Figure 32 :	Principales voies de régulation de la satiété et de la faim au niveau hypothalamique .....	92
Figure 33 :	Structure du gène de la leptine et localisation des mutations .....	93
Figure 34 :	Expériences de circulation croisée.....	96
Figure 35 :	Concentration sérique de leptine chez les deux enfants Ob1 et Ob2 par rapport au pourcentage de graisse corporelle .....	97
Figure 36 :	Courbes de poids des deux enfants consanguins.....	98
Figure 37 :	Structure des cinq isoformes du récepteur à la leptine et mutations.	101
Figure 38 :	Courbes représentant l'évolution taille et poids des trois sœurs malades, de leur naissance à l'âge adulte .....	102
Figure 39 :	Structure primaire du récepteur montrant la localisation des sept domaines transmembranaires.....	104
Figure 40 :	Localisation chromosomique du gène MC4R sur le chromosome 18 .	105
Figure 41 :	(Partie A) Variants sur le récepteur MC4R (Partie B) Conséquences fonctionnelles de ces mutations.....	107
Figure 42 :	Croissance et composition corporelle en fonction de l'âge et du sexe	110
Figure 43 :	Déviations du score de DS de la taille en fonction de l'âge et de la mutation MC4R .....	110
Figure 44 :	Photographie comparant un enfant avec un déficit en MC4R et un enfant de génotype normal .....	111
Figure 45 :	Effets de l'âge et de la fonction in vitro des mutations du récepteur MC4R .....	112
Figure 46 :	La partie A représente la structure de la protéine de la <i>POMC</i> . La partie B montre les trois mutations découvertes chez l'homme.....	116
Figure 47 :	Place de la <i>POMC</i> dans la régulation de la prise alimentaire .....	118
Figure 48 :	Enfant atteint du syndrome de Prader-Willi.....	121
Figure 49 :	Réponse au traitement par la leptine dans un cas de déficience congénitale en leptine.....	122
Figure 50 :	Récapitulatif de la régulation de la prise alimentaire .....	125
Figure 51 :	Corrélations familiales moyennes pour le IMC calculées à partir des données de 4 études familiales.....	135
Figure 52 :	Recensement des loci potentiellement impliqués dans l'obésité chez l'homme .....	143
Figure 53 :	Schéma de l'approche génétique de l'obésité.....	155
Figure 54 :	Schéma montrant le rôle des 5 gènes d'obésité monogéniques identifiés à ce jour.....	156

## Liste des Tableaux

Tableau I :	Poids idéal pour les adultes.....	18
Tableau II :	Définitions de l'obésité et du surpoids chez l'adulte .....	21
Tableau III :	Différentes techniques de mesure de la masse corporelle et leur intérêt.....	24
Tableau IV :	Surpoids et obésité selon les groupes raciaux ou ethniques et les sexes. ....	37
Tableau V :	Facteurs influençant la leptinémie.....	77
Tableau VI :	Neurotransmetteurs hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire.....	84
Tableau VII :	Mutations du gène MC4R .....	108
Tableau VIII :	Mutations du récepteur 4 de la mélanocortine dans la population française d'obèses et dans deux populations de sujets normo-pondéraux.....	114
Tableau IX :	Résumé des mutations affectant les obésités monogéniques.....	127
Tableau X :	Risque $\lambda_r$ pour différents degrés d'obésité.....	131
Tableau XI :	Etudes de criblage systématique du génome de familles obèses...	140

## Liste des abréviations

(Par ordre alphabétique)

aa: acide aminé  
 ACTH: Adreno corticotropic hormone  
 ADN: Acide désoxyribonucléique  
 AGRP: agouti gene related peptide  
 AMPc: Adénosine monophosphate cyclique  
 ARNm: Acide ribonucléique messenger  
 ATP: Adénosine triphosphate  
 BMI: Body mass index  
 CART: cocaïne and amphetamine regulated transcript  
 cm: centimètre  
 CNTF: ciliary neuropeptic factor  
 CRH: Corticotrophin Releasing Factor  
 DNID: Diabète non insulino-dépendant  
 DS: déviation de score  
 DZ: dizygote  
 GABA: acide gamma amino butyrique  
 GH: growth hormone  
 HDL: high density lipoprotein  
 HTA: hypertension artérielle  
 IMC: Indice de masse corporelle  
 INSEE: institut national de la statistique et des études économiques  
 kb: kilobase  
 kd: kilodaltons  
 kg: kilogrammes  
 L2: lombaire 2  
 LDL: low density lipoprotein  
 m: mètre  
 MCH: Melanocyte concentrating hormone  
 MC4R: Melanocortin-4 Receptor  
 MSH: Melanocyte stimulating hormone  
 MZ: monozygote  
 NPY: neuropeptide Y  
 OMS: organisation mondiale de la santé  
 PC: proconvertase  
 POMC: Propiomélanocortine  
 PPAR: peroxysome proliferators activated receptors  
 QFS: Quebec family study  
 RBP: Retinol binding protein  
 RTH: Rapport tour de taille sur tour de hanche  
 SNP: Single Nucléotide Polymorphism  
 T3 et T4: Triiodothyronine et Thyroxine (hormones thyroïdiennes)

## Introduction

*Si l'obésité a été considérée autrefois comme un signe de prospérité, elle est à l'heure actuelle regardée comme une maladie à part entière et représente un facteur de risque déterminant dans le développement de nombreuses maladies, telle le diabète non insulino-dépendant ou les maladies cardiovasculaires....*

*En effet, il est clair aujourd'hui, que l'obésité est devenue un problème de santé publique, majeur et mondial, et ceci, particulièrement dans les pays développés, mais également dans les mégalo-poles des pays en voie de développement.*

*Les études épidémiologiques récentes, dressent l'obésité au rang de « véritable épidémie ». Sa prévalence croît inexorablement, non seulement aux Etats- Unis, royaume du gigantisme et de la «malbouffe» par excellence, où plus de 30% de la population est obèse, mais aussi dans des pays jusqu'à présent moins touchés comme la France, qui compte aujourd'hui plus de 5,3 millions d'adultes obèses et une progression effrayante de 6% chaque année.*

*Pourquoi certaines personnes atteintes de formes graves d'obésité n'arrivent pas à maigrir, même en suivant un régime pauvre en calories ?*

*Si l'émergence récente de l'obésité, comme maladie de masse est sans nul doute liée à la globalisation du mode de vie à l'occidental, diminution de l'activité physique, accès illimité à une alimentation bon marché et riche en calories et en graisses, les facteurs génétiques, quant à eux, influencent la prédisposition individuelle.*

*En effet, l'environnement joue un rôle clé dans la survenue de l'obésité, mais les gènes ont aussi « leur mot à dire », comme le montrent les nombreuses études familiales et d'identification des formes monogéniques de l'obésité.*

*Comme pour d'autres maladies multifactorielles (hypertension artérielle, cancer du sein...), il existe des profils génétiques associés à telle ou telle caractéristique de la maladie.*

*L'obésité est une « maladie des tissus » qui n'arrivent plus à répondre de façon adéquate aux changements d'apports et de dépenses d'énergie.*

*C'est un phénomène très complexe, mettant en jeu un grand nombre de systèmes biologiques et donc une multitude de gènes interagissant avec l'environnement. Pour la plupart, ces gènes s'expriment dans des organes clés de la régulation du poids à savoir le cerveau, le muscle et bien sûr le tissu adipeux.*

*L'existence d'une prédisposition génétique à l'obésité conduit à se poser la question de l'éventuelle utilisation d'un dépistage génétique permettant d'orienter les programmes de santé publique vers les individus à risque.*

.....

Dans une première partie et afin de mieux envisager la place des formes monogéniques d'obésité, nous établirons une vue générale de l'obésité, de sa définition complexe à sa physiopathologie, son épidémiologie et les diverses conséquences physiopathologiques et psychologiques qu'elle engendre.



En deuxième partie, ce travail se propose d'évoquer les formes monogéniques d'obésité. Nous détaillerons les cinq gènes responsables, découverts jusqu'à aujourd'hui : la leptine et son récepteur, la POMC, MC4R et la proconvertase 1.



Enfin, la dernière partie du présent travail étudiera particulièrement la place respective des gènes et de l'environnement dans l'obésité, grâce en partie aux études d'épidémiologie génétique et de génétique moléculaire. Nous discuterons l'importance des obésités monogéniques face aux obésités communes.

.....

---

PREMIERE PARTIE :  
GENERALITES SUR L'OBESITE

---

## 1. INTRODUCTION

L'obésité se caractérise par une surcharge pondérale importante due à une quantité excessive de lipides stockés dans le tissu blanc. Elle représente un facteur de risque de nombreuses et sérieuses complications.

L'obésité est une maladie complexe qui résulte de l'interaction entre une multitude de facteurs génétiques et environnementaux. L'accroissement considérable de l'obésité dans de nombreux pays est à l'origine de nombreuses recherches fondamentales et cliniques.

Dans cette première partie, nous **définirons** tout d'abord les différents types d'obésité, nous nous intéresserons à la **physiopathologie** et à la **prévalence** de cette maladie ainsi qu'aux nombreuses **complications** qu'elle entraîne.

## 2. DEFINITION DE L'OBESITE

**L'obésité correspond à une augmentation excessive de la masse grasse de l'organisme dans une proportion telle, qu'elle peut avoir une influence sur l'état de santé de l'individu.** [48]

La notion de risque pour la santé fait ainsi partie de la définition même de l'obésité au sens médical.

Habituellement, la masse grasse représente environ 10 à 15% du poids corporel chez l'homme, et 20 à 25% chez la femme, pour des adultes jeunes en bonne santé.

En épidémiologie et en pratique clinique, l'excès de masse grasse définissant l'obésité est donc, le plus souvent, exprimé à partir de critères anthropométriques. [31]

La notion de poids idéal est exprimée par la formule de Lorentz :

$$\text{Poids idéal} = \text{Taille} - 100 - \frac{(\text{Taille} - 150)}{n}$$

Où  $n=4$  pour un homme et  $n=2,5$  pour une femme

Dans ce cas, l'obésité est définie pour un poids supérieur à 20% du poids idéal. En se reportant à la définition même de l'obésité qui est un excès de tissu gras et non obligatoirement un excès de poids, il semble plus important de déterminer la surcharge lipidique que le poids global [22].

### 3. EVALUATION DE L'OBESITE

L'évaluation de l'obésité se pose sur la mesure du poids mais également sur la composition corporelle.

#### 3.1. Basée sur la mesure du poids

##### 3.1.1. Poids

La mesure du poids doit se faire si possible le matin à jeun, après avoir uriné et toujours au même moment. Un corps étant constitué à 72% d'eau, il est en effet fréquent d'observer des variations de 1 à 2 kg au cours d'une même journée. Il existe des tables de poids moyen en fonction du sexe, de la taille et de l'ossature (Tableau I).

Tableau I : Poids idéal pour les adultes (d'après [57]).

FEMMES				HOMMES			
Taille en cm	Ossature frêle en kg	Ossature normale en kg	Ossature robuste en kg	Taille en cm	Ossature frêle en kg	Ossature normale en kg	Ossature robuste en kg
152,5	48,5	53,9	60,7	157,5	52,1	58,0	65,2
155,0	49,8	55,3	62,1	160,0	53,5	59,3	66,6
157,5	51,2	56,6	63,9	162,5	55,3	61,2	68,9
160,0	52,5	58,4	65,7	165,0	56,6	63,0	70,7
162,5	53,9	59,8	67,5	167,5	58,4	64,8	72,9
165,0	55,7	61,6	69,3	170,0	59,8	66,6	74,7
167,5	57,1	63,4	71,6	172,5	61,6	68,4	77,0
170,0	58,9	65,2	73,3	175,0	63,9	70,7	79,3
172,5	60,2	67,0	75,7	177,5	65,7	72,9	82,0
175,0	61,6	68,4	77,0	180,0	68,0	75,7	85,2
178,0	63,4	70,2	78,9	183,0	70,7	78,4	87,9
180,0	64,8	72,0	81,1	185,5	72,9	81,1	91,1

## 3.1.2. Poids, taille et IMC

Pour utiliser le poids comme diagnostic, on doit impérativement le corrélérer à la taille. Ces deux éléments sont à prendre en compte dans le calcul de l'**IMC** (indice de masse corporelle) évaluant ainsi l'importance de la masse grasse d'un individu.

### 3.1.2.1. Définition de l'IMC

Actuellement, la mesure de référence internationale est l'Indice de Masse Corporelle (IMC) appelé aussi **Body Mass Index** (BMI) ou **Index de Quételet**.

L'indice de masse corporelle permet d'estimer la quantité de masse grasse de l'organisme à partir du poids et de la taille. C'est le rapport du poids exprimé en kg sur le carré de la taille exprimée en mètre.

### 3.1.2.2. Calcul

Au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle, Quételet, un statisticien et sociologue belge, remarque que, pour les individus de constitution normale, le rapport du poids sur la taille au carré est constant.

L'indice de masse corporelle se donc calcule aujourd'hui, avec une formule mathématique simple :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / \text{taille (m)}^2$$

### 3.1.2.3. Fiabilité

La mesure de l'IMC permet d'estimer l'état nutritionnel. C'est un moyen simple et fiable pour dépister l'obésité chez l'adulte, homme ou femme entre 18 et 65 ans. Il a l'intérêt d'être bien corrélé à la quantité de tissus adipeux et d'être fiable quelque soit la taille.

### 3.1.2.4. Choix de cette mesure de référence

Ce choix est basé principalement sur les associations entre, d'une part l'IMC et le pourcentage de graisse corporelle et, d'autre part l'IMC et la mortalité. [48]

On note que dans la plupart des études, il existe une relation entre l'IMC et la mortalité (Figure 1). Il y a une augmentation du risque de mortalité pour des valeurs élevées d'IMC. Celle-ci est due principalement aux causes cardiovasculaires.

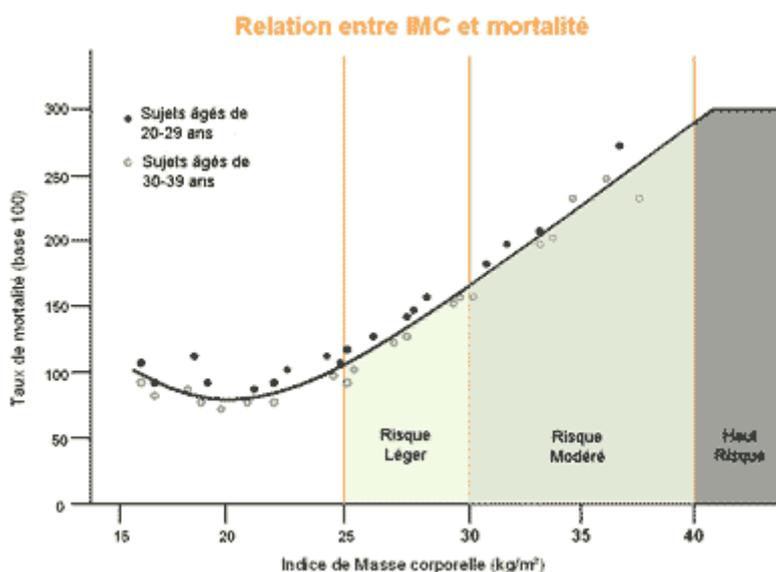


Figure 1 : Corrélation entre IMC et taux de mortalité [32].

On remarque, sur la Figure 1, qu'à partir d'un IMC de 30, le risque relatif de mortalité précoce augmente de façon exponentielle. La prévalence des comorbidités varie selon le degré d'obésité et la répartition du tissu adipeux.

L'obésité est un facteur indépendant associé à une mortalité précoce, cependant la relation entre mortalité et obésité est largement influencée par des maladies associées telles que le diabète, l'hypertension, les dyslipidémies [32]...

### 3.1.2.5. Classification du surpoids et de l'obésité de l'adulte selon l'IMC

L'intervalle de l'IMC associé à un moindre risque pour la santé est situé entre 18,5 et 24,9 kg/m<sup>2</sup>.

Un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m<sup>2</sup> correspond à un surpoids. C'est un facteur de risque cardiovasculaire.

L'obésité est définie par un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . On distingue trois sortes d'obésité comme le montre le Tableau II :

- ✚ L'obésité modérée, 30 à 34,9  $\text{kg/m}^2$ , touchant surtout les hommes de 55 à 64 ans et de bas niveau économique [53].
- ✚ L'obésité importante ou sévère de 35 à 39,9  $\text{kg/m}^2$ , concernant 1,2% des femmes contre 0,9% des hommes.
- ✚ L'obésité massive ou morbide, au-delà de 40  $\text{kg/m}^2$ . Cette obésité est dite morbide car elle est associée à un risque majeur de complications cardiorespiratoires et vasculaires et influence le pronostic vital à plus ou moins long terme.

Le Tableau II résume la classification de l'obésité et du surpoids selon l'IMC et le risque associé.

Tableau II : Définitions de l'obésité et du surpoids chez l'adulte (extrait de l'International Obesity Task Force [4])

<b>Classification</b>	<b>IMC (<math>\text{Kg/m}^2</math>)</b>	<b>Risque</b>
<b>Maigreur</b>	<b>&lt; 18.5</b>	
<b>Normal</b>	<b>18.5 – 24.9</b>	
<b>Surpoids</b>	<b>25.0 – 29.9</b>	<b>Modérément augmenté</b>
<b>Obésité</b>	<b>&gt; ou = 30.0</b>	<b>Nettement augmenté</b>
<b>Classe I</b>	<b>30.0 – 34.9</b>	<b>Obésité modérée ou commune</b>
<b>Classe II</b>	<b>34.9 – 39.9</b>	<b>Obésité sévère</b>
<b>Classe III</b>	<b>&gt; ou = 40.0</b>	<b>Obésité massive ou morbide</b>

### 3.1.2.6. Limites de l'utilisation de l'IMC

L'interprétation de l'IMC est applicable chez l'adulte de 18 à 75 ans. Elle n'est pas valable chez l'enfant, la femme enceinte ou certaines personnes très musclées. Il n'existe pas de définition consensuelle de l'obésité chez la personne âgée.

Certes sur un large échantillon, il existe en général une forte corrélation entre l'IMC et le pourcentage de graisse corporelle. Cependant, au niveau individuel, l'IMC, qui est avant tout une mesure de corpulence, ne renseigne qu'imparfaitement sur la composition corporelle, proportion de masse grasse et de masse maigre et ne permet pas d'évaluer la répartition du tissu adipeux. Cette variable est également importante dans le développement des complications métaboliques et vasculaires.

De plus, l'IMC ne rend pas compte de l'hétérogénéité importante du syndrome obésité. Ainsi un niveau d'IMC peut correspondre en pratique à une grande variété de situations individuelles.

## 3.2. Basée sur la composition corporelle

### 3.2.1. Répartition de la masse grasse

La composition corporelle est constituée de deux parties dans notre organisme : la **graisse corporelle** et la **masse maigre**.

La graisse corporelle ou tissu adipeux est présente sur pratiquement toute la surface de la peau mais se localise aussi en position intra-abdominale.

Les organes, les muscles, les os et le sang font partie de la masse maigre.

Pour une femme, un poids constitué de plus de 25% de tissu adipeux et de plus de 15% pour un homme, est synonyme de surcharge pondérale pouvant évoluer vers l'obésité.

Il existe différentes techniques reposant sur des critères anthropométriques, permettant de différencier la masse maigre de la masse grasse.

### 3.2.2. Mesure du tour de taille

On mesure le tour de taille avec un mètre ruban de couturière, chez un sujet debout, respirant normalement, les pieds légèrement écartés au niveau du nombril et en s'assurant que le ruban soit dans un plan strictement horizontal. On arrondit les mesures au centimètre le plus proche.

### 3.2.3. Mesure du tour de hanches

On mesure le tour de hanches avec le même mètre ruban, également tenu bien horizontal au niveau le plus large entre la taille et le haut des cuisses.

### 3.2.4. Rapport tour de taille, tour de hanches

Ce rapport « tour de taille sur tour de hanches » (RTH) a longtemps été l'indice le plus utilisé pour évaluer le type d'obésité.

Un **RTH > 1** chez l'homme et à **0,85** chez la femme est considéré comme une obésité abdominale ou androïde (Figure 7). C'est un marqueur important de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 (Valeurs normales T/H < 0,95 pour l'homme et < 0,80 pour la femme).

Actuellement des études récentes ont montré que la simple mesure du tour de taille est mieux corrélée à la graisse abdominale profonde que le RTH.

En effet, un **tour de taille > 102 cm** chez un homme et à **88 cm** chez une femme est associé à un nombre accru de complications métaboliques : augmentation du cholestérol total, diminution du HDL cholestérol, augmentation de la pression artérielle...

### 3.2.5. Autres méthodes d'évaluation de la masse grasse

Il existe d'autres méthodes de mesure mais celles-ci sont peu utilisées en pratique courante. Elles sont réservées au domaine hospitalier ou scientifique car elles sont techniquement lourdes ou onéreuses...

Pour évaluer la composition corporelle d'un patient on peut utiliser :

- ✚ La mesure du pli cutané : cette mesure se réalise à l'aide d'un compas étalonné qui reflète l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané. Il existe de nombreuses sources d'erreurs, variabilité entre les examinateurs, difficulté de mesure chez l'obèse, non prise en compte du tissu abdominal. Cette technique est peu fiable en pratique et est plutôt utilisée pour surveiller la dénutrition.

- ✚ L'impédancemétrie : elle mesure la résistance offerte par le corps à un courant alternatif de faible intensité. Cette résistance est proportionnelle à la quantité de masse maigre de l'organisme puisque le tissu adipeux n'est pas conducteur.
- ✚ La tomодensitométrie ou scanner abdominal : cette méthode consiste à réaliser une coupe au niveau de la lombaire L2 permettant de calculer la surface de la graisse interne péri viscérale et la surface de la graisse sous cutanée.
- ✚ L'hydrodensitométrie : pesée sous l'eau en vue de déterminer le volume du corps puis la densité corporelle.
- ✚ L'absorption bi-photonique ou DEXA : elle permet d'identifier la masse grasse et osseuse avec une très grande précision. En revanche, elle n'estime pas l'eau corporelle. Elle mesure l'émission liée à la mise en résonance des noyaux des atomes d'hydrogène de l'eau et de la graisse.

Tableau III : Différentes techniques de mesure de la masse corporelle et leur intérêt [67]

Technique	Application	Intérêt
Eau doublement marquée	Recherche	Mesure de la masse grasse, de la masse maigre et des espaces extracellulaires
Scanner	Recherche	Mesure de la graisse viscérale (sous-cutanée et intra-abdominale)
RMN	Recherche	Mesure de la graisse viscérale (sous-cutanée et intra-abdominale)
Ultrasonographie	A évaluer pour le diagnostic	Mesure de la graisse sous-cutanée
DEXA	Eventuellement pour le diagnostic	Evaluation de la composition corporelle
Impédancemétrie	A valider pour le diagnostic chez l'enfant	Mesure du rapport masse grasse/masse maigre

## 4. PHYSIOLOGIE DU TISSU ADIPEUX

L'obésité se caractérise par une **augmentation excessive de la masse grasseuse**, il paraît donc ici important, de faire un point sur ce tissu adipeux.

### 4.1. Introduction

#### 4.1.1. Le tissu adipeux

La peau est constituée de plusieurs couches : la couche cornée, l'épiderme, puis le derme et le tissu conjonctif fibreux constitué de collagène et d'élastine et enfin l'hypoderme.

C'est l'hypoderme qui forme le tissu grasseux. Son épaisseur est variable et il est constitué de lobules chargés de stocker les adipocytes.

Ce tissu adipeux est formé de :

- ✚ 60 à 80% de lipides
- ✚ 2 à 3% de protéines
- ✚ 1% de substances minérales.

#### 4.1.2. Les adipocytes

Les cellules adipeuses (adipocytes) peuvent se rencontrer soit de façon isolée dans la moelle osseuse, soit groupées sous la forme d'un tissu adipeux, étendu dans l'organisme.

Le tissu adipeux se retrouve essentiellement dans le tissu conjonctif sous cutané, le mésentère, le médiastin, l'épiploon, la moelle osseuse et dans les régions cervicales et inguinales.

Les cellules grasseuses sont disposées en lobules, séparées par des cloisons conjonctives. Les espaces entre les adipocytes contiennent des fibres nerveuses, des vaisseaux et des cellules conjonctives (Figure 2).

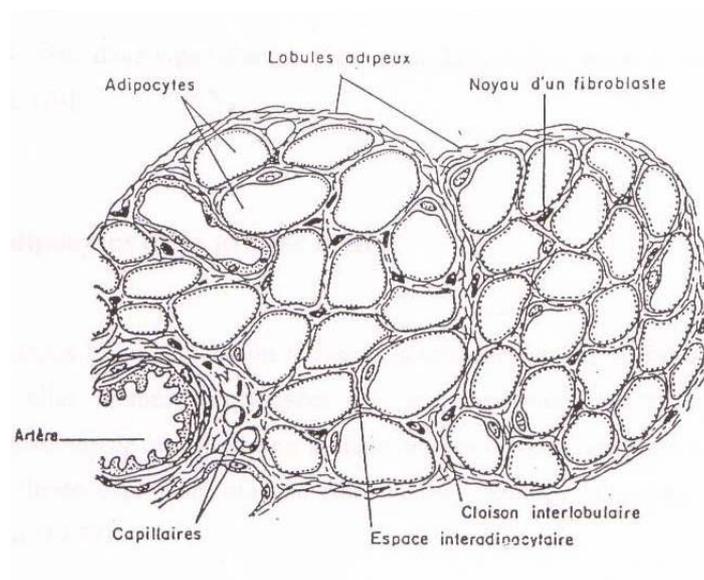


Figure 2 : Structure du tissu adipeux (extrait de [15]).

## 4.2. Caractéristiques et répartition des adipocytes

### 4.2.1. Structure de l'adipocyte

La cellule adipeuse, ou **adipocyte**, fonctionne comme un réservoir d'énergie pour l'organisme. Ainsi, lorsque l'apport calorique apporté par les aliments est supérieur aux dépenses énergétiques, l'adipocyte stocke l'excédent sous forme de triglycérides dans des gouttelettes lipidiques. Inversement, lorsque les apports nutritionnels sont trop faibles, comme en cas de régime ou de dénutrition, la cellule adipeuse libère les acides gras dans la circulation sanguine pour servir d'énergie aux autres cellules de l'organisme.

L'adipocyte avec ses 80 microns de diamètre est 8 fois plus gros que les autres cellules de l'organisme (Figure 2) ; 80% de son volume sont constitués de sphères de lipides. Un homme possède environ vingt-cinq milliards d'adipocytes.

On distingue le **tissu adipeux blanc**, dont la fonction principale est le stockage d'énergie, et le **tissu adipeux brun**, qui produit de la chaleur. Le tissu adipeux blanc est très largement majoritaire chez l'homme.

Les adipocytes se développent à partir de pré-adipocytes qui se différencient soit en adipocytes blancs, soit en adipocytes bruns.

#### 4.2.1.1. Les adipocytes de la graisse blanche

La Figure 3 représente la structure d'un adipocyte de la graisse blanche.

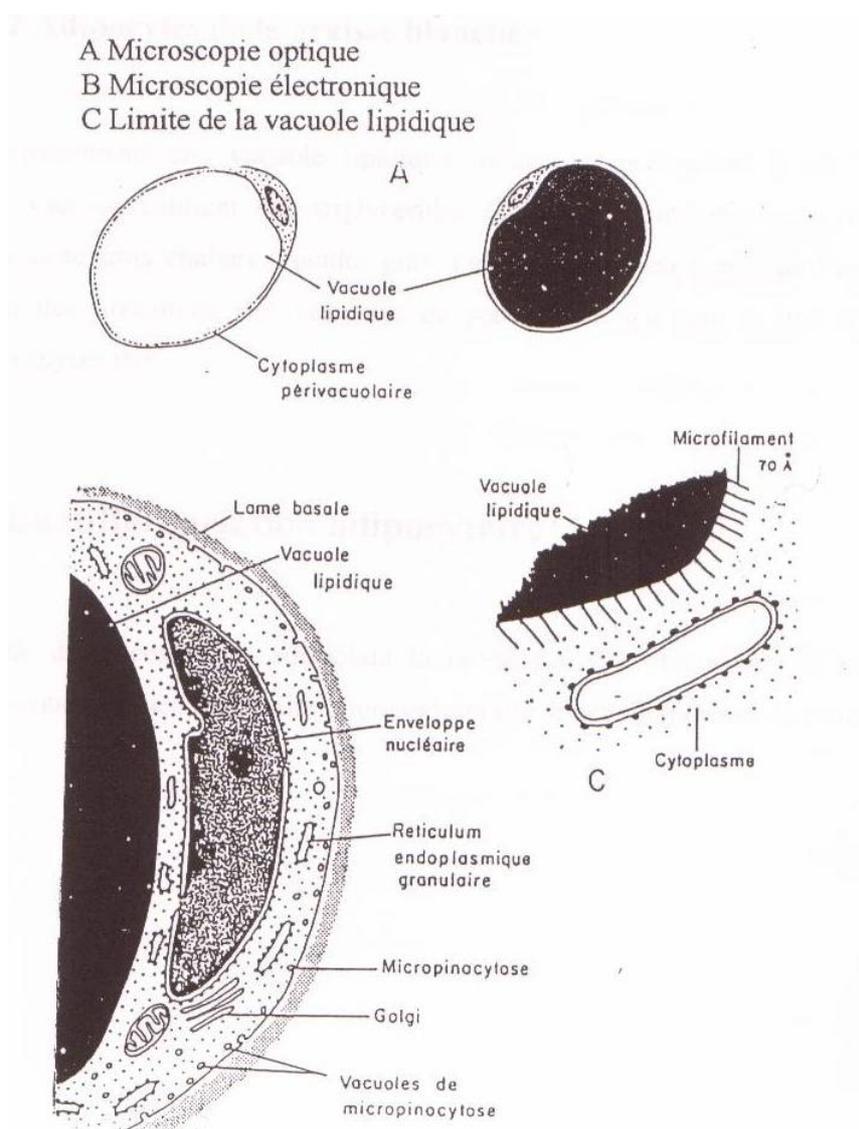


Figure 3 : Adipocyte de la graisse blanche (extrait de [15]).

Le tissu adipeux blanc représente **15 à 20%** du poids d'un adulte.

Les adipocytes blancs ont une forme sphérique, avec un diamètre de 100 micromètres environ. Leur cytoplasme renferme une volumineuse vacuole lipidique unique entourée par une mince couronne cytoplasmique. Leur noyau est aplati et se trouve le long de la membrane plasmique.

Les adipocytes sont tassés les uns contre les autres, prenant une forme polyédrique. Ils sont séparés par des fibres de réticuline et de très nombreux capillaires sanguins ainsi que de fibres nerveuses amyéliniques représentant des fibres sympathiques noradrénergiques [52].

Ces adipocytes sont groupés en lobules visibles à l'œil nu et séparés par de fines cloisons conjonctives qui contiennent des fibroblastes, des macrophages, des macrocytes et du collagène.

L'adipocyte blanc possède une activité métabolique.

Il est capable de stocker de l'énergie sous forme de triglycérides, c'est la **lipogenèse**, puis de libérer cette énergie, c'est la **lipolyse** (Figure 6). [22]

#### 4.2.1.2. Les adipocytes de la graisse brune

Le tissu adipeux brun (Figure 4) joue un rôle important dans le contrôle de la thermogénèse.

Sa structure est différente de celle du tissu adipeux blanc. Il est constitué de petits adipocytes couplés les uns aux autres par des jonctions canalaire. Il possède de très nombreuses mitochondries avec une membrane interne très développée. Ce sont ces mitochondries qui dissipent de l'énergie sous forme de chaleur autour de la cellule.

Chez l'homme adulte ce tissu représente seulement 4% du poids du corps. Il se situe surtout à proximité des gros vaisseaux sanguins et les protège des chocs thermiques importants.

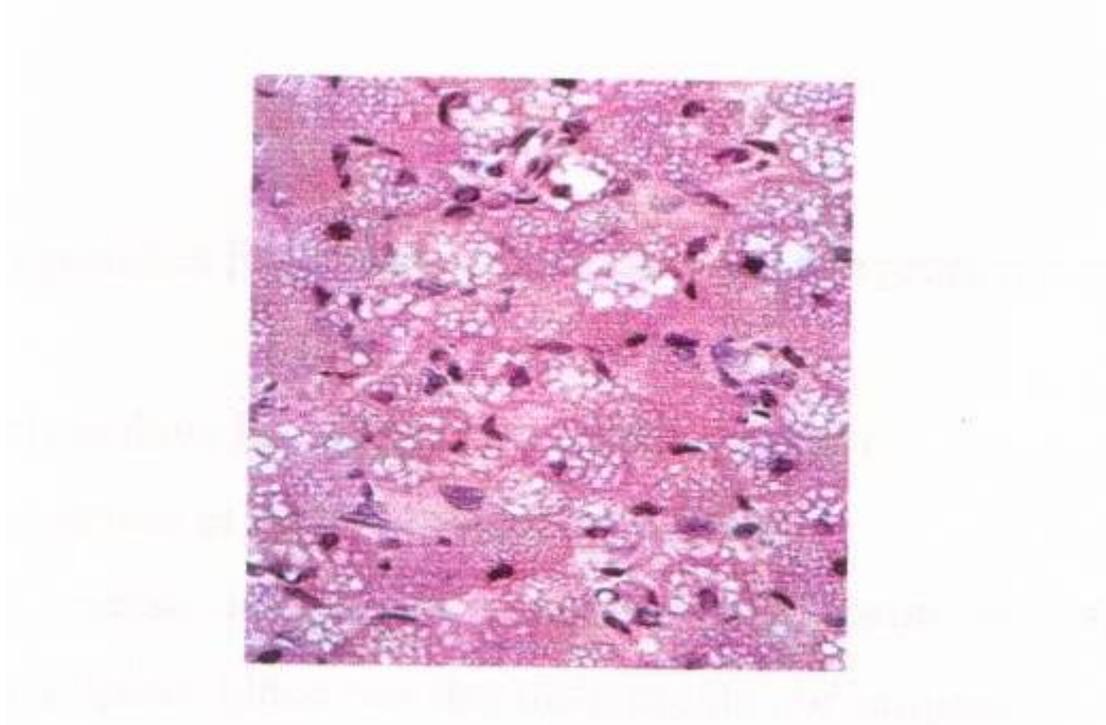


Figure 4 : Le tissu adipeux brun en microscopie optique [69].

### 4.3. Fonctions des adipocytes

Les adipocytes de la graisse brune et blanche possèdent de très nombreuses fonctions :

- ✚ Fonction d'isolation thermique (graisse brune).
- ✚ Fonction de soutien : protection mécanique à la pression et maintient, à leur place, des organes.
- ✚ Fonction de réserve nutritive.
- ✚ Rôle de stockage des graisses : liposynthèse (Figure 6).
- ✚ Rôle de déstockage des graisses : lipolyse (Figure 6).
- ✚ Rôle dans le métabolisme du cholestérol et du rétinol : catalyser le transfert des ester de cholestérol des particules de la fraction HDL vers celles de la fraction LDL et le transfert des triglycérides de cette dernière vers la première. L'adipocyte secrète aussi la protéine de liaison du rétinol ou RBP.

- ✚ Rôle de cellule sécrétrice endocrine : production d'oestrogènes, cytokines à activité autocrine ou paracrine.

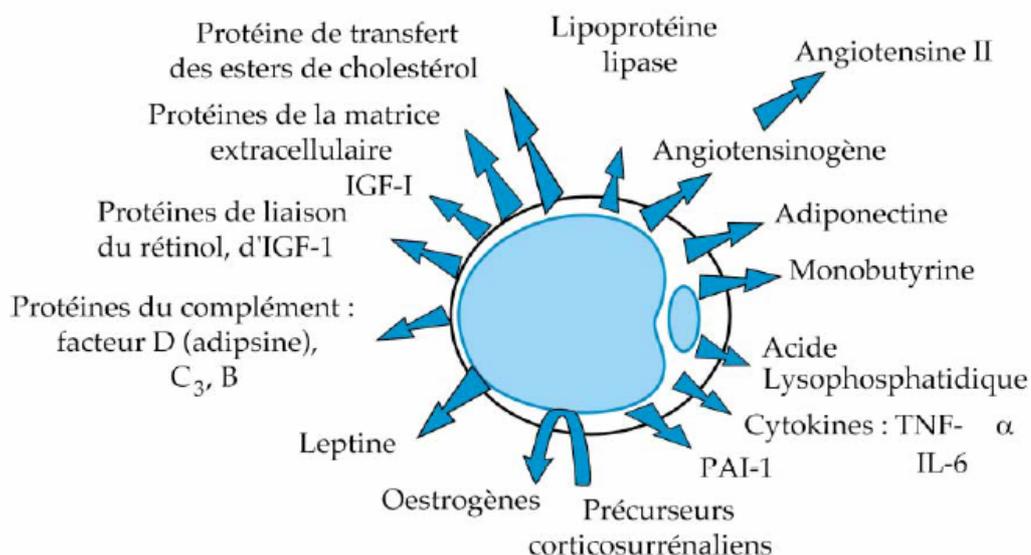


Figure 5 : Adipocyte, cellule sécrétrice à activité endocrine et paracrine [67].

La **synthèse des lipides** ou **lipogénèse** s'effectue à partir de différents substrats : triglycérides d'origine alimentaire et glucose. Deux protéines transmembranaires qui servent de transporteurs, GLUT1 et GLUT4 font pénétrer le glucose par diffusion facilitée. Dans l'adipocyte, la fixation de l'insuline sur son récepteur membranaire spécifique stimule la transcription du gène codant pour GLUT4 et la traduction de ses ARN-messagers, et active la translocation vers la membrane plasmique et fusionnent avec elle. Par ce même mécanisme, l'insuline stimule l'entrée du glucose dans la cellule musculaire striée squelettique et dans le cardiomyocyte.

Le **stockage des lipides** se fait sous forme de triglycérides. Le tissu adipeux blanc représente une des plus importantes réserves énergétiques du corps humain dont l'organisme fait appel lorsque les réserves de glucides sont épuisées par le jeûne, les efforts physiques, la lutte contre le froid (...) ou inutilisables (diabète grave).

La **lipolyse**, ou hydrolyse des triglycérides est stimulée par les catécholamines, adrénaline et noradrénaline. Elle libère dans le sang des acides gras non estérifiés qui sont utilisables par d'autres cellules de l'organisme à des fins énergétiques [52].

La Figure 6 représente, la voie de la liposynthèse (en rouge) et la voie de lipolyse (en vert).

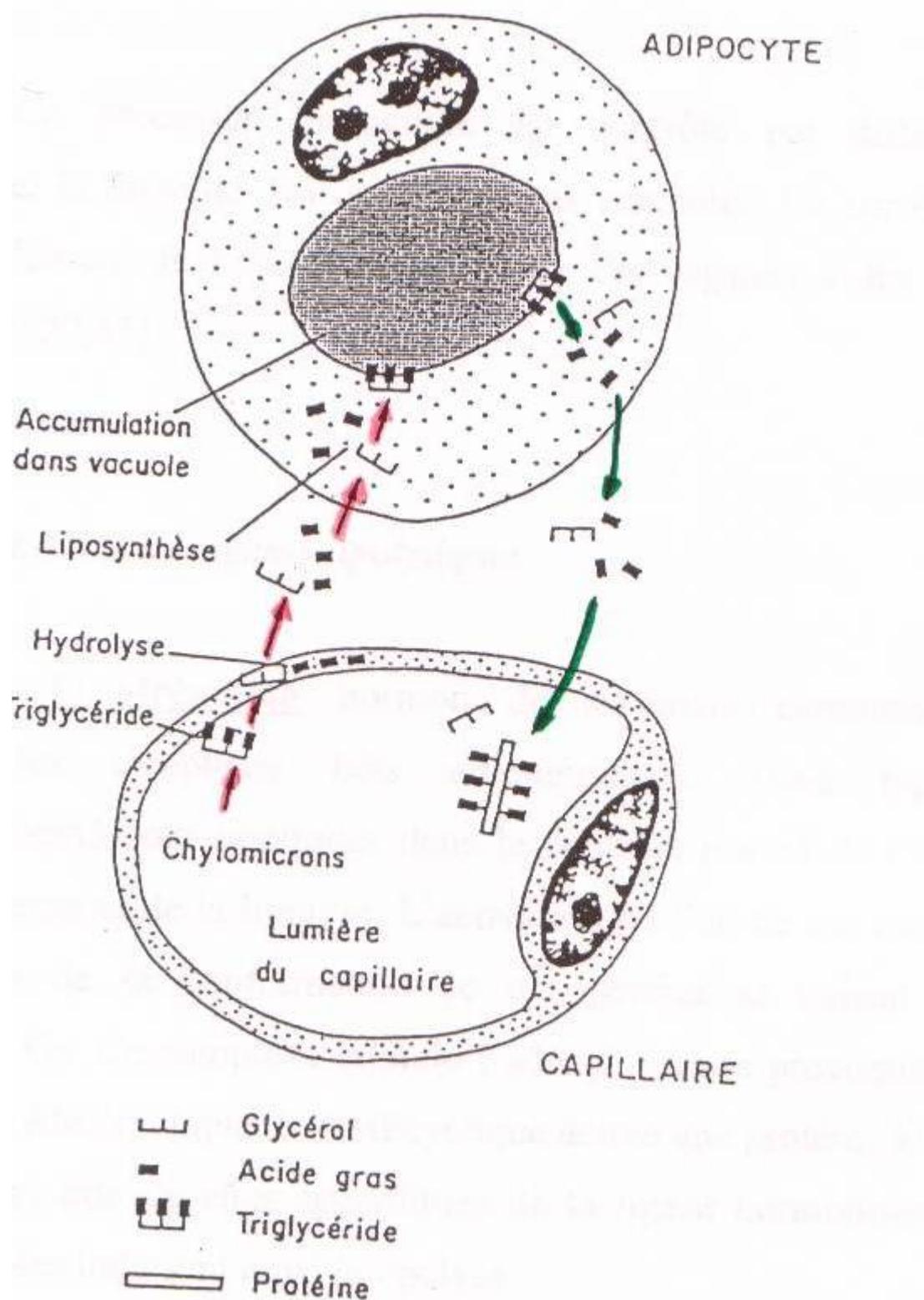


Figure 6 : Liposynthèse et lipolyse (d'après [27]).

Les adipocytes de la graisse blanche secrètent une hormone, la leptine, que nous étudierons plus précisément dans la suite de ce travail. Elle est codée par le gène *ob* et régule l'appétit au niveau de l'hypothalamus.

## 4.4. Hyperplasie et hypertrophie des adipocytes

La masse grasse augmente d'une part par multiplication des adipocytes représentant l'**hyperplasie**, et d'autre part par augmentation de la taille des adipocytes, définissant l'**hypertrophie**.

On remarque que chez l'homme en général, c'est l'hypertrophie des adipocytes qui domine, alors que chez la femme, le tissu adipeux est surtout caractérisé par une hyperplasie.

## 5. FORMES CLINIQUES DE L'OBESITE : REPARTION DU TISSU ADIPEUX

On retrouve sous le terme « obésité », une grande variété de situations cliniques. Il est d'usage de distinguer plusieurs types essentiels d'obésité selon la morphologie : l'obésité androïde, l'obésité gynoïde et l'obésité e la ménopause.

### 5.1. Obésité androïde

L'obésité androïde également appelé obésité abdominale est caractéristique du sexe masculin. Cependant elle touche aussi beaucoup de femmes après la ménopause.

L'excès de graisse prédomine dans le haut du corps, touchant d'abord l'abdomen, le tronc, la ceinture scapulaire, le cou, la nuque et la face.

On retrouve dans cette obésité une hypertrophie des adipocytes deltoïdiens. Cette distribution en forme de « pomme » est l'obésité la plus dangereuse, exposant l'individu à des complications métaboliques graves dès quarante ans.

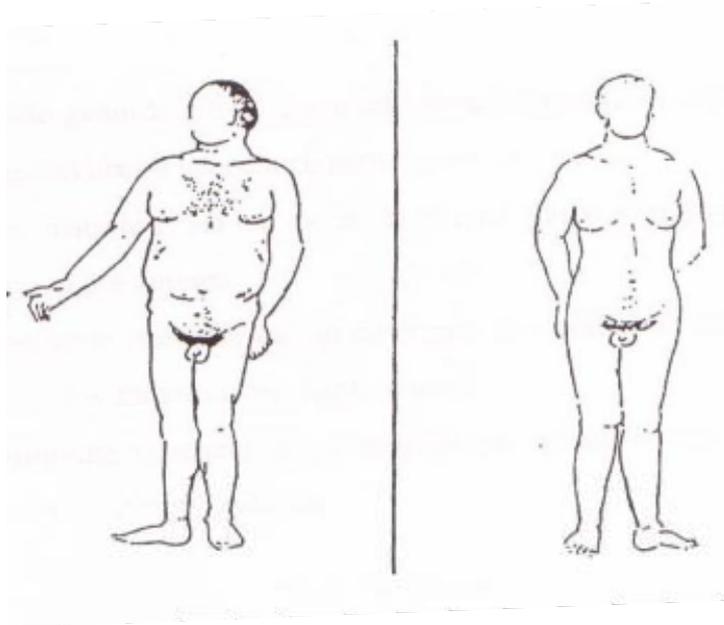


Figure 7 : Obésité androïde (extrait de [27]).

## 5.2. Obésité gynoïde

On retrouve surtout cette obésité chez la femme en activité ovarienne, également chez les hommes hypo génitaux ou eunuchoïdes.

La distribution de la graisse est dite en forme de « poire » avec un excès de masse grasse localisée au niveau des hanches, des fesses et des cuisses.

Il y a une hyperplasie des cellules adipeuses trochantériennes. Cette obésité entraîne rarement des complications mais est plus difficile à réduire que l'obésité androïde.

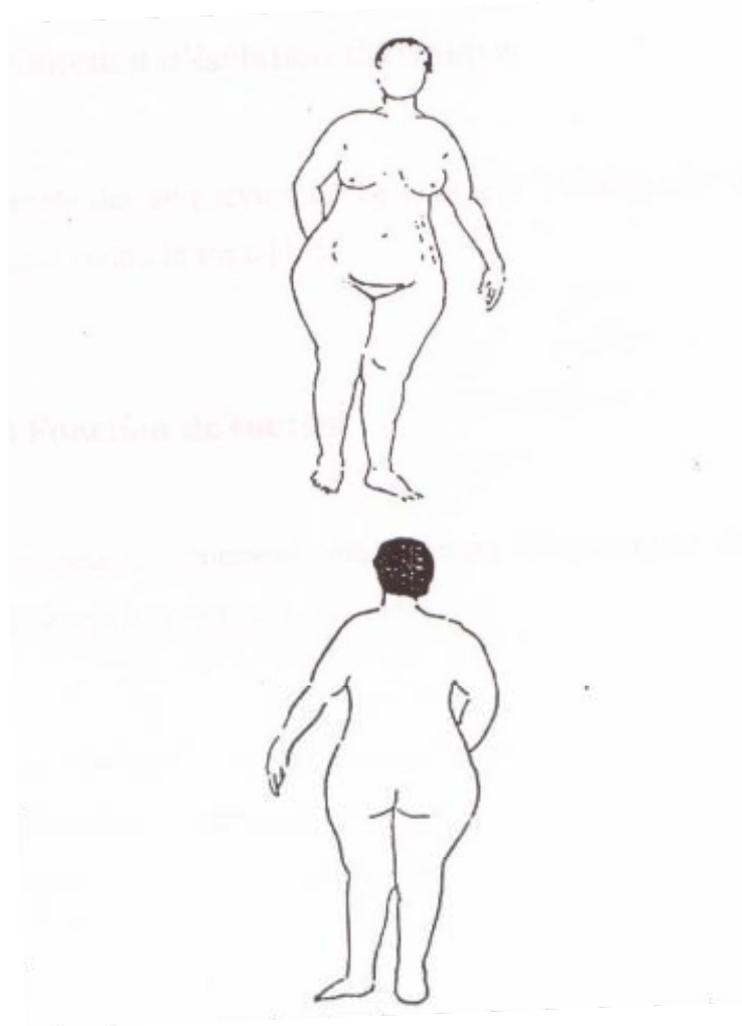


Figure 8 : Obésité gynoïde (extrait de [27]).

### 5.3. Obésité de la ménopause

L'obésité de la ménopause est une forme de transition entre la forme gynoïde et androïde. Après la ménopause, en effet, les membres inférieurs deviennent grêles et semblent difficilement supporter la masse sus-jacente. Les complications de l'obésité androïde apparaissent alors chez la femme.

## 6. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'OBESITE

### 6.1. Epidémie mondiale de l'obésité

L'obésité est devenue la pathologie nutritionnelle la plus fréquente dans les pays industrialisés, faisant acquérir à l'obésité le statut d'**épidémie mondiale**.

Si on parle actuellement d'épidémie, c'est d'une part en raison de la progression rapide de l'obésité et d'autre part de son énorme impact sur la santé des populations.

Les études épidémiologiques abordent le problème posé par l'obésité non en terme individuel, mais à l'échelon de la population. Il est donc possible d'évaluer la fréquence de l'excès pondéral en fonction du pays, du sexe, de l'origine ethnique ou de l'âge des individus.

Ces données permettent d'une part de mesurer l'ampleur du phénomène et donc d'évaluer les moyens à mettre en jeu pour y remédier, d'autre part de formuler des hypothèses quant à la physiopathologie de l'obésité. On confirmera ensuite ces données par la recherche moléculaire, animale ou clinique. Les études épidémiologiques les plus approfondies se sont déroulées aux Etats-Unis.

Selon l'OMS et la fédération internationale du diabète : « si des mesures ne sont pas prises maintenant, il y a un risque important que les gouvernements et les sécurité sociale se trouve dans l'incapacité de garantir des soins appropriés aux millions de personnes atteintes en 2025. »[65]

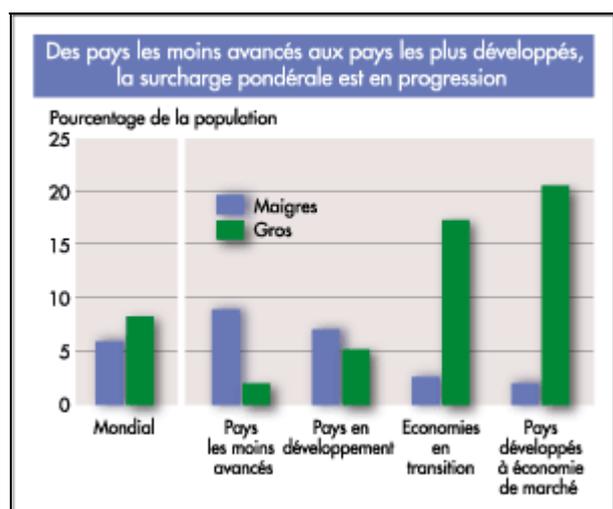


Figure 9 : Pourcentage de sujets gros et maigres dans la population (source OMS 2000 [82]).

Comme nous le voyons sur la Figure 9, à mesure que les pays prospèrent, ils se heurtent à un problème d'obésité, commun aux nations industrialisées.

## 6.2. Situation sur le continent américain

Les Etats-Unis sont sans conteste la nation la plus touchée par ce fléau de l'obésité.

Les chiffres sont très inquiétants et les pouvoirs publics s'engagent dans la lutte contre l'obésité en initiant des programmes contre l'obésité, spécifiques pour chaque état.

### 6.2.1. La prévalence

Aux Etats-Unis, le National Health and Nutrition Examination Survey estimait qu'en 1999, **61% de la population adulte entre 20 et 74 ans était en surpoids ou obèse, c'est-à-dire ayant un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.**

En comparant les études réalisées en 1980 et 1999, la prévalence du surpoids était passée de 33% à **35%** et celle de l'obésité de 15 à **27%**.

Le surpoids chez les enfants et adolescents a plus que doublé depuis le début des années 1970, on l'estime actuellement entre 15 et **20%**. Le Center for Disease Control, ainsi qu'une étude américaine estiment à **300 000** le nombre

d'américains qui décèdent chaque année d'une maladie liée à leur obésité (le nombre de décès annuel dû au tabac étant de 400 000).

Mais tous les américains ne sont pas touchés de la même façon. Chez les hommes, les générations les plus jeunes ont en moyenne un poids plus élevé que ne l'avaient leurs aînés au même âge. Paradoxalement, c'est l'inverse qui s'observe chez les femmes. Ces deux observations sont à corréliser avec l'évolution du mode alimentaire, de la baisse de l'activité pour les hommes et la pression sociale en faveur de la minceur pour les femmes (Tableau IV).

Tableau IV : Surpoids et obésité selon les groupes raciaux ou ethniques et les sexes [63].

	Surpoids (IMC $\geq$ 25) (%)		Obésité (IMC $\geq$ 30)			
			Hommes (%)		Femmes (%)	
	1994	2000	1994	2000	1994	2000
Noirs	62,5	69,6	21,3	28,8	39,1	50,8
Mexicains Américains	23,4	28,4	24,4	29,4	36,1	40,1
Blancs (non hispaniques)	52,6	62,3	20,7	27,7	23,3	30,6

Source: CDC, *National Center for Health Statistics (2002), National Health and Nutrition Examination Survey.*

L'appartenance sociale influence également le niveau de poids. Pour les hommes, la fréquence de surpoids est plus élevée dans les classes favorisées probablement du fait d'une activité physique plus faible. Chez les femmes américaines, l'écart est en sens inverse. A quarante ans, la moitié des femmes socialement défavorisées sont obèses contre un quart des classes favorisées, la pression sociale pour la minceur étant la plus forte. De plus, ces variations selon le statut socio-économique se doublent de variations ethniques. Six américains de race noire sur dix sont obèses à partir de quarante cinq ans, contre trois seulement dans la race blanche (Tableau IV). [22]

Au Canada, en 1998, la prévalence du surpoids et de l'obésité est estimée respectivement à **45,5%** et **15,1%** pour les hommes et **24,8%** et **13,9%** pour les femmes.

En Amérique du Sud, l'obésité cohabite avec la malnutrition et se répand très vite. Ainsi, **36%** et **41%** des adultes sont respectivement en surpoids au Brésil et en Colombie. [17]

## 6.2.2. Le modèle américain

L'offre alimentaire à forte densité calorique, les « portions disproportionnées » aux besoins, les longues heures passées devant la télévision, la généralisation des grignotages excessifs, la déculpabilisation par l'abus de suppléments nutritionnels pris directement ou sous forme d'additifs incorporés à la nourriture, la pauvreté du taux d'exercice physique sont autant d'étiologies qui font des Etats-Unis le champion incontesté en matière d'obésité et de surpoids. [62]

Une étude effectuée à l'université de l'état de Washington montre que la prise alimentaire calorique quotidienne a été, en 2000, de 300 calories supérieure à celle de 1985. Sur ces 300 calories supplémentaires, 46% proviennent de céréales transformées, 24% de sucres, 23% de graisse et seulement 8% de fruits. [62]

## 6.3. Situation en France

La prévalence de l'obésité est en augmentation dans de nombreux pays, particulièrement aux Etats-Unis comme nous venons de le décrire, au Royaume-Uni et en Allemagne. En France, cette augmentation est documentée mais apparaît de moindre ampleur. [31]

L'étude française la plus récente dans ce domaine est l'enquête ObEpi menée conjointement par l'INSERM, les laboratoires ROCHE et la SOFRES. Ces enquêtes ObEpi ont permis une actualisation des chiffres des études de 1980 et 1991 de l'INSEE (prévalence de l'obésité dans la population générale, de 6,1% en 1980, et 6,5% en 1991).

Les enquêtes ObEpi ont été faites à partir d'un échantillon de personnes vivant en logement individuel recrutés sur la base d'un volontariat mais représentatif de la population française en terme d'âge, sexe, répartition régionale, catégorie socioprofessionnelle et taille de l'agglomération d'habitation. [64]

Chez les individus de quinze ans et plus, les données de poids et de taille rapportées étaient disponibles pour 28 017 sujets en 1997 et pour 26 982 sujets en 2000.

La comparaison des deux enquêtes (entre 1997 et 2000) montre une progression du surpoids et de l'obésité dans un laps de temps relativement court. La population française a grossi en moyenne de 0,8 kg ; ce qui correspond à une élévation de 0,3 kg/m<sup>2</sup> d'IMC. La proportion des sujets qui présente un surpoids ou une obésité passe de 36,7 à 39%, soit un peu plus de **17 millions de français** (Figure 9).

La première carte (Figure 10a) évalue la prévalence de l'obésité par régions, en France. Sur la carte suivante (Figure 10b), est représentée l'évolution de la prévalence de l'obésité chez l'adulte français entre 1977 et 2000 (d'après l'institut Roche de l'obésité 2000).

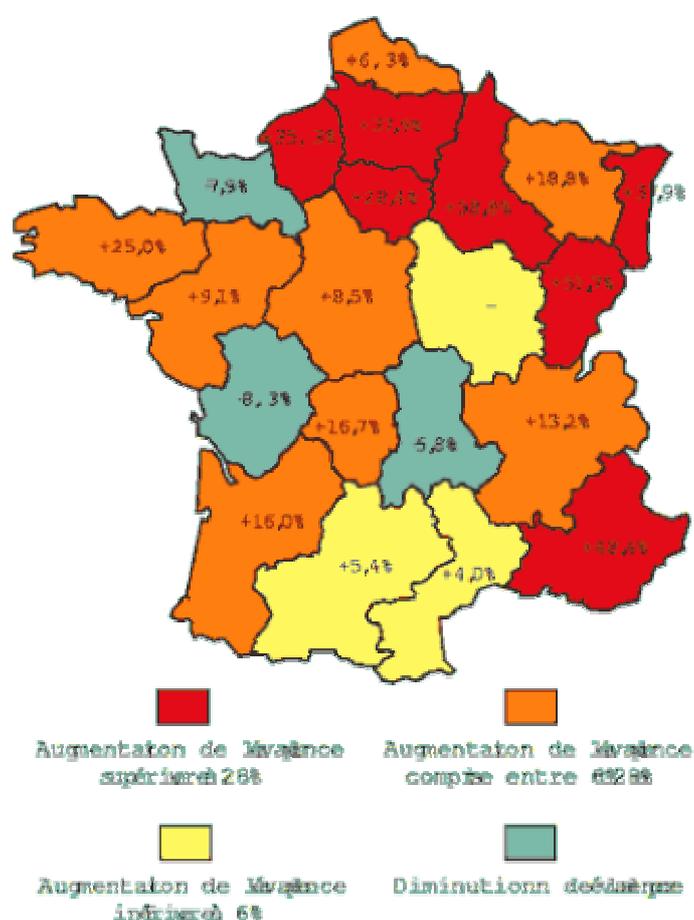


Figure 10a



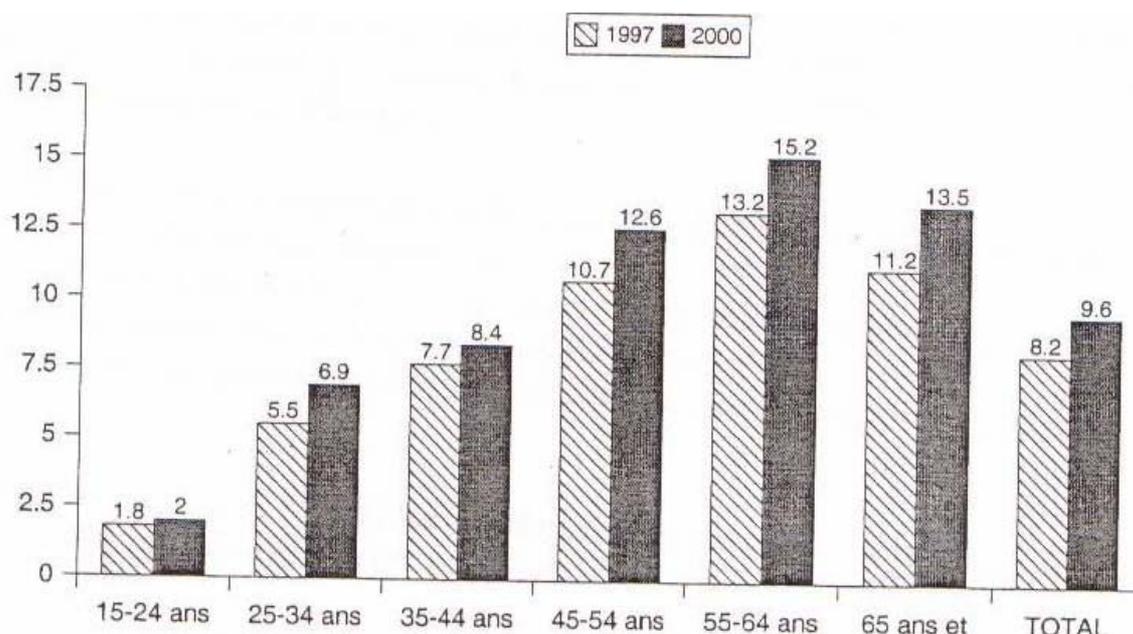


Figure 11 : Pourcentage d'obèses dans la population selon l'âge (extrait de l'enquête ObEpi).

On remarque des différences en fonction de la région, de l'âge, du sexe (Figures 11 12 et 13)...

Comme la montre les Figures 12 et 13, la prévalence de l'obésité est maximale chez les 55-64 ans, quelque soit le sexe. En revanche, on observe une prévalence de surpoids dans cette classe d'âge chez l'homme. Cette prévalence de surpoids est beaucoup plus faible chez la femme ; elle est maximale dans la classe d'âge 65- 74 ans.

La prévalence est plus élevée dans le nord de la France, ainsi qu'en Corse et Midi Pyrénées, les régions de l'ouest et la région parisienne ont les taux les plus bas, ceci est illustré sur la Figure 10. L'importance de l'obésité augmente régulièrement avec l'âge pour culminer dans la tranche des 55-64 ans.

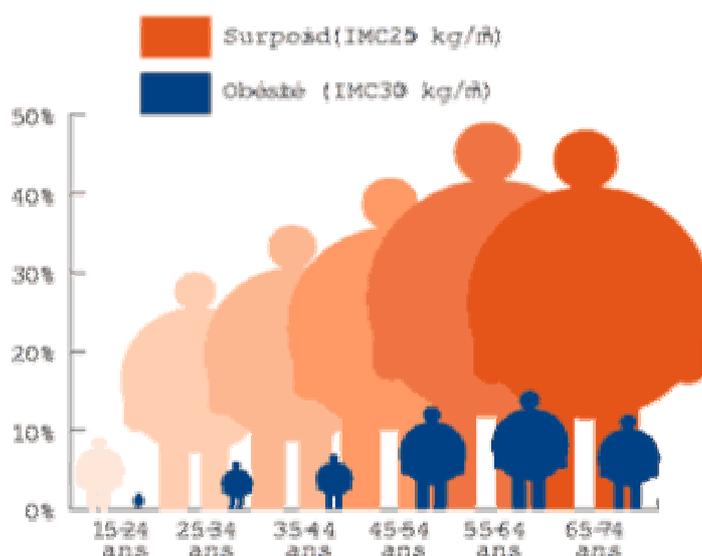


Figure 12 : Prévalence du surpoids et de l'obésité dans la population masculine française par tranche d'âge en 2000 (d'après Institut Roche de l'obésité, 2000).

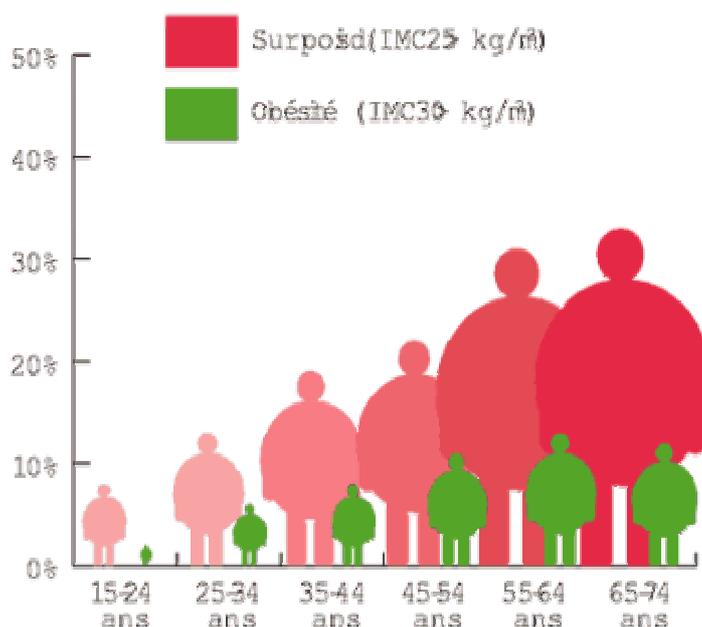


Figure 13 : Prévalence du surpoids et de l'obésité dans la population féminine française par tranche d'âge en 2000 (d'après Institut Roche de l'obésité, 2000).

Enfin on remarque « globalement », une relation inverse entre le niveau socioéconomique et la prévalence de l'obésité (Figure 14).

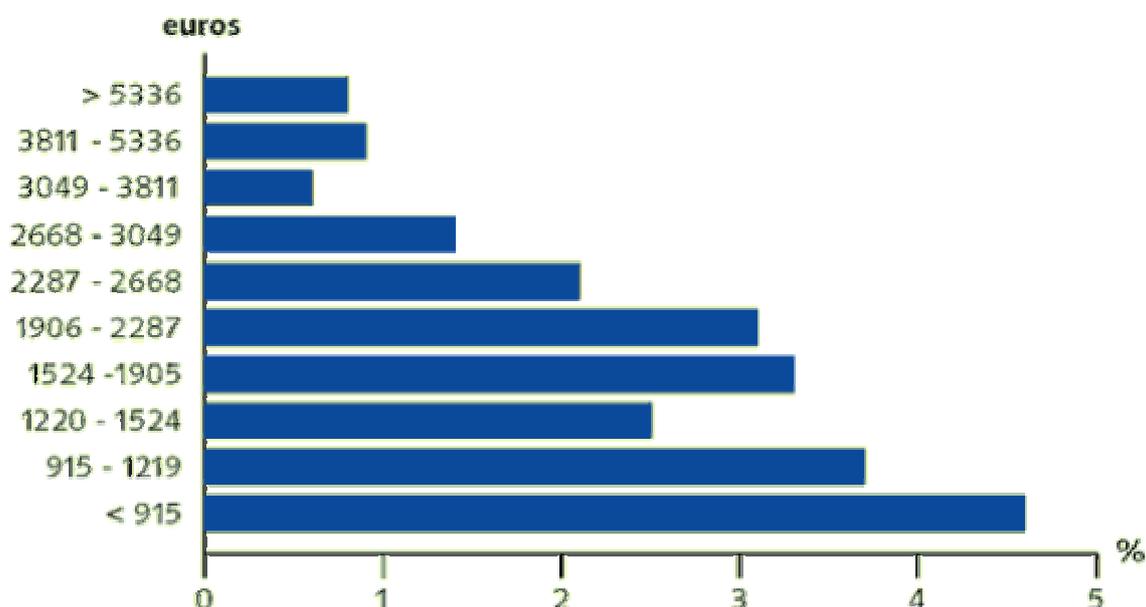


Figure 14 : Prévalence de l'obésité (définition IOTF : BMI>27-30) des enfants de 2 à 17 ans en fonction du revenu mensuel net par foyer (ObEpi 2000).

La dernière étude ObEpi, réalisée en **2003**, confirme ce que l'on redoutait depuis 1997 et 2000. Le français grossit de façon significative et donc de façon très inquiétante. L'obésité augmente mais le surpoids aussi.

Depuis trois ans, la prévalence de l'obésité augmente, passant de 9,6% à **11,3%**, soit une augmentation de 18%. Ainsi en France, le nombre de personnes obèses atteint **5,39 millions en 2003**.

La prévalence du surpoids augmente également, de 29,4% en 2000 à **30,3% en 2003** (3% d'augmentation), ce qui représente **14,45 millions de personnes en surpoids** (Figure 15).

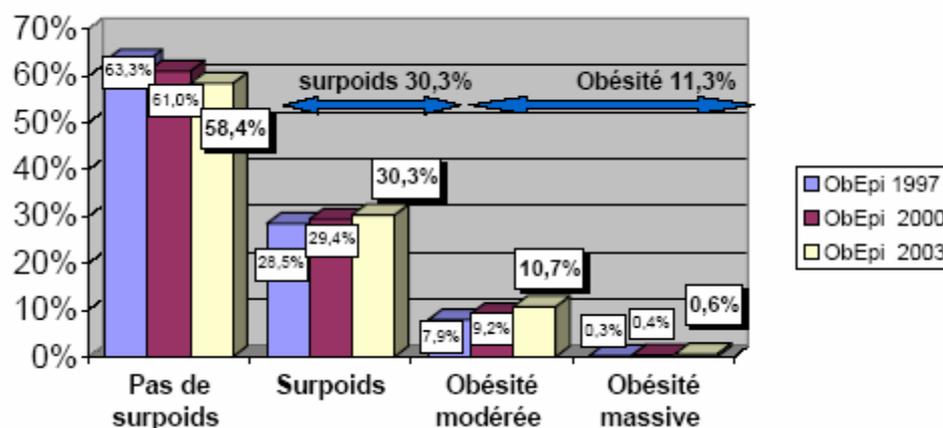


Figure 15 : Evolution de l'Indice de Masse Corporelle entre ObEpi 1997 et ObEpi 2003 [68].

Ainsi, **19,84 millions** de français sont en surpoids ou obèse (**41,6%** en 2003).

Des spécialistes mondiaux de l'obésité ont estimé que si, il y a quelques années, nous avons trente ans de « retard » sur les Etats-Unis et quinze ans sur le Royaume-Uni en matière de développement de l'obésité, l'accroissement des taux de prévalence des phénomènes constatés fait qu'au rythme actuel, nous rattraperons les Etats-Unis en 2020. [31]

## 6.4. Situation dans les pays en voie de développement

En réalité, l'humanité reste mal nourrie : sur 6 milliards d'êtres humains, 3 milliards sont sous alimentés ; les autres habitants principalement des pays riches ou émergents sont en train « lentement » mais sûrement de devenir obèses.

La plupart du temps, les nations ont échangé la faim contre l'obésité, les maladies liées à la privation contre les maladies de l'excès.

La prévalence de l'obésité concerne également certains pays en voie de développement, parallèlement aux changements des modalités alimentaires, de l'espérance de vie et de l'environnement socio économique...

## 6.5. Enjeu de santé publique

En 1998, l'OMS en publiant son rapport sur l'obésité, rend publique l'épidémie. La médiatisation devient très importante et la prise de conscience de la population et des professionnels de santé est initiée. L'obésité devient « officiellement » une **maladie** plus qu'une préoccupation esthétique. [17]

Les chiffres sont très effrayants et les pouvoirs publics s'engagent alors progressivement dans la lutte pour enrayer l'épidémie. Aux Etats-Unis, par exemple, la Division of Nutrition and Physical Activity a initié des programmes contre l'obésité, spécifiques pour chaque état. En France, des programmes nutritionnels nationaux ont été lancés par le Ministère de la Santé. [17]

L'obésité qui touche près d'un français sur dix ne fait pas partie des « diagnostics » reconnus par les statistiques officielles. Il est exceptionnel que les médecins lui attribuent le statut de « diagnostic principal ». Ainsi pour un patient hospitalisé pour obésité massive, avec insuffisance respiratoire, diabète et HTA, seuls les diagnostics de diabète et d'HTA seront retenus. [34]

Les enjeux de santé publique vont de la prévention à la mise au point de méthodes thérapeutiques basées sur des mécanismes physiopathologiques.

Des congrès annuels permettent aux experts de faire un bilan de l'épidémie et des recherches afin de trouver de nouvelles stratégies contre l'obésité.

**Les recherches sur l'obésité sont donc très étendues et chaque découverte ouvre de nouvelles voies. L'une d'elles est la génétique ou de très grandes avancées ont été faites depuis une vingtaine d'année.** [17]

## 7. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBESITE

### 7.1. Introduction

#### 7.1.1. Balance énergétique de l'obèse

Le bilan énergétique est le déterminant fondamental de la régulation du poids. Sa régulation repose sur la première loi de la thermodynamique ou loi de conservation de l'énergie (E).

$$E (\text{Apports}) = E (\text{dépenses}) + E (\text{croissance}) + E (\text{stockage})$$

La phase de gain de poids et de masse grasse résulte de façon simplifiée mais incontournable, d'un **bilan d'énergie positif** où les apports sont supérieurs aux dépenses.

L'étude des apports et des dépenses énergétiques sont des éléments essentiels dans la compréhension de la régulation du poids et la survenue de l'obésité.

Cependant, les relations entre développement de l'obésité et bilan énergétique positif sont multiples et complexes. On retrouve l'interaction de facteurs biologiques, comportementaux et environnementaux. La modification de la quantité de masse grasse est médiée par les apports énergétiques et/ou les dépenses d'énergie (Figure 16).

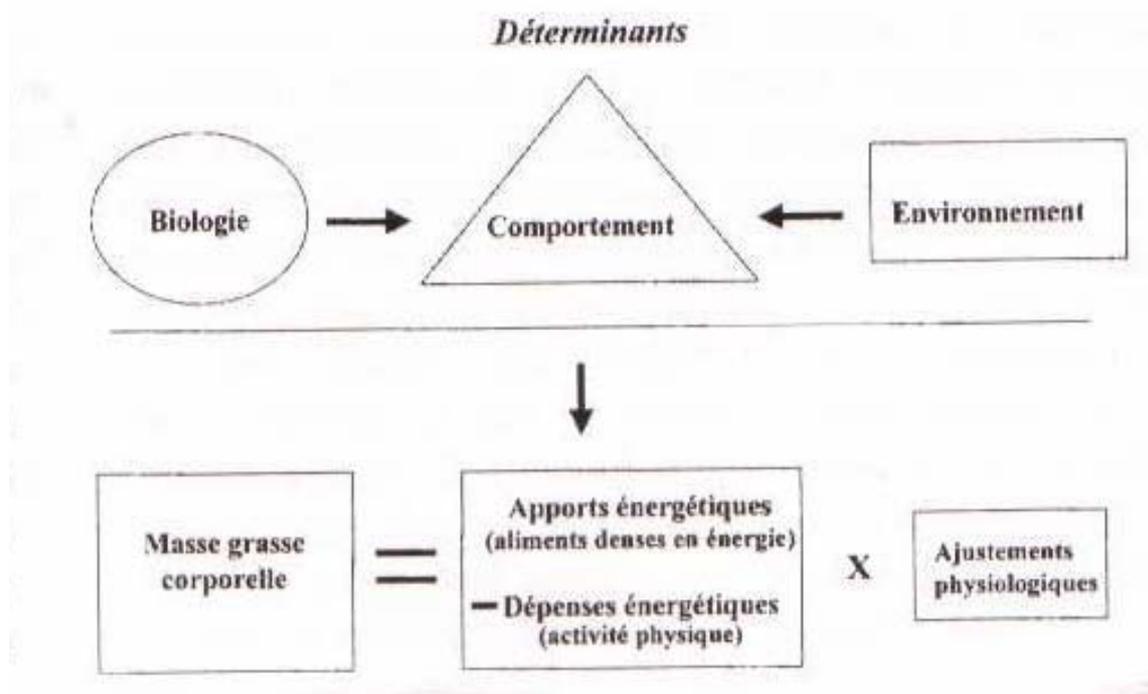


Figure 16 : Schéma simplifié des principaux facteurs impliqués dans le développement de l'obésité (extrait de [39]).

### 7.1.2. Processus de développement de l'obésité

L'obésité est un phénomène qui évolue dans le temps passant par différentes phases : phase de constitution, phase statique une fois le poids acquis et « phénomènes de yojo » associés aux régimes à répétition. [31]

- ✚ La phase de constitution résulte d'un bilan énergétique positif, c'est-à-dire des apports supérieurs aux besoins. La prise de poids est d'autant plus rapide que l'excès d'apport énergétique est important. Dans la majorité des cas, le déséquilibre énergétique est dû à une augmentation des apports alimentaires mais également une baisse de l'activité physique. Un excédent de 50 kcal/j soit moins de 2% des apports énergétiques quotidiens peut entraîner en 4 ans une augmentation de 10 kg de tissu adipeux.

- ✚ La phase statique correspond à un bilan énergétique à nouveau équilibré mais à un niveau supérieur, l'augmentation de la corpulence cesse, le poids se stabilise.
- ✚ La phase de fluctuations pondérales correspond à la difficulté d'équilibrer la balance entrées et sorties. Ces fluctuations surviennent de façon plus ou moins fréquente à l'occasion d'interventions diététiques ou autres. La lutte contre l'excès de poids va rapidement s'accompagner de mécanismes de résistance à l'amaigrissement (Figure 17).

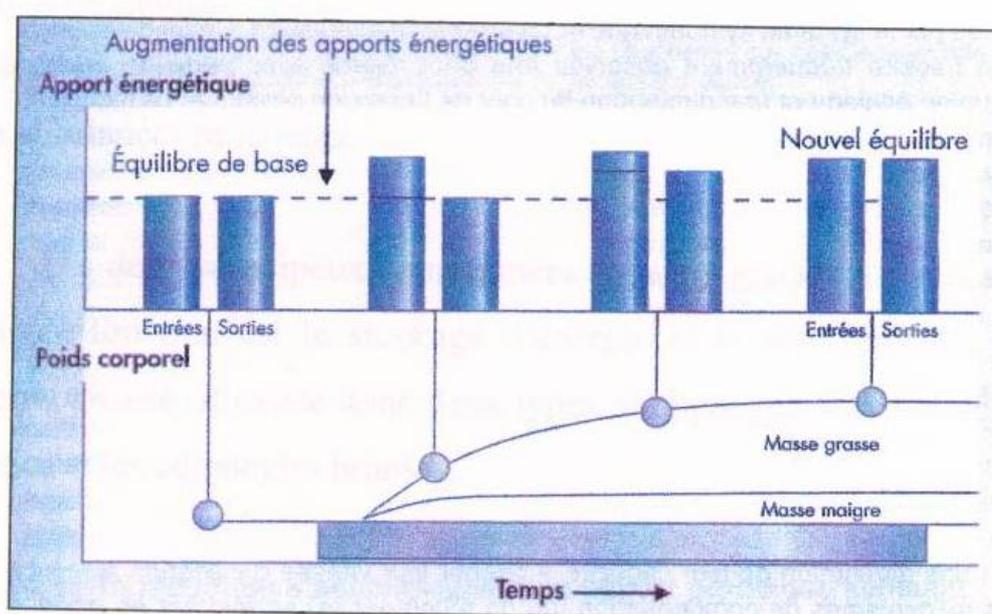


Figure 17 : Bilan énergétique et modification de la composition corporelle : les différentes phases dans le temps [73]

La Figure 17 représente la modification corporelle liée au bilan énergétique et au temps : lorsque les apports sont égaux aux dépenses, le bilan est équilibré et le poids reste stable.

Si un déséquilibre apparaît (apports > besoins), les dépenses énergétiques liées au métabolisme de base augmentent (phase statique) jusqu'à un nouvel équilibre.

Comme nous l'avons précédemment décrit (4.2.2), le développement du tissu adipeux chez l'homme procède d'un phénomène d'**hypertrophie** et/ou d'**hyperplasie**. L'hypertrophie peut être la conséquence d'une insuffisance relative de la **lipolyse**, en particulier lorsque l'alimentation est hypercalorique. L'hyperplasie du tissu adipeux est un processus dont la régulation *in vivo* reste mal connue chez

l'homme et qui se produit lorsque la taille des adipocytes devient excessive ou sous l'action de facteurs adipogéniques. [50]

Le recrutement de nouveaux adipocytes est possible à tout âge ; la perte de poids par contre se fait aux dépens de la taille et non du nombre d'adipocytes. C'est donc l'hyperplasie adipocytaire qui semble irréversible.

**Le développement de l'obésité est un phénomène complexe et multifactoriel. La difficulté pour traiter consiste à trouver pour chaque individu quels sont les facteurs et les mécanismes qui semblent les plus importants dans la prise de poids et son maintien et, quels sont parmi ces facteurs, ceux qui sont accessibles à un traitement.**

## 7.2. La génétique

Depuis une dizaine d'années, le rôle des facteurs génétiques dans le développement de l'obésité a été mis en avant.

L'identification de la **leptine** dans les années 1994 1995 a représenté une avancée extraordinaire dans le domaine de la physiopathologie du contrôle des réserves énergétiques (nous décrirons très précisément dans un prochain chapitre le rôle de cette leptine et de différents gènes impliqués dans l'obésité : *OB*, *MCR4*, *POMC*...).

Des cas d'**obésité monogénique**, dans lesquels l'obésité est le phénotype dominant ont été décrits, mais il s'agit de cas exceptionnels. Ce sont des obésités morbides précoces dues, notamment, à des mutations du gène de la leptine et de son récepteur.

L'obésité « **commune** » est clairement d'origine **polygénétique** avec intervention de nombreux gènes de « susceptibilité », chacun d'entre eux ayant probablement un effet modeste sur la variance du phénotype, agissant en interaction avec d'autres gènes et avec les facteurs environnementaux et comportementaux : nutrition et activité physique (nous détaillerons ce phénomène dans la troisième partie de ce travail).

Ces progrès majeurs contribuent de façon certaine à une meilleure compréhension de la physiologie et de la régulation pondérale et de certains mécanismes physiopathologiques de prédisposition à l'obésité ou de résistance à son traitement.

Cependant, la part des facteurs d'environnement et de comportement dans le développement de l'obésité reste essentielle. En effet, l'augmentation importante de la prévalence de l'obésité constatée depuis quelques décennies dans

un grand nombre de pays différents ne peut pas être rapportée à un changement du « pool » génétique ou à des modifications de la fréquence des gènes en rapport avec l'obésité.[31]

### 7.3. Les apports alimentaires

En ce qui concerne les relations entre apports alimentaires et gain de poids, le rôle des lipides et des glucides suscite un vif intérêt.

En effet, l'importance d'un rôle « promoteur » des lipides et d'un rôle « protecteur » des glucides est l'objet de nombreuses controverses. Certaines caractéristiques des graisses alimentaires telles que la densité énergétique, la haute palatabilité, le faible pouvoir satiétogène expliquent pourquoi un régime riche en lipides peut conduire à une augmentation des apports énergétiques, phénomène dénommé suralimentation passive. [31]

A la différence des glucides et des protéides, le bilan des substrats lipidiques apparaît mal régulé à court terme. Mais ces différences de régulation de substrats ne s'appliquent qu'en cas d'augmentation des apports énergétiques par rapport au besoin de base. En cas de surplus alimentaire, le stockage des graisses sera plus important en cas d'excès lipidiques que glucidiques.

Mais c'est bien sûr l'importance de l'apport énergétique total en relation avec la dépense énergétique qui influence le gain de poids au cours du temps. De plus, des troubles du comportement alimentaire peuvent être à l'origine d'une augmentation des apports et participer au développement de l'obésité.

**L'équilibre énergétique** est la situation où l'apport énergétique résultant de la prise alimentaire est égal à la dépense d'énergie de l'organisme. Une situation d'équilibre se traduit par la stabilité au niveau des réserves énergétiques, et donc de la masse grasse et du poids qui en sont le reflet.

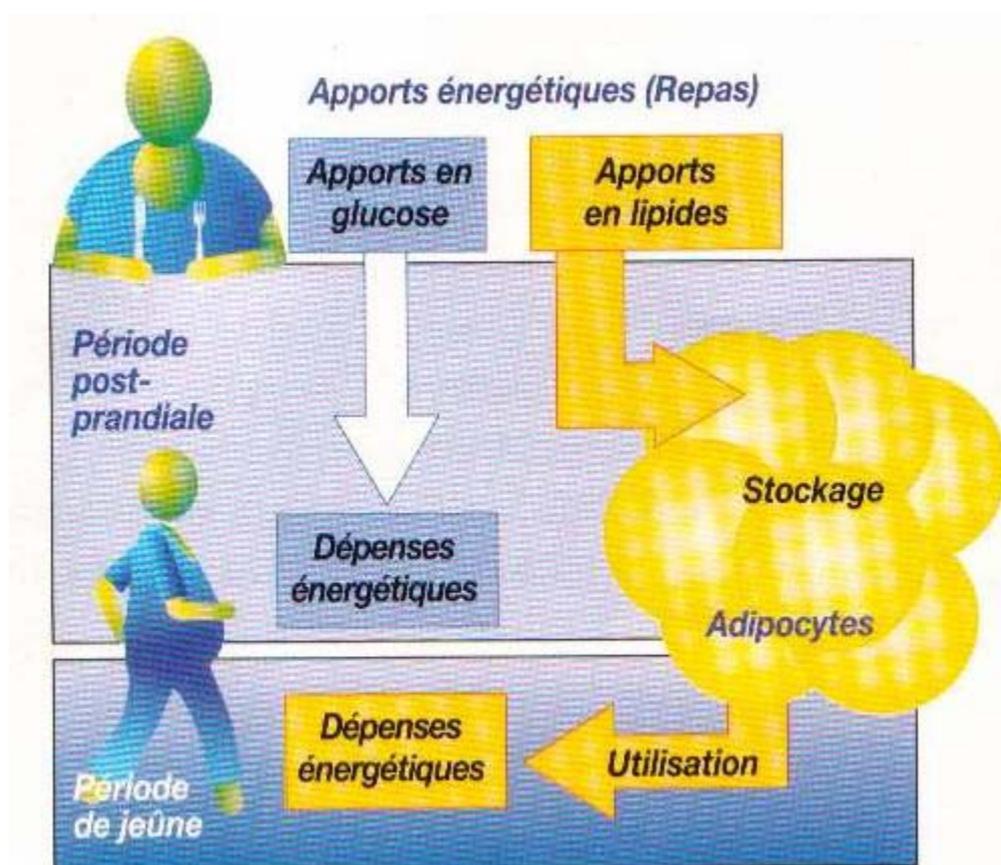


Figure 18 : Balance énergétique équilibrée : poids stable (extrait de [60])

Les apports en glucides sont utilisés directement en période postprandiale pour faire de l'énergie.

Les apports lipidiques mis en réserve pendant la période postprandiale, quant à eux, sont utilisés pendant la période de jeûne (Figure 18). Ceci est répété en moyenne trois fois par jour.

## 7.4. Les dépenses énergétiques

Les dépenses énergétiques peuvent être subdivisées en trois composantes :

- + Le métabolisme de base (60 à 75% des dépenses totales).
- + La thermogénèse induite par l'alimentation (8 à 10% des dépenses totales).
- + L'activité physique (15 à 30% des dépenses totales).

Le métabolisme de base est la dépense énergétique de l'organisme au repos absolu. Il correspond à l'énergie dépensée pour les fonctions de maintien de l'organisme.

La thermogénèse induite par l'alimentation correspond à la dépense d'énergie sous forme de chaleur liée à l'ingestion, la digestion, la métabolisation et le stockage des nutriments.

L'activité physique est la partie la plus variable de la dépense énergétique. En effet, cette activité peut varier de 15% des dépenses totales chez un sédentaire, à plus de 50% chez un individu pratiquant une activité physique d'intensité élevée.

Un des effets métaboliques majeurs de l'activité physique pratiquée sur une base régulière est l'augmentation des substrats lipidiques (oxydation lipidique) vis-à-vis des glucides. Le profil d'oxydation de ces substrats dépend de l'intensité et de la durée de l'exercice. [31]

## 7.5. Les facteurs psychologiques

Le stress joue un rôle non négligeable dans le développement de l'obésité. La prise alimentaire pourrait avoir un effet anxiolytique et un effet régulateur sur la thymie.

L'anxiété et la dépression sont des déterminants importants de l'estime de soi, de l'image corporelle et finalement du comportement alimentaire.

Différents troubles du comportement alimentaire sont décrits :

- ✚ La restriction alimentaire cognitive : le sujet restreint ses apports alimentaires pour perdre du poids dans le but conscient ou non de correspondre à l'idéal de minceur que prévaut notre système culturel. Il devient alors incapable d'utiliser de manières physiologiques les signaux internes de la faim et de la satiété. [50]
- ✚ La théorie de l'externalité : ces personnes sont plus sensibles aux stimuli extérieurs (vue, odeur des aliments) qu'aux sensations internes de l'organisme. C'est donc la disponibilité de ces aliments qui déclenche la prise alimentaire.
- ✚ L'alimentation émotionnelle : elle est déclenchée par des affects négatifs à l'occasion d'événements ou de situations pénibles : ennui, solitude, détresse psychologique, rejet ou abandon, stress (...) souvent dans un contexte d'anxiété ou de dépression.
- ✚ La dépendance : certains troubles du comportement alimentaire peuvent être interprétés comme une forme de conduite addictive : envie irrésistible, perte de contrôle, dépendance psychologique ou physique.

## 7.6. Autres facteurs impliqués dans la physiopathologie

Certaines maladies endocriniennes et hypophysaires peuvent être à l'origine d'obésité :

- ✚ La maladie (syndrome) de Cushing se caractérise par un hypercorticisme surrénalien et se traduit par une obésité de type facio-tronculaire avec un transfert des masses grasses vers le haut du corps et une musculature des membres inférieurs.
- ✚ L'insuffisance thyroïdienne entraîne une diminution des hormones thyroïdiennes T3 et T4. Il y a alors un ralentissement des fonctions métaboliques avec une intolérance au froid et une tendance à l'obésité.
- ✚ L'obésité insulinique est due à un adénome des îlots de Langerhans pouvant s'accompagner d'une hypoglycémie, hyperphagie et hyperlipogénèse.

- ✚ Le **craniopharyngiome** est une tumeur siégeant en intra-sellaire ou supra-sellaire, pré chiasmatique ou rétro chiasmatique et constituant la cause la plus représentative d'obésité hypothalamique. [49]

Certains médicaments également peuvent perturber l'homéostasie énergétique et l'équilibre pondéral, soit en augmentant l'appétit, soit en réduisant la satiété, soit en diminuant les capacités d'activité physique. Il s'agit d'**obésité iatrogène**. C'est le cas par exemple des anti-dépresseurs tricycliques, des corticoïdes, des  $\beta$  bloquants, des sulfamides hypoglycémiantes, de l'insuline, des phénothiazines et neuroleptiques, du valproate de sodium ou encore de certains progestatifs de synthèse. [26]

Enfin, certaines périodes de la vie s'accompagnent de modifications de l'alimentation, du comportement alimentaire, du niveau d'activité physique ou du statut hormonal. Ces étapes de la vie, comme l'enfance, l'adolescence, la grossesse ou la ménopause peuvent entraîner une augmentation du poids corporel et de l'adiposité et peut-être favoriser le développement d'une obésité ultérieure.

## 7.7. Conclusion

Les facteurs nutritionnels sont bien sûr des éléments très importants dans le contrôle de l'homéostasie énergétique. Ils entraînent des effets physiopathologiques différents en fonction de l'âge et notamment en ce qui concerne les phénomènes d'hypertrophie et d'hyperplasie du tissu adipeux.

Le comportement alimentaire est un élément à ne pas négliger dans la prise en charge des patients obèses et encore plus dans la prévention.

Enfin, les facteurs génétiques ont également un rôle dans la précocité et la gravité de l'obésité. Des études récentes d'épidémiologie, génétique et de biologie moléculaire permettent de mieux analyser le rôle respectif du système nerveux central et du tissu adipeux. Nous allons approfondir cet aspect dans les prochains chapitres.

## 8. LES COMPLICATIONS DE L'OBESITE

Les complications de l'obésité sont multiples, à la fois métaboliques, endocriniennes, mais également respiratoires, cardiovasculaires...

### 8.1. Complications métaboliques

#### 8.1.1. Différences entre obésité androïde et gynoïde au niveau des complications

L'obésité est fréquemment associée à diverses complications métaboliques augmentant le risque de développer un diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires.

Cependant, le clinicien est confronté dans sa pratique à l'hétérogénéité remarquable des complications pouvant se manifester chez ses patients obèses.

Ainsi, certains patients vont montrer un profil de risque métabolique relativement normal et ce, en dépit d'une obésité importante alors que d'autres, n'ayant pourtant qu'un léger excès de poids, seront caractérisés par un ensemble de complications métaboliques athérogènes et diabétogènes. [34]

De nombreux travaux épidémiologiques et métaboliques réalisés au cours des quinze dernières années, ont remis en évidence une notion introduite en milieu des années quarante. Ainsi, il est maintenant reconnu qu'une proportion élevée de graisse abdominale, condition à l'origine décrite sous le terme «obésité androïde» (Figure 7) constitue un facteur de risque important pour la maladie coronarienne, le diabète de type 2 et la mortalité associée à ces conditions.

Par ailleurs, une accumulation importante de tissu adipeux dans la région glutéo-fémorale, « obésité gynoïde » (Figure 8), ne semble pas associée à des complications métaboliques importantes ou à un risque accru de développer un diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires. [34]

## 8.1.2. Le diabète

L'obésité est l'un des principaux facteurs favorisant la survenue d'un diabète non insulino-dépendant (DNID).

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID), est la conséquence d'une anomalie sécrétoire de l'insuline, par les cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques, associée à la résistance périphérique à l'action de l'insuline.

60 à 90% des patients atteints de DNID sont obèses dans les sociétés occidentales. L'obésité et le DNID partagent trois caractéristiques :

- ✚ Altération de la composition corporelle avec excès de tissu adipeux.
- ✚ Insulinorésistance.
- ✚ Origine en partie génétique [22]

### 8.1.2.1. Comment se développe l'Insulinorésistance

L'insulinorésistance est un phénomène qui précède le diabète de type 2 où la réponse biologique à l'insuline diminue ou est défectueuse.

L'excès de tissu adipeux s'accompagne d'une élévation du taux d'acides gras libres dans la circulation et de l'oxydation lipidique par les muscles. Cette utilisation préférentielle des lipides comme substrat énergétique réduit le recours à l'oxydation du glucose et donc l'utilisation du glycogène intramusculaire.

Ainsi, le glycogène se maintient un taux élevé dans la cellule ce qui entraîne une inhibition de la synthèse de nouvelles molécules de glycogène à partir de glucose circulant. La cellule devient moins sensible à l'insuline du fait de la réduction du nombre de récepteurs à l'insuline sur sa membrane, et d'une anomalie signal transduction située dans le cytoplasme, post récepteur.

L'appauvrissement de la vascularisation capillaire des muscles entraîne également une diminution de l'action de l'insuline circulante sur le muscle.

Au niveau du foie, l'obésité élève l'oxydation des acides gras ; l'élévation du taux hépatocytaire de l'acétyl-CoA ainsi déclenchée, stimule la néoglucogenèse, autre mécanisme tendant à majorer le glucose circulant.

L'insulinorésistance est plus importante au niveau hépatique ou musculaire qu'au niveau adipeux, d'où une déviation des substrats énergétiques vers le stockage dans l'adipocyte plutôt que vers l'utilisation musculaire. Le développement de l'obésité ne peut en être que favorisé. [22]

De plus, les taux sanguins d'insuline après un repas glucidique s'élèvent davantage chez l'obèse que chez le sujet mince ; cet hyperinsulinisme conduit à compenser l'insulinorésistance et maintient la glycémie à un niveau normal.

Favorisé par la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinisme conduit lui-même à une réduction du nombre de récepteurs à l'insuline, d'où une exagération de l'insulinorésistance et ainsi de suite : le cercle vicieux qui favorise le maintien ou l'exagération du surpoids est en place. [22]

### 8.1.2.2. L'intolérance aux hydrates de carbone

On parle d'intolérance aux hydrates de carbone lorsque le glucose plasmatique s'élève exagérément après un repas riche en glucides : l'élévation de la sécrétion d'insuline ne suffit pas à vaincre l'insulino résistance. A ce stade, le pic précoce de l'insulino sécrétion est déjà érodé ce qui signe une prédisposition au diabète.

Cependant, le stockage du glucose est maintenu à un niveau normal car les élévations conjointes du glucose et de l'insuline plasmatique finissent par contre balancer l'insulino résistance.

En cas de DNID, ce dernier mécanisme n'est plus suffisant : la glycémie à jeun reste trop élevée malgré l'hyperinsulinisme. Par la suite, la stimulation continue des cellules  $\beta$  pancréatiques par l'hyperglycémie chronique risque de conduire au bout de 20 à 25 ans à leur épuisement avec transformation d'un diabète hyper insulinique en diabète hypo insulinique plus grave. [22]

### 8.1.3. Les dyslipémies

Près de 20 à 30% des obèses ont une dyslipémie, contre environ 4% dans la population générale. C'est surtout le taux de triglycérides sanguins qui subit l'influence du surpoids.

Ces dyslipoprotéïnémies sont particulièrement marquées en cas d'obésité abdominale et se traduisent par une baisse du cholestérol HDL ainsi qu'une augmentation de cholestérol LDL très athérogène, et de l'apolipoprotéine B.

Ils constituent des facteurs de risque vasculaire importants avec l'athérosclérose, infarctus du myocarde ; à prendre en compte dans la prise en charge du patient obèse.

### 8.1.4. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique également appelé syndrome X est défini par au moins trois des cinq critères suivants :

✚ Tension artérielle augmentée :  $\geq 130/85$  mm Hg.

✚ Tour de taille élevé :

-  $\geq 88$  cm chez la femme

-  $\geq 102$  cm chez l'homme

✚ HDL cholestérol bas :

-  $< 0,50$  g/L chez la femme

-  $< 0,40$  g/L chez l'homme

✚ Hypertriglycéridémie  $\geq 1,50$  g/L.

✚ Glycémie à jeun  $\geq 1,10$  g/L (mais  $< 1,26$  g/L).

Il est caractéristique de l'obésité viscérale.

**Obésité viscérale** : excès de graisse au niveau de l'abdomen, autour des viscères. Ce type d'obésité est susceptible d'entraîner des complications cardiovasculaires.

## 8.2. Troubles endocriniens et hormonaux

Ces troubles endocriniens se développent aussi bien chez la femme que chez l'homme.

## 8.2.1. Chez la femme

### 8.2.1.1. Troubles de l'ovulation et infertilité

Chez la femme, un excès important de masse adipeuse pourrait être à l'origine de troubles de l'ovulation (dysovulation, anovulation) et conduire à une résistance aux traitements de la stérilité. En effet, les femmes ayant un excès pondéral et une insulino-résistance, présentent fréquemment une oligospermionorrhée pouvant aller jusqu'au syndrome des ovaires poly-kystiques.

### 8.2.1.2. Hyperœstrogénie

Le tissu adipeux étant un site de production, de réserve et de conversion des stéroïdes sexuels, l'excès de masse grasse s'associe à des anomalies endocriniennes, dont certaines peuvent avoir des conséquences dramatiques ; ainsi, une hyperœstrogénie fréquemment rencontrée chez la femme obèse favorise non seulement l'hyperplasie mais aussi la survenue de cancers du sein et de l'utérus.

Un facteur positif de cette hyperproduction d'oestrogènes accompagnant l'obésité réside dans une certaine protection contre l'ostéoporose. Diverses études ont montré qu'un IMC > 26-28 kg/m<sup>2</sup> réduit le risque global de fractures chez la femme obèse ménopausée.

### 8.2.1.3. Troubles obstétricaux

Lorsqu'une grossesse survient, l'obésité expose la femme à des complications plus fréquentes dont le diabète gestationnel et l'hypertension gravidique, deux pathologies hypothéquant le pronostic vital du nouveau né.

## 8.2.2. Chez l'homme

Chez l'homme, en cas d'obésité massive, il existe un hypogonadisme associé en particulier à un syndrome d'apnée du sommeil.

## 8.3. Complications respiratoires

### 8.3.1. Syndrome d'apnée du sommeil

Le syndrome d'apnée du sommeil est particulièrement fréquent chez les sujets obèses. Il se caractérise par la survenue d'arrêts du flux aérien respiratoire pendant le sommeil. Dans la journée, on retrouve des troubles de la mémoire et de l'attention, de la somnolence, des céphalées...

Le pronostic vital du patient est mis en jeu car cette apnée du sommeil peut favoriser la mort subite et des troubles du rythme cardiaque. A plus long terme, dans 25 à 40% des obésités massives, ce syndrome est à l'origine d'une hypertension artérielle.

### 8.3.2. Dyspnées d'effort

Chez les sujets obèses, on retrouve également fréquemment des dyspnées d'effort. Il en résulte une hypoventilation alvéolaire limitant ainsi les capacités de mobilisation du sujet. Ceci entretient le cercle vicieux : sédentarité et prise de poids à long terme.

**Dyspnée** : trouble de la respiration accompagnant les affections respiratoires et cardiaques, se traduisant par une difficulté à respirer, un essoufflement...

### 8.3.3. Hypertension artérielle pulmonaire

Les facteurs hémodynamiques et les difficultés respiratoires dus à l'obésité peuvent augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire.

## 8.4. Complications cardiovasculaires

### 8.4.1. Hypertension artérielle

L'excès pondéral multiplie par deux la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) chez les adultes jeunes de moins de quarante ans. Avec l'âge, cette relation entre obésité et HTA s'atténue mais perdure, et est plus marquée en cas de silhouette androïde que gynoïde.

L'HTA de l'obèse reflète un défaut dans l'adaptation des processus contrôlant l'homéostasie hémodynamique. Cette cascade physiologique n'est pas connue de façon précise, mais plusieurs causes peuvent être avancées :

- ✚ Augmentation du volume d'éjection systolique et du volume sanguin.
- ✚ Baisse du rapport surface d'ultrafiltration glomérulaire par masse corporelle.
- ✚ Elévation de l'activité de la rénine plasmatique.
- ✚ Insulinorésistance, hyperinsulinisme.
- ✚ Hypercorticisme.
- ✚ Certains médicaments : diurétiques thiazidiques,  $\beta$  bloquants, clonidine...

### 8.4.2. Insuffisance cardiaque

On retrouve deux fois plus d'insuffisance cardiaque chez les sujets obèses que chez les sujets minces.

L'insuffisance ventriculaire gauche peut être secondaire à l'hypertension artérielle et à l'insuffisance coronarienne alors que les anomalies du cœur droit peuvent avoir un rapport avec des complications respiratoires.

### 8.4.3. Pathologies associées

L'obésité peut être associée à des majorations de certaines pathologies, comme par exemple :

- ✚ Hypertrophie ventriculaire.
- ✚ Accidents vasculaires cérébraux.
- ✚ Maladies thromboemboliques...

## 8.5. Complications oncologiques

On retrouve surtout ces complications pour des obésités massives (IMC>40).

### 8.5.1. Chez l'homme

Il y a une augmentation du risque de mortalité par cancer colo-rectal, de cancer de la prostate et de la vésicule biliaire (Risque relatif=1.33).

### 8.5.2. Chez la femme

On retrouve chez les femmes obèses un accroissement de décès par cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire en post ménopause.

## 8.6. Complications rhumatologiques

### 8.6.1. Arthroses, lombalgies

L'excès pondéral augmente les contraintes sur les articulations porteuses. L'arthrose du genou est trois fois plus fréquente chez l'obèse que chez le normopondéral.

Les lombalgies et l'arthrose de la hanche sont plus fréquentes. Ces complications aggravent les capacités de locomotion du sujet obèse réduisant ainsi ses possibilités d'activité physique.

Cependant, l'obésité constitue un avantage sur le plan de l'ostéoporose. En effet, après la ménopause, les femmes obèses sont moins touchées que les femmes minces. Il y a moins de perte osseuse et une augmentation de la densité minérale (8.2.1.2).

### 8.6.2. Goutte

Lors d'une prise de poids ou dans le cas d'une obésité constituée, l'acide urique plasmatique s'élève. L'hyperuricémie est donc trois fois plus fréquente chez l'obèse. Soit elle est asymptomatique, soit elle peut se compliquer de crises de goutte. L'amaigrissement rapide et massif comme par exemple en cas de régime hyperprotéiné peut favoriser l'hyperuricémie. Il faudra donc être vigilant et proposer un traitement préventif hypouricémiant.

## 8.7. Autres complications

### 8.7.1. Troubles digestifs

L'obésité peut entraîner des douleurs épigastriques comme le reflux gastro-oesophagien. Il existe une relation linéaire entre le poids et le risque de lithiase vésiculaire. Ainsi, par rapport à un sujet mince, le risque de lithiase est multiplié par trois en cas d'obésité modérée et par six en cas d'obésité massive. La stéatose hépatique est fréquente en cas d'obésité importante ou viscérale.

### 8.7.2. Troubles rénaux et urinaires

Chez un sujet obèse, les risques de protéinuries et de glomérulosclérose sont augmentés. De plus, l'obésité constitue un des principaux facteurs d'incontinence urinaire chez la femme.

### 8.7.3. Troubles dermatologiques

On retrouve souvent chez les sujets obèses des mycoses au niveau des plis cutanés ainsi que des vergetures.

Le risque d'œdème des membres inférieurs et de lymphoedèmes est également augmenté.

### 8.7.4. Syndrome Floppy-Eyelid

Ce syndrome se caractérise par une conjonctivite chronique associée à une hyperlaxité palpébrale et une obésité morbide avec syndrome d'apnée du sommeil (Figure 19).



Figure 19 : Patient atteint d'un syndrome Floppy-Eyelid [72].

## 8.8. Complications psychosociales

Beaucoup de sujets obèses souffrent de leur image corporelle. Très souvent, ils s'autodéprécient dans une société qui idéalise le culte de la minceur.

L'alimentation prend la place centrale de la vie de ces personnes, entraînant des troubles alimentaires souvent importants. Elles ont une véritable mésestime d'elle-même après les nombreux échecs de leurs régimes.

Les pressions sociales et familiales sont souvent très fortes. L'obèse est dévalorisé et souvent défini comme une personne involontaire, paresseuse, asociale.

Mais plus que cela, cette surcharge pondérale est souvent la cause d'un rejet social et professionnel. Ces préjugés tenaces sont source de discrimination et d'isolement. A l'école comme dans les entreprises, à capacité égale, une personne forte sera moins bien considérée, lors d'un recrutement, elle aura plus de mal à se faire embaucher.

Trop souvent la graisse d'une personne forte cache sa personnalité aux yeux des personnes minces et ce phénomène est très préjudiciable car la réussite d'un régime passe pour beaucoup dans une meilleure acceptation de soi et un meilleur regard de la part de la société. [22]

De plus, les personnes obèses souffrent de multiples complications physiques et les phénomènes de morbidité et mortalité sont étroitement associés à leur obésité. La mortalité précoce double dans les deux sexes lorsque l'on passe d'un IMC de 25 à un IMC de 30.

Comme nous venons de le rappeler, la relation entre IMC et mortalité est également influencée par les effets du diabète, de l'HTA, des dyslipidémies. En cas d'obésité gynoïde et en l'absence d'autres facteurs de risque, l'augmentation de la mortalité en fonction de la corpulence est réelle mais modérée.

## 8.9. Diversité des complications

En résumé, la diversité des complications somatiques et psychosociales justifie une approche individuelle et collective qui dépasse le seul cadre des facteurs de risque vasculaire pour entrer dans celui d'une médecine de l'obésité qui applique à cette pathologie nutritionnelle les principes de la médecine interne. Pas plus qu'en diabétologie on ne se contente de « soigner » un chiffre d'hémoglobine glycosylée (HbA1c), on ne peut se limiter, dans le cas de l'obésité, à traiter un « poids » comme en diabétologie. La médecine est celle de l'individu, non celle d'un paramètre. [3]

*Les grandes généralités sur ce fléau qu'est l'obésité étant posées, nous pouvons maintenant nous intéresser à son aspect génétique.*

*En effet, cette notion de génétique de l'obésité est de plus en plus une voie de recherche et d'espoir pour certains malades.*

---

DEUXIEME PARTIE :  
GENETIQUE DE L'OBESITE

---

# 1. HISTORIQUE DES RECHERCHES SUR L'OBESITE

## 1.1. Introduction

L'augmentation considérable de la prévalence de l'obésité dans la plupart des pays industrialisés et son association à des risques accrus de morbi-mortalité ont contribué à susciter un grand intérêt de recherche au sein de la communauté médicale et scientifique.

Depuis l'observation de Davenport en 1923 qui montrait que l'obésité avait tendance à se concentrer au sein de certaines familles, des progrès importants ont été réalisés au cours de ces dix dernières années dans la compréhension des bases génétiques de l'obésité.

Deux aspects sont particulièrement étudiés, celui de la **génétique moléculaire** avec le clonage des gènes responsables de l'obésité et celui de l'**épidémiologie génétique** [38]

## 1.2. Historique des découvertes [17]

### 1.2.1. Les années 1950

En 1953, un physiologiste anglais, G.C.Kennedy s'intéresse à l'homéostasie du poids du corps et formule trois observations :

- ✚ La quantité d'énergie stockée sous forme de graisse est le reflet du changement de la balance énergétique.
- ✚ Il doit exister des mécanismes qui transforment la prise de calories en dépense d'énergie puisque la masse grasse reste à peu près stable pendant la vie.

- ✚ A la suite d'interventions visant à imposer des changements dans la balance énergétique, la masse adipeuse revient à ce qu'elle était, ce qui prouve l'homéostasie du système.

## 1.2.2. Les années 1960-1970

Ces années sont marquées par les expériences de **parabiose**.

La **parabiose** est un procédé expérimental par lequel deux animaux sont joints chirurgicalement par anastomoses vasculaires ; ce qui permet la diffusion de facteurs hormonaux d'un animal à l'autre.

- ✚ Si on parabiose un rat, rendu obèse par lésion de l'hypothalamus ventromédian avec un rat normal, cela n'affecte pas le poids du rat obèse, mais le rat normal devient anorexique et en meurt. Par cette expérience, on suppose qu'il existe un signal hormonal généré par l'excès d'adiposités du rat obèse, mais que la lésion hypothalamique rend cet animal insensible au signal.
- ✚ Si on parabiose une souris sauvage (C 57 +/+) avec une souris ob/ob qui est génétiquement obèse par déficit du gène ob, on voit apparaître une presque normalisation du poids de la souris ob/ob. On peut ainsi suggérer qu'il existe un déficit en produit anorexigène dans la circulation de l'animal ob/ob.
- ✚ Enfin, si on parabiose une souris db/db (souris obèse et diabétique) avec une souris sauvage cela donne le même résultat que dans la première expérience. En revanche, si la parabiose a lieu entre une souris db/db et une souris ob/ob, celle-ci meurt d'anorexie alors que le phénotype de la souris db/db reste inchangé. Cela laisse suggérer, que bien que les souris db/db produisent beaucoup de substance anorexigène, elles n'ont pas la possibilité de répondre à la substance due à un déficit en récepteur de cette molécule.

Grâce à ces différentes expériences, on a pu envisager l'existence d'une substance anorexigène circulante, absente chez la souris ob/ob et à laquelle les souris db/db sont résistantes.

Sur la Figure 34 (page 97), nous décrirons précisément ces expériences de parabiose.

Ce n'est que 25 ans plus tard que le gène *OB* a pu être cloné et que la protéine qu'il exprime a été synthétisée et dénommée leptine.

### 1.2.3.1992, la découverte de la protéine Agouti

L'équipe de Bultman a travaillé sur des modèles de souris jaune dont le gène *Agouti* a été muté.

Des mutations dominantes de ce locus *Agouti* tel que *Ay* (Lethal yellow) et *A<sup>vy</sup>* (Viable yellow) induisent un syndrome pléiotropique qui comprend à la fois : l'obésité, la résistance à augmentation de la taille et la coloration (Figure 20).



Figure 20 : Souris normale (pelage sombre) et souris jaune obèse (*A<sup>vy</sup>*) [58].

Une **mutation** est un changement de la structure de l'acide désoxyribonucléique conduisant à une structure primaire différente de la protéine exprimée.

Lorsque ce gène n'est pas muté, la protéine traduite est correctement exprimée ; expression uniquement dans la peau ce qui participe à la coloration du pelage, alors que chez les mutants, la synthèse de la protéine s'effectue dans tous les tissus (expression ectopique).

La protéine codée par le gène *Agouti* agit au niveau des mélanocytes en s'opposant à la liaison de la MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) au récepteur mélanocortine de type 1 (MC1R) bloquant ainsi l'augmentation de l'AMP cyclique, la synthèse d'eumélanine (pigment noir), et favorise la production d'un pigment jaune (phaeomélanine) responsable de la couleur du pelage. Les effets de cette protéine ainsi exprimés sont à la fois périphériques et centraux.

Au niveau central, la protéine Agouti **antagonise les récepteurs des mélanocortines, en particulier MC4R**, ce qui favorise la prise alimentaire. En périphérie, elle augmente les niveaux intra-cellulaires de calcium impliqués dans la stimulation du stockage des triglycérides. Ainsi, des mécanismes centraux et périphériques sont responsables de l'obésité de la souris jaune [15]. **Mais, aucune mutation du gène *Agouti* n'a été jusqu'alors découverte chez l'homme obèse.**

Cependant, la découverte de la protéine Agouti a permis d'ouvrir des voies de recherche sur MC4R.

### 1.3. Conclusion de ces recherches

Toutes ces études ont permis des avancées importantes dans la compréhension des syndromes d'obésité. Les recherches se sont orientées surtout sur cette substance anorexigène circulante (la leptine) et les récepteurs à la mélanocortine, en particulier **MC4R**.

## 2. LES FORMES MONOGENIQUES D'OBESITE

Les formes monogéniques sont les formes d'obésité pour lesquelles des arguments génétiques et/ou moléculaires, démontrent l'implication d'un **seul gène** dans la maladie.

Ainsi, l'existence de telles formes d'obésité confirme le rôle potentiel de la génétique dans cette pathologie, mais ce groupe des obésités monogéniques est extrêmement hétérogène.

On retrouve des syndromes associant des anomalies du développement et de l'obésité, des obésités monogéniques avec anomalies endocriniennes associées et enfin récemment des mutations dans le récepteur MC4R (Figures 21 et 22) [54].

**Cependant, moins de 100 individus dans le monde ont été répertoriés [11].**

Syndrome	Anomalies associées	Transmission	Gène ou localisation chromosomique
Prader-Willi	Hypotonie musculaire Retard mental Petite taille Hypogonadisme	Autosomique Dominante (empreinte)	15q11 SNRPN
Cubito-mammaire	Anomalies du développement mammaire et des membres supérieurs Retard pubertaire Anomalies dentaires	Autosomique Dominante	12q23-q24.1 TBX3
Bardet-Biedl	Retard mental Rétinite Pigmentaire Polydactylie Hypogonadisme	Autosomique Récessive	5 loci
Cohen	Hypotonie musculaire Retard mental Anomalies faciales	Autosomique Récessive	8q22-q23
Alstrom	Rétinite pigmentaire Surdité Diabète	Autosomique Récessive	2p14-p13

Figure 21 : Obésités monogéniques associées à des anomalies du développement [7]

Gène	Rôle du produit du gène	Symptômes associés à l'obésité	Nombre de cas (Nombre de familles)
LEP ( <i>Leptin</i> )	Défaut de signalisation au cerveau de la masse adipeuse	Hypogonadisme hypogonadotrophique	5 (2) Montague et coll., 1997 ; Strobel et coll., 1998
LEPR ( <i>Leptin receptor</i> )	Défaut de signalisation au cerveau de la masse adipeuse	Hypogonadisme hypogonadotrophique	3 (1) Clement et coll., 1998
POMC ( <i>Pro-opiomelanocortin</i> )	Absence de précurseurs de l'ACTH, de l' $\alpha$ MSH et la $\beta$ endorphine	Insuffisance corticotrope	2 (2) Krude et coll., 1998
PCSK1 ( <i>Protein convertase subtilisin/kexin type1</i> )	Défaut de maturation de la POMC	Hyperproinsulinémie Hypocortisolisme Hypogonadisme hypogonadotrophique	1 (1) Jackson et coll., 1997

Figure 22 : Obésités monogéniques associées à des troubles endocriniens [7]

### 3. LA LEPTINE (OB)

#### 3.1. Découverte de la leptine

##### 3.1.1. Une souris célèbre

En 1995, une souris obèse devenait du jour au lendemain une célébrité mondiale. En effet, l'administration d'une hormone peptidique appelée « leptine » (du grec Leptos : mince), suffisait à lui faire retrouver son poids idéal.

Cette souris était issue d'une mutation spontanée apparue en 1950. Les animaux homozygotes étaient dotés d'un appétit féroce et devenaient par la même trois fois plus gros que leurs congénères. Ils développaient également un diabète de type 2.



Figure 23 : Comparaison de poids entre une souris ob/ob et des souris normales.

Dès les années 70, Douglas Coleman émit l'hypothèse que ces souris manquaient d'une hormone régulatrice de la prise de poids. En 1994, Jeffrey Friedman localisait le gène dans son laboratoire et le clonait chez la souris puis chez l'homme. Ce gène appelé *OB* (pour obésité) codait pour une protéine de 167 acides aminés, fabriquée par les adipocytes.

Cette protéine, la leptine, injectée à ces souris ob/ob, leur faisait perdre la sensation de faim et maigrissait, passant en quelques semaines de 67 à 24 grammes.

**Cette découverte fit naître beaucoup d'espoirs chez les obèses d'autant que l'homme secrète de la leptine. [38]**

### 3.1.2. Chez l'homme

Hélas, on s'aperçut très vite que la leptine n'était pas le remède miracle contre le surpoids.

En effet, le taux de leptine de la plupart des obèses était totalement normal, voire même élevé et l'administration de leptine n'avait sur eux aucun effet notable.

**Les taux de leptine chez ces individus obèses n'étaient donc pas effondrés comme chez les rongeurs et plus ils étaient gros, plus ils avaient de leptine.**

Cependant, les études réalisées à l'occasion de ces essais ont considérablement fait avancer la connaissance des mécanismes physiologiques de la prise alimentaire et de la régulation du poids.

## 3.2. Structure moléculaire de la leptine

La leptine, ou protéine ob, est initialement traduite à partir du transcrite du gène *OB* en un propeptide de 167 acides aminés (aa), dont les 21 premiers sont ensuite clivés en peptide signal N-terminal. La forme mature est un polypeptide non glycosylé de poids moléculaire 16 kd, composé de 146 aa. L'existence de deux cystéines dans la région carboxyterminale permet la création d'un pont disulfure intra moléculaire, qui se révèle essentiel pour la stabilité de la molécule et sa bioactivité. Du fait de sa structure secondaire et tertiaire, et malgré l'absence de séquences homologues, certains scientifiques ont proposé de classer la leptine dans le groupe des cytokines hématopoïétiques [61].

<u>MHWGTL</u> <u>CGFL</u> <u>WLWPYLFYVQ</u> AVPIQKVQDD TKTLIKTIVT RINDISHTQS	50
VSSKQKVTGL DFIPGLHPIL TSKMDQTLA VYQQILTSMP SRNVIQISND	100
LENLRDLLHV LAFSKSCHLP WASGLETLDS LGGVLEASGY STEVVALSRL	150
QGSLQDMLWQ LDLSPGC	167

Figure 24 : Séquence du propeptide de la leptine. (Les acides aminés soulignés constituent le peptide signal N-terminal qui sera clivé lors de la maturation protéique pour donner la leptine mature.)

### 3.3. Sites de production de la leptine

La leptine, cytokine de 16 kd, est principalement synthétisée par les adipocytes différenciés, confirmant ainsi la fonction sécrétoire de l'adipocyte. Elle serait également produite par le placenta dans l'espèce humaine et récemment elle a été mise en évidence au niveau du système digestif. Sa concentration est étroitement linéairement corrélée à la masse adipeuse.

Au niveau gastrique, il existe deux pools de leptine :

- ✚ La leptine gastrique, dont la mobilisation rapide, participe à la régulation à court terme de la prise alimentaire en générant localement des signaux de satiété qui sont transmis au cerveau par l'intermédiaire des fibres afférentes vagues.
- ✚ La leptine gastrique, dont une partie est sécrétée dans la lumière de l'estomac, pourrait d'une part interagir avec les récepteurs intestinaux de la leptine pour contrôler les fonctions de l'épithélium.

### 3.4. Variations du taux de leptine

#### 3.4.1. En fonction du poids

Chez l'Homme, il existe une relation positive entre la leptinémie et la masse grasse corporelle :

- ✚ Si un obèse maigrit par maladie, jeûne diététique ou exercice physique, la diminution de la masse grasse s'accompagne d'une chute de la leptinémie, d'où une reprise de l'appétit et une chute du métabolisme énergétique visant à lutter contre la perte de poids.
- ✚ Si le sujet grossit, les données s'inversent. Un sujet amaigri aura donc spontanément tendance à retrouver son poids de base, tandis que l'obèse aura beaucoup de difficultés à perdre du poids.

**La leptinémie est donc associée à l'Indice de Masse Corporelle** et il existe de même une relation entre leptinémie et adiposité (% de graisse corporelle) : chez l'obèse, la leptinémie est élevée. La leptinémie plasmatique est de 5 µg/L chez l'humain de poids normal et de 50 µg/L environ chez l'obèse.

Différents facteurs influencent la leptinémie. On peut les résumer dans le tableau suivant :

Tableau V : Facteurs influençant la leptinémie [61]

<p><b>stimulent</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- la prise alimentaire</li><li>- l'insuline</li><li>- les glucocorticoïdes</li><li>- l'hormone de croissance (court terme)</li><li>- les triglycérides</li><li>- les endotoxines, le TNF, l'interleukine 1</li><li>- l'altération de la fonction rénale</li></ul> <p><b>diminuent</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- le jeûne</li><li>- l'exercice physique</li><li>- le froid</li><li>- le neuro Peptide Y</li><li>- le glucagon</li><li>- les androgènes</li><li>- l'hormone de croissance (long terme)</li><li>- les catécholamines</li><li>- les acides gras libres</li><li>- les acides cétoniques</li></ul>
--

### 3.4.2. En fonction du sexe

Lorsque les taux de leptine sont exprimés en fonction de l'adiposité corporelle, les femmes ont des taux plus élevés que les hommes : ceci serait dû aux différences dans la distribution et le type de tissus adipeux entre les deux sexes.

Certaines études ont suggéré une inhibition de la leptine par les androgènes et une stimulation par les oestrogènes.

### 3.4.3. En fonction du cycle nycthémeral

Le pic de leptine se situe entre **minuit et le début de la matinée** avec des taux de 35 à 100% plus haut que les taux mesurés entre midi et le milieu de l'après-midi.

### 3.4.4. En fonction du développement pubertaire

Il existe des variations de leptinémie chez les garçons et les filles en fonction du stade de développement pubertaire. Il semble que les taux de leptine soient **plus élevés chez les filles** que chez les garçons [59].

## 3.5. Rôles de la leptine

### 3.5.1. Rôle de la leptine sur la prise alimentaire

#### 3.5.1.1. Rappels sur la régulation physiologique de la prise alimentaire [59]

Le comportement alimentaire désigne l'ensemble des **conduites** d'un individu **vis-à-vis de la consommation d'aliments**. La principale fonction

physiologique de ce comportement est d'assurer l'apport des substrats énergétiques et des composés biochimiques nécessaires à l'ensemble des cellules de l'organisme. Il s'agit d'un comportement finement **régulé**. Sa régulation entre dans le cadre plus général de la régulation de l'homéostasie énergétique.

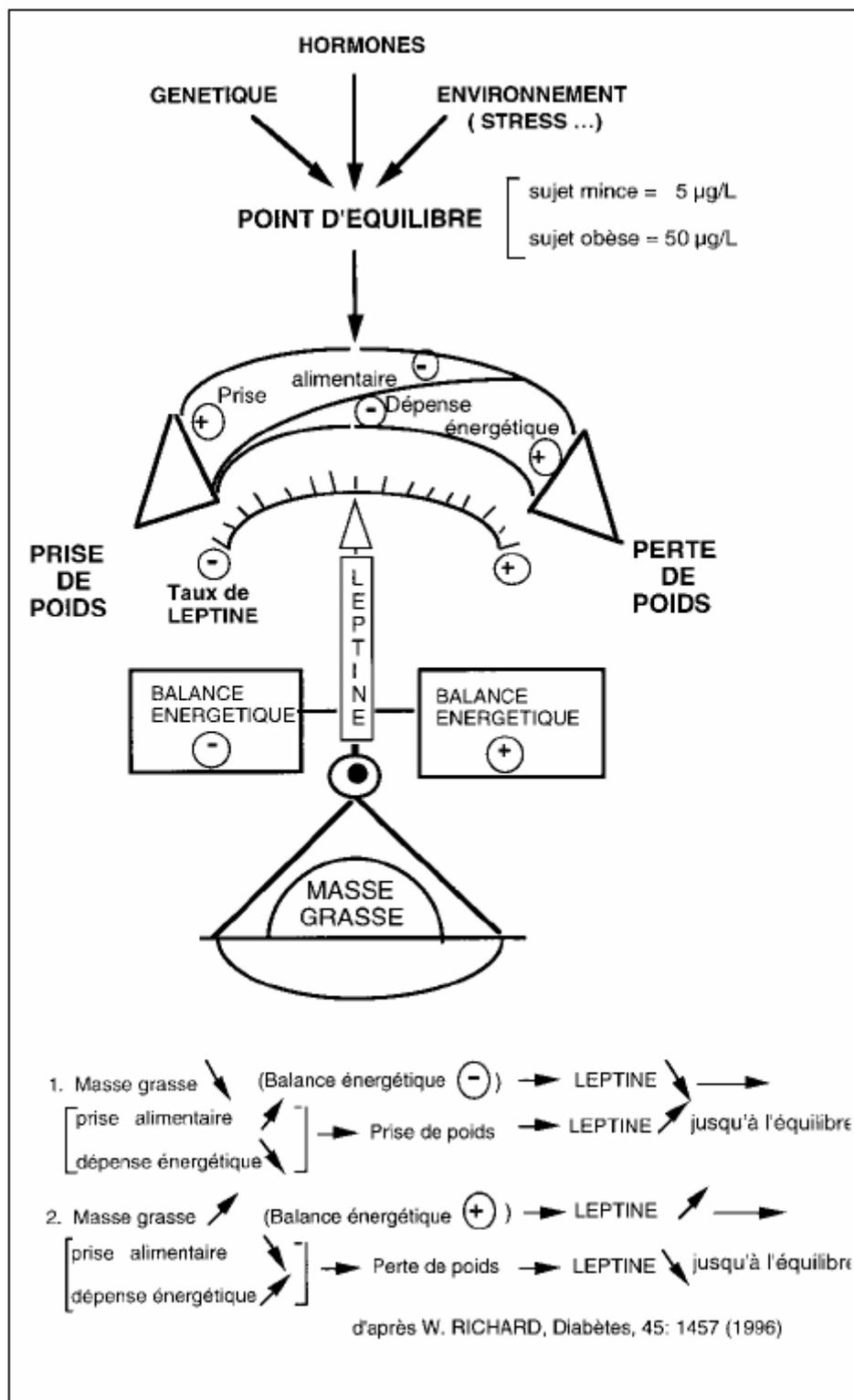


Figure 25 : Régulation du poids d'équilibre en fonction du taux de leptine [61].

**Homéostasie énergétique** : régulation qui vise à assurer une situation d'équilibre énergétique et permettant de maintenir constant un niveau de masse grasse.

Comme tous les comportements, le comportement alimentaire est contrôlé par le système nerveux central. Il est actuellement admis que les principaux centres de contrôle du comportement alimentaire se trouvent au niveau de **l'hypothalamus**.

Les notions opposant un **centre de la faim** et un **centre de la satiété** ont été compliquées par la découverte progressive d'un grand nombre de neuromédiateurs, de récepteurs et de populations neuronales.

Ces circuits neuronaux reçoivent par voie nerveuse et hormonale, des informations sur le statut énergétique de l'organisme permettant d'adapter avec une très grande précision les apports aux besoins.

Cette régulation physiologique est modulée par des facteurs psychologiques, sociaux et environnementaux qui peuvent la perturber, expliquant la fréquence de l'obésité.

Un épisode alimentaire comprend trois phases :

- ✚ Une phase préingestive caractérisée par la sensation de faim.
- ✚ Une phase prandiale qui correspond à la période de prise alimentaire et au processus progressif du rassasiement.
- ✚ Et une phase post prandiale, caractérisée par l'état de satiété de durée plus ou moins longue.

## Les centres de régulation de la prise alimentaire

### ➤ L'hypothalamus

L'hypothalamus a un rôle régulateur dans l'alternance faim/satiété.

La Figure 26, représente une vue d'ensemble de la structure hypothalamique.

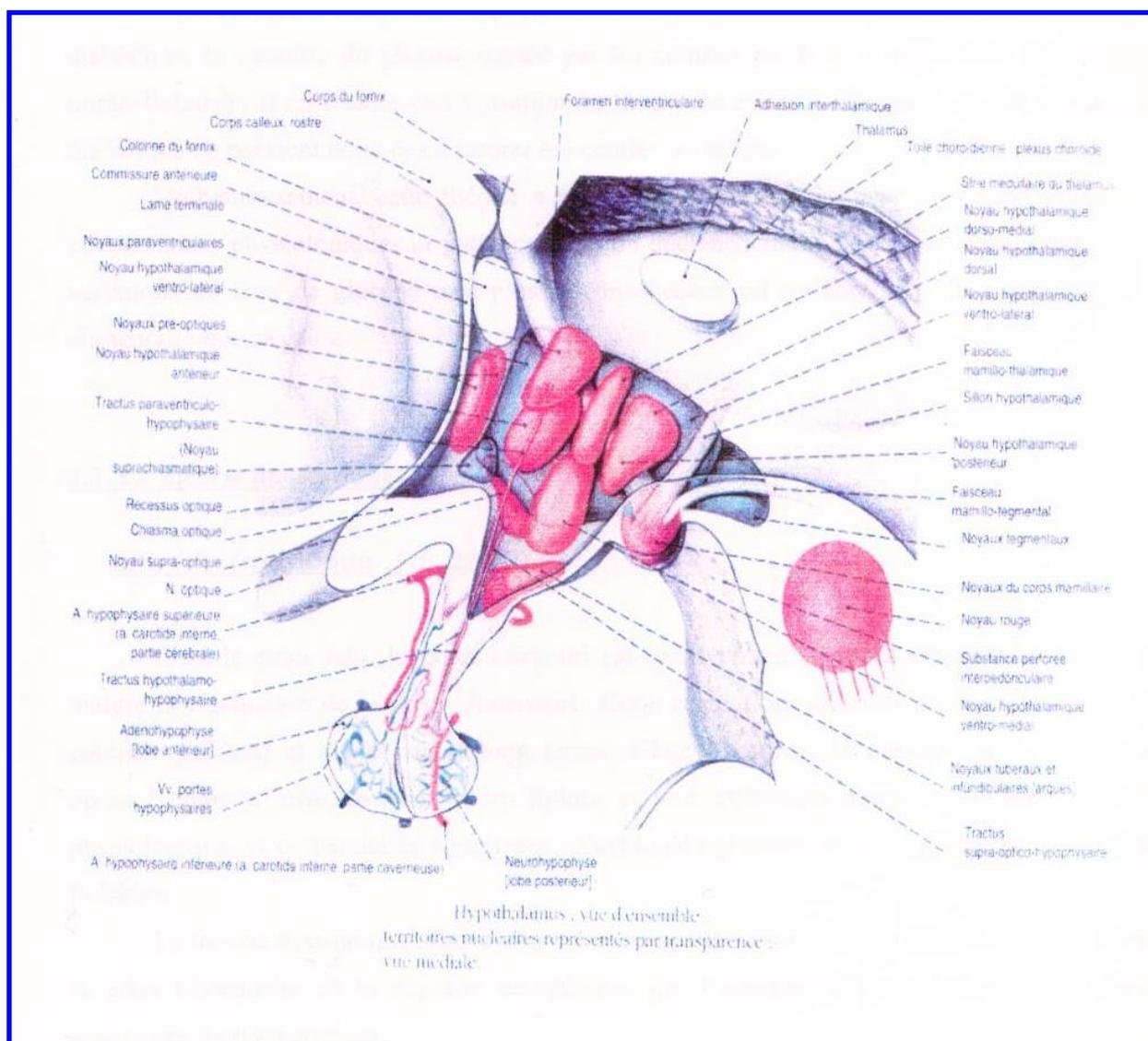


Figure 26 : Vue d'ensemble de l'hypothalamus [69].

Au niveau de l'hypothalamus, le **noyau arqué** joue un rôle fondamental (Figure 27).

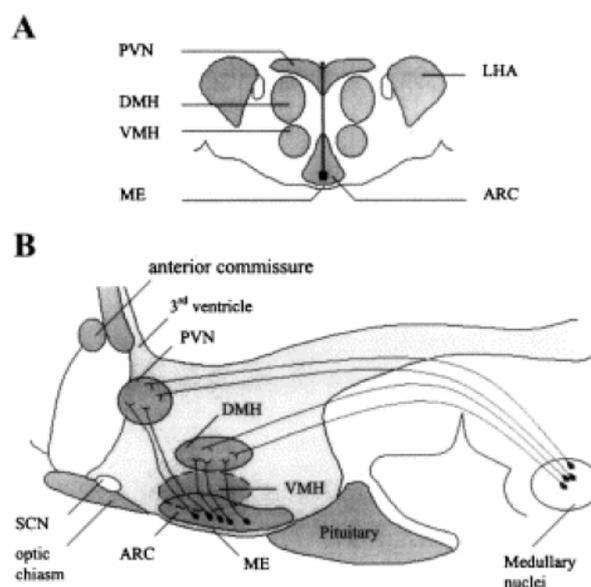


Figure 27 : Anatomie de l'hypothalamus : A section frontale montrant les positions respectives des différents noyaux : ARC noyau arqué, VMH hypothalamus latéral, PVN, noyau paraventriculaire LHA hypothalamus latéral. B section sagittale (extrait de [47])

Il permet la signalisation des messages périphériques aux autres structures pour différentes raisons :

- ✚ Il est situé entre le 3<sup>ème</sup> ventricule et l'éminence médiane, il est accessible aux messages circulants comme la **leptine**, l'**insuline** et la **ghréline** qui ne peuvent franchir la barrière hémato-méningée (voir page 91).
- ✚ Il est la seule zone de l'hypothalamus exprimant la synthèse des acides gras, il est de ce fait sensible aux métabolites intermédiaires du métabolisme des acides gras.

- ✚ Il exprime des populations neuronales clés dans la régulation du comportement alimentaire : les neurones à neuropeptide Y (NPY) et agouti-gene related peptide (AGRP) deux puissants stimulants de la prise alimentaire et les neurones à proopiomélanocortine, cette dernière est un précurseur de l' $\alpha$ MSH et du cocaine and amphetamine related transcript (CART) qui sont des agents anorexigènes.

Le noyau paraventriculaire (Figure 27) est un centre intégrateur, recevant des projections des neurones NPY/AGRP et POMC/CART et riche en terminaisons contenant des neurotransmetteurs impliqués dans la modification de l'appétit.

Le noyau ventromédian longtemps considéré comme le centre de la satiété est riche en récepteurs de la leptine

Le noyau dorso-médian contient des récepteurs de l'insuline et de la leptine et joue un rôle dans l'initiation de la prise alimentaire.

L'hypothalamus latéral, considéré comme le centre de la faim, contient des récepteurs à NPY ainsi que des neurones sensibles au glucose.

➤ Les régions extra-hypothalamiques impliquées dans le contrôle de l'appétit

L'intégration de l'homéostasie énergétique fait intervenir de nombreuses structures cérébrales qui ont des connexions avec l'hypothalamus comme le noyau du tractus solitaire sur qui convergent les informations d'origine vagale, le noyau para brachial, le thalamus, les structures du lobe temporal et le système limbique (amygdale rhinencéphalique) impliqué dans les processus d'apprentissage et de conditionnement.

➤ Les neurotransmetteurs hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire

Tableau VI : Neurotransmetteurs hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire [59]

	Régulation par les signaux d'adiposité (leptine, insuline)
Augmentent la prise alimentaire	
NPY	Diminue
MCH	Diminue
AGRP	Diminue
Orexines A et B	Diminue
Galanine	?
Diminuent la prise alimentaire	
α MSH	Augmente
CRF	Augmente
CART	Augmente
CCK	?
Glucagon-like peptide1	?
5 HT	?

Comme le montre le Tableau VI, il existe de nombreux neurotransmetteurs dans l'hypothalamus qui affectent la prise d'aliments et le poids. Les neurones exprimant ces neurotransmetteurs reçoivent des informations hormonales de la périphérie, comme la leptine, la ghréline ou l'insuline, et des informations métaboliques par l'intermédiaire des neurones capteurs de glucose, eux-mêmes modulés par des variations de glycémie et d'acides gras.

Il y a des interactions antagonistes ou synergiques entre ces populations neuronales, ce qui permet l'adaptation aussi bien sur le court ou le long terme (Figure 28).

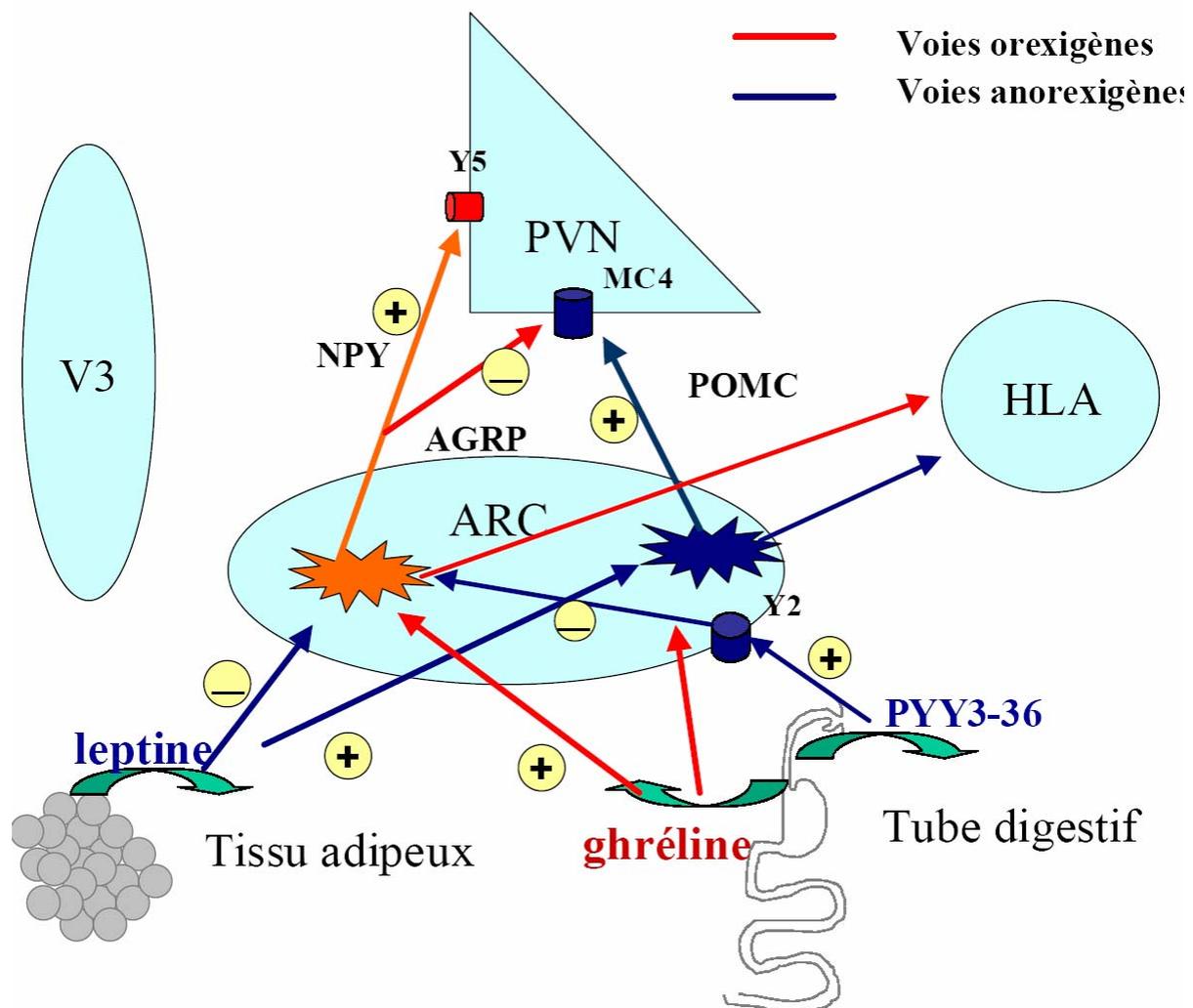


Figure 28 : Principales voies de régulation de la satiété et de la faim au niveau hypothalamique [59].

## Les deux types de régulation de la prise alimentaire

Le système nerveux central reçoit un ensemble de signaux afférents, interagissant entre eux que l'on peut séparer en deux catégories :

- **Les signaux de régulation à court terme** : ces signaux ne sont pas générés proportionnellement à la masse adipeuse, mais ils sont directement liés à la prise alimentaire. Ils incluent des informations sensorielles, neuronales et humorales élaborées pendant la prise alimentaire, la digestion et la métabolisation des nutriments. La durée d'action de ces signaux correspond à l'intervalle interprandial. Ils interviennent sur le volume et la durée de la prise alimentaire qui les génère, sur la durée de la période de satiété qui fait suite à cette prise alimentaire, mais aussi sur le rassasiement lors de la prise alimentaire suivante.

- **Les signaux de régulation à long terme** : ces facteurs sont essentiellement de nature hormonale, leur intensité est liée à l'adiposité, leur action est retardée par rapport à la prise alimentaire. Ils agissent en modulant l'impact des signaux à court terme sur les régions cérébrales qui contrôlent la prise alimentaire et en exerçant des effets directs sur les voies hypothalamiques contrôlant l'équilibre énergétique.

### ➤ Les signaux de régulation à court et moyen terme

Tout d'abord, le déclenchement de la prise alimentaire se traduit par la **faim** qui correspond à une baisse de l'index glycémique. Cette baisse très transitoire ne peut être objectivée que par un dosage continu de la glycémie. La prise alimentaire où la faim surviennent dans les minutes qui suivent cette inflexion glycémique.

**La faim** est un état ou une sensation perçue de façon consciente comme une nécessité interne qui se traduit par une augmentation de la motivation à rechercher des aliments et à initier une prise alimentaire.

Dès le début du repas, le système nerveux reçoit des signaux périphériques sensoriels et digestifs, interagissant entre eux et désignés collectivement par le terme « cascade de la satiété » (Figure 29).

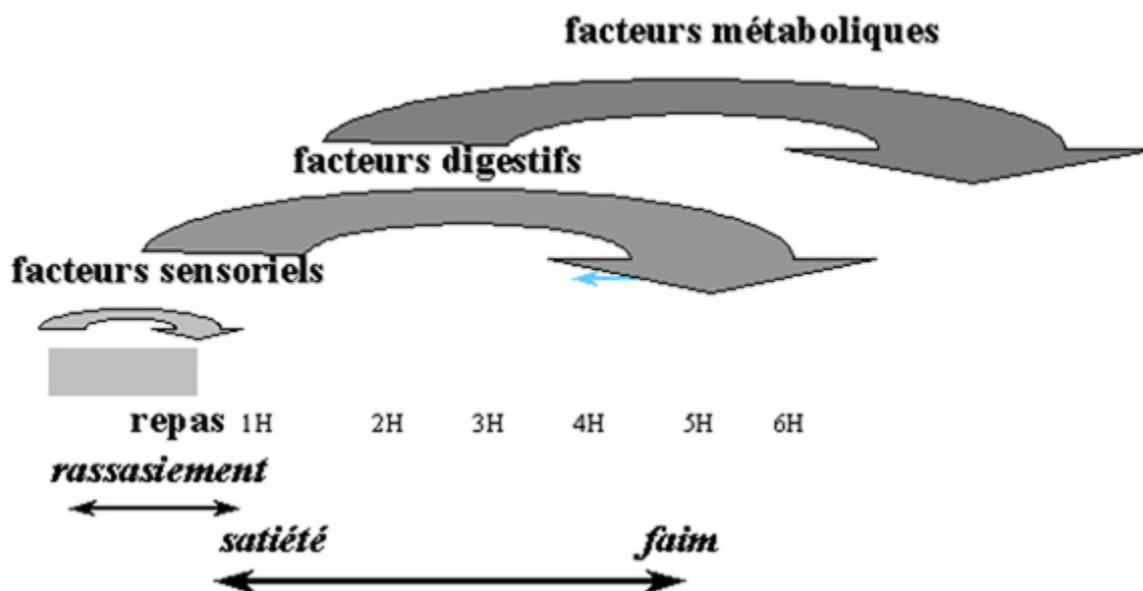


Figure 29 : La cascade de la satiété (d'après Blundell [6]).

Parmi les signaux digestifs, la distension gastrique n'a qu'un effet transitoire : l'arrivée des aliments dans l'estomac stimule les mécanorécepteurs de la paroi gastrique qui transmettent les informations aux systèmes nerveux par voie vagale.

L'arrivée des aliments dans le tube digestif stimule la sécrétion d'un certain nombre d'hormones et neuropeptides qui réduisent la prise alimentaire. Trois d'entre eux, la cholécystokinine, l'insuline et le PYY3-36 ont un rôle démontré dans la satiété post prandiale chez l'homme.

#### ➤ Les signaux de régulation à long terme

De nombreuses hormones sont impliquées dans la régulation à long terme du bilan énergétique.

Certaines diminuent la prise alimentaire comme l'**insuline** ou la **leptine** (Figure 32).

L'insuline apparaît comme un signal reflétant l'interaction entre les processus métaboliques immédiats et le niveau d'adiposité (Figure 32).

**La leptine est un marqueur de variation des stocks énergétiques. Elle inhibe la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique par l'intermédiaire de son interaction avec ses récepteurs spécifiques de l'hypothalamus. Elle active les voies anorexigènes (POMC) et inhibe les voies orexigènes (NPY/AGRP) [59].**

D'autres hormones augmentent la prise alimentaire comme la **ghréline**.

La **ghréline** est un peptide sécrété par l'estomac et le duodénum qui possède une activité antagoniste de la leptine au niveau de l'hypothalamus, en activant les neurones à neuropeptide Y (NPY) et en diminuant l'action anorexigène de la leptine (Figure 32).

### 3.5.1.2. Action de la leptine sur la prise alimentaire

La leptine agit au niveau du **centre de la faim des aires latérales de l'hypothalamus** et ceci par un mécanisme de rétrocontrôle.

Elle entraînerait une diminution de la prise alimentaire et augmenterait la dépense énergétique, ce qui permettrait d'ajuster les apports alimentaires en fonction des réserves en lipides. Cependant, il est possible que l'action de la leptine ne soit pas de diminuer la masse adipeuse, mais plutôt qu'elle représente un signal permettant de préserver un stock suffisant d'énergie sous la forme de graisse. La quantité circulante de leptine corrélée à la masse de tissu adipeuse est le reflet de ce stock.

Or, la variation de la quantité relative de leptine est beaucoup plus sensible à la baisse qu'à l'augmentation de poids. Une diminution importante de la leptinémie lors d'une perte de poids signalerait donc une réduction des réserves d'énergie, et aurait pour conséquence une adaptation de l'organisme, en vue d'un retour à des quantités suffisantes de réserves : hyperphagie, stockage préférentiel des calories sous forme de graisse...

Le développement de l'organisme permettant de s'adapter aux périodes de jeûne confère un avantage évident en terme d'évolution. A l'inverse, les variations minimales de la leptinémie en période d'abondance traduiraient le manque de mécanismes permettant de lutter contre une prise de poids exagérée. Bien entendu, le seuil de leptine circulante susceptible de signaler à l'organisme, au niveau du système nerveux central, que les réserves de tissu adipeux sont suffisantes varie en fonction de chaque individu, et dépend probablement de facteurs génétiques (Figure.30).

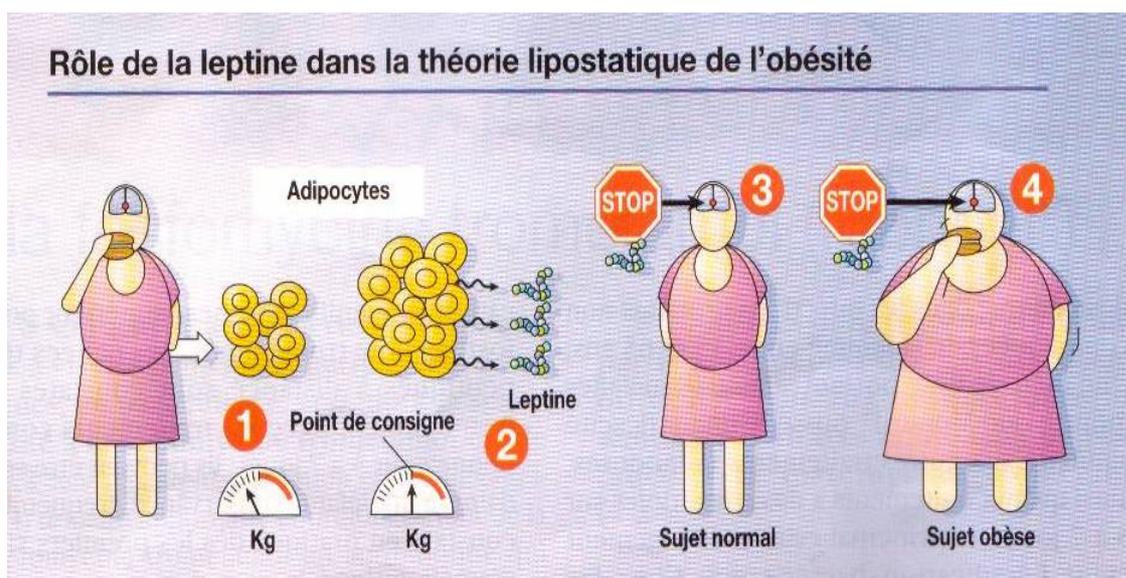


Figure 30 : Rôle de la leptine dans la théorie lipostatique de l'obésité [36].

Normalement, la prise alimentaire se poursuit tant que le « point de consigne » du poids n'est pas atteint (1) ; lorsque ce point est atteint, les adipocytes produisent de la leptine (2), qui provoque normalement l'arrêt de la prise alimentaire en agissant au niveau de l'hypothalamus (3). Y aurait-il une inefficacité des récepteurs de la leptine chez l'obèse dont le taux de leptine est normal (4) ? [38]

Si ce modèle s'avère exact, l'utilisation de la leptine dans un but thérapeutique viserait non pas à provoquer la perte de poids mais à maintenir la quantité de leptine au niveau de ce seuil, de façon à ne pas déclencher les mécanismes favorisant la mise en réserve de graisse. [46]

Par ailleurs, comme nous l'avons vu, contrairement à ce qui a été observé chez la souris, l'obésité humaine ne s'accompagne pas le plus souvent, d'un déficit en leptine circulante.

Une étude a été réalisée sur une autre souche de souris diabétiques obèses. Chez ces souris db/db, l'anomalie génétique porte sur le récepteur à la leptine (Ob-Rb) exprimé au niveau du centre de la faim. Chez la souris db/db, le récepteur Ob formé ne reconnaît pas la leptine.

On peut alors se demander si chez l'homme obèse, les récepteurs hypothalamiques à la leptine ne seraient pas inefficaces ?

### 3.5.2. Autres rôles de la leptine

La leptine joue un véritable rôle de « chef d'orchestre » dans la régulation du poids. De plus, elle a un rôle très important dans plusieurs autres voies endocrines chez l'homme, sans doute du fait de son impact hypothalamique.

En effet, elle exerce d'autres actions métaboliques :

- ✚ Elle diminue la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas et accroît la sensibilité à l'insuline.
- ✚ Elle accroît la production d'ACTH et intervient dans le système de réponse au stress et dans l'immunité.
- ✚ Elle diminue, dans le foie, la synthèse d'acides gras libres et la glycogénolyse, tandis qu'elle augmente la néoglucogenèse.
- ✚ La leptine a également un rôle sur les systèmes de contrôle de la puberté et de la fertilité [36].

### 3.6. Site d'action de la leptine

Les neurones à neuropeptide Y (NPY) du noyau arqué stimulent l'appétit et inhibent le système nerveux sympathique réduisant ainsi la dépense d'énergie. De plus, NPY favorise la synthèse et le stockage des graisses en stimulant la lipoprotéine lipase du tissu adipeux. Ainsi, des injections répétées de NPY dans l'hypothalamus entraînent une augmentation de la prise alimentaire et donc de l'obésité. Chez les rongeurs, la perte de poids par restriction de calories augmente l'expression du NPY et stimule sa libération dans le noyau para-ventriculaire [17].

La leptine diminue l'**expression** du neuropeptide Y, elle agit donc comme un agent anorexigène. En effet, l'ARN messager qui code pour le NPY est normalement présent chez les souris ob/ob et sa concentration diminue lors d'un traitement par la leptine. De plus, l'obésité des souris ob/ob est atténuée lorsqu'elles sont aussi NPY knock-out [17].

**Expression d'un gène :** les gènes sont localisés dans le noyau. Leur expression a lieu dans le cytoplasme. Il faut donc un intermédiaire ou un messager qui permette cette translation: c'est l'ARN. Une copie du gène sous forme d'ARN est donc nécessaire, elle est réalisée au cours de la transcription. La protéine est ensuite formée à partir de l'ARN au cours de la traduction.

Il existe donc une boucle régulatrice reliant le système nerveux central et la périphérie modulable par les glucocorticoïdes favorisant les effets du neuropeptide Y au détriment de la leptine.

Sous l'action de la leptine, on observe également une surexpression de la proopiomélanocortine (POMC) hypothalamique. Cette POMC est un précurseur de l'hormone alpha MSH (alpha Mélanocyte-Stimulating-hormone) qui, libérée dans le noyau para-ventriculaire se lie sur son récepteur le MC4R entraînant une diminution de l'appétit (Figure 32).

Cette POMC ainsi que d'autres neuropeptides tels que la galanine, la MCH (Melanin-Concentrating-Hormone), le CART (Cocaïne-And-Amphetamine-Regulated transcript) et le CRH (Corticolibérine) constituent les principales cibles hypothalamiques de la leptine [27].

**Ainsi, la leptine par ses différentes voies (Figure 32) va réguler la prise alimentaire et la dépense d'énergie.**

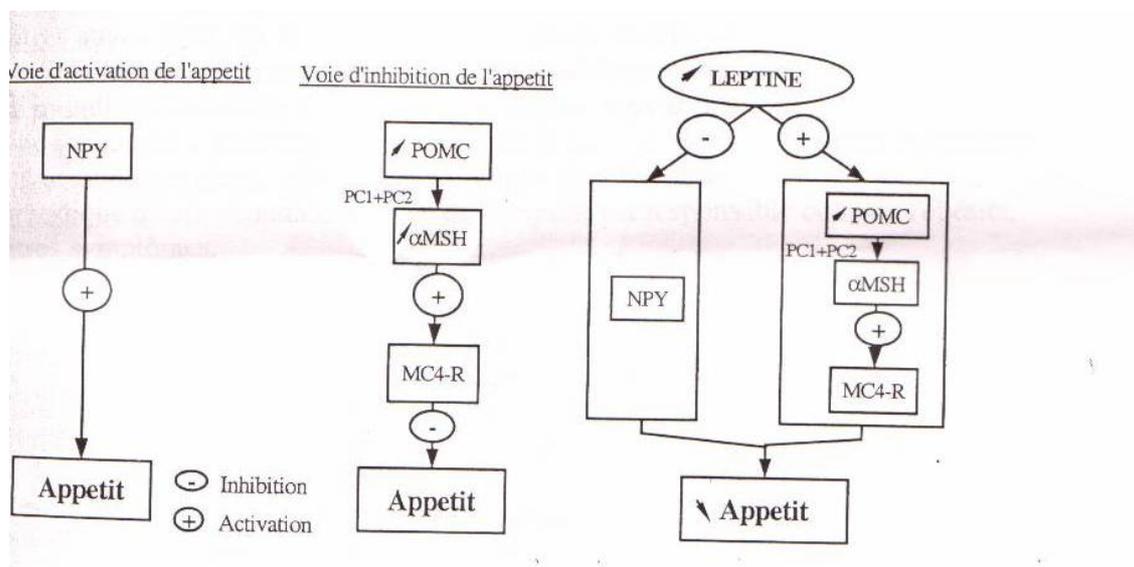


Figure 31 : Action de leptine sur les voies d'inhibition et d'activation de l'appétit [17].

Les concentrations plasmatiques de leptine sont augmentées chez la personne obèse ainsi que l'expression du gène *OB* dans le tissu cutané. Plus la corpulence et la masse grasse sont importantes plus la leptinémie est élevée.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, il existe un dimorphisme sexuel ; les femmes ayant un taux plus élevé que les hommes à corpulence égale.

La Figure 32 reprend de façon synthétique les principales voies de régulation de la satiété et de la faim au niveau hypothalamique.

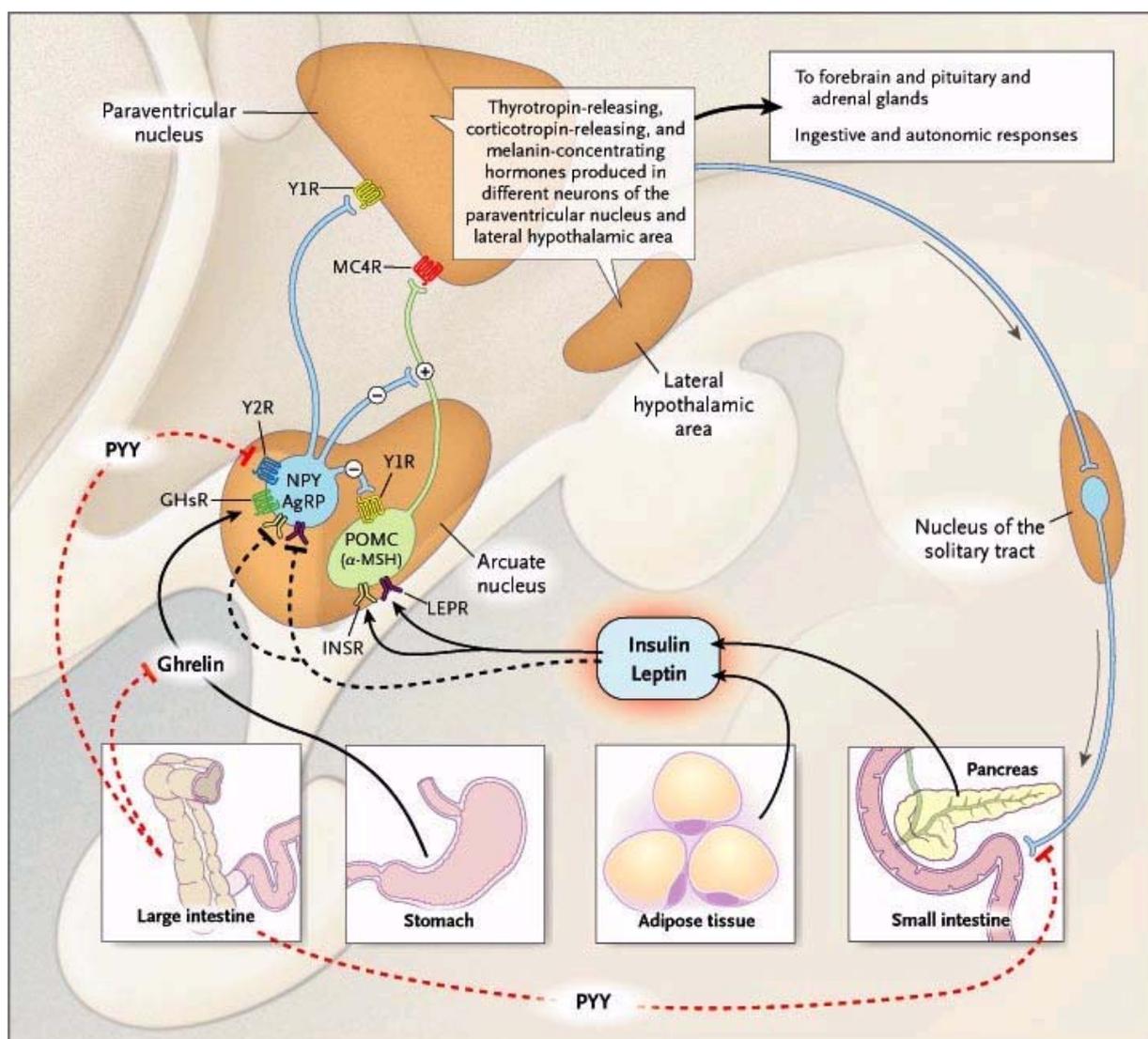


Figure 32 : Principales voies de régulation de la satiété et de la faim au niveau hypothalamique

Sur ce schéma du cerveau, les lignes en pointillées représentent les effets inhibiteurs des hormones et les lignes pleines correspondent aux effets activateurs.

### 3.7. Concentrations plasmatiques de leptine

Quelques études se sont intéressées à l'**héritabilité** de la leptine (notion que nous définirons plus précisément dans la partie III).

Dans une étude réalisée chez 361 sujets provenant de 118 familles de race noire, une héritabilité de 39% a été rapportée pour les concentrations de leptine ajustées à l'âge et au sexe [41].

Une autre étude réalisée sur des familles mexicaines et américaines a rapporté une héritabilité de 63% [16].

Enfin, une autre étude récente basée sur 23 paires de jumeaux MZ a rapporté une héritabilité de 73% pour la leptine et après ajustement des concentrations de leptine pour le IMC de 55%.

On voit ainsi, qu'il existe des variations de **39 à 73%** quant à l'héritabilité de la leptine ; variabilité selon les études mais peut-être aussi selon l'origine ethnique [30].

### 3.8. Gène de la leptine

Le gène de la leptine est situé sur le chromosome 7q 31.3. Il est formé de trois exons et de deux introns. Il pèse 16,35 kb.

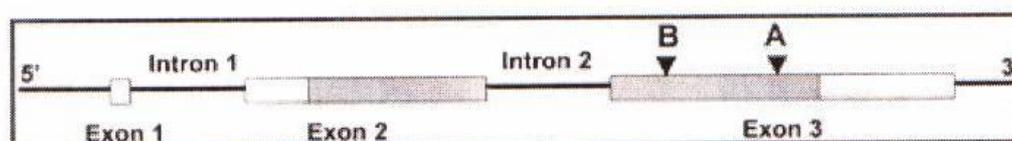


Figure 33 : Structure du gène de la leptine et localisation des mutations [56].

La Figure 33 représente la structure du gène de la leptine ainsi que la localisation de ses mutations. Le site A en position 398 correspond à une **délétion** d'une cystéine, qui entraîne une modification du cadre de lecture et une interruption prématurée de la synthèse du peptide de la leptine. Le site B représente la **transversion** d'une cystéine par une thymine en position 314, entraînant la **substitution** de l'arginine par du tryptophane.

Une **délétion** est une suppression d'un ou plusieurs nucléotides dans la séquence primaire d'un acide nucléique.

Une **substitution** est le remplacement d'un nucléotide par un autre dans la structure primaire d'un acide nucléique.

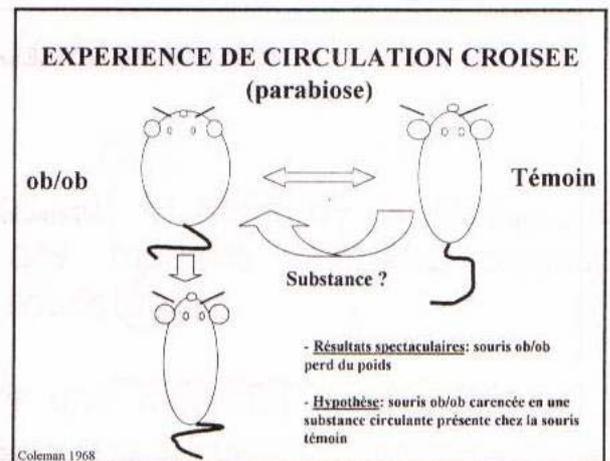
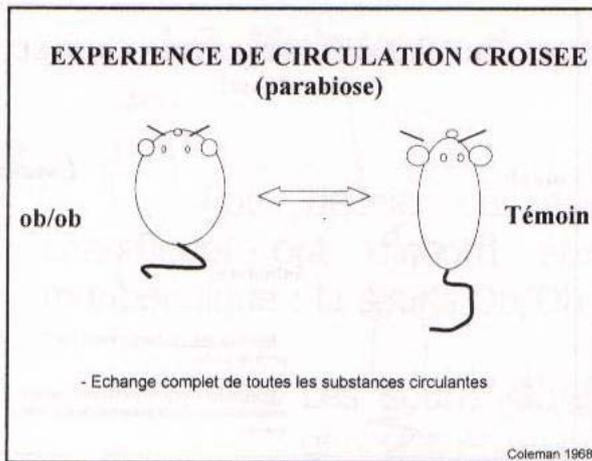
Le remplacement d'une purine par une purine ou d'une pyrimidine par une pyrimidine est une **transition**. C'est la substitution la plus fréquente. Les substitutions de purine à pyrimidine ou l'inverse sont des **transversions**.

## 3.9. Mutations du gène de la leptine

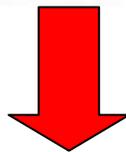
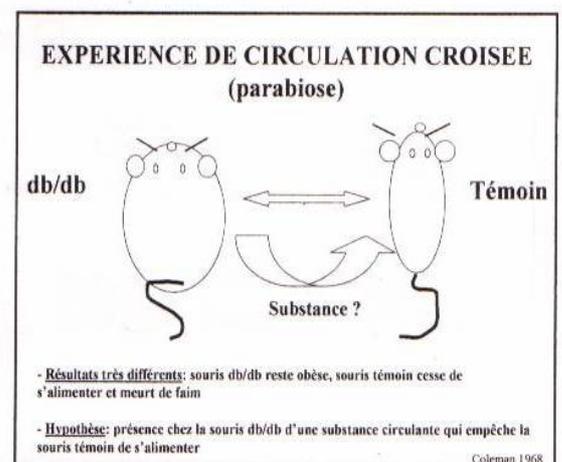
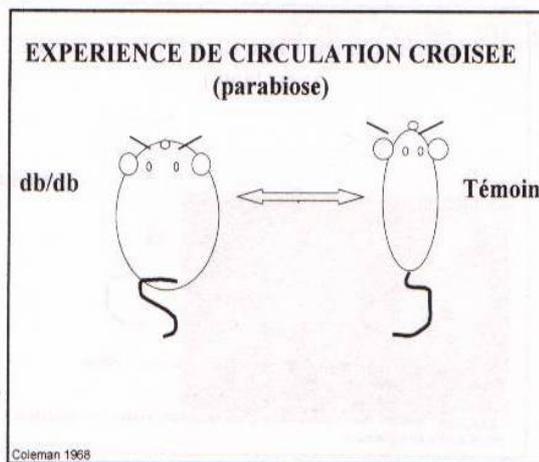
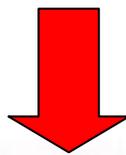
### 3.9.1. Modèles animaux

Pour déceler des mutations sur le gène de la leptine, les chercheurs ont d'abord étudié des modèles animaux d'obésité monogénique : la souris *ob/ob* et la souris *db/db* :

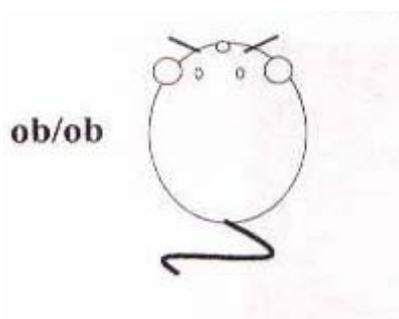
- ✚ Les souris *ob/ob* ont une mutation invalidante sur le gène *OB* et ne produisent pas de leptine fonctionnelle.
- ✚ Les souris *db/db* sont hyperleptinémiques et possèdent un récepteur non fonctionnel, le récepteur de la leptine étant codé par le gène *DB*. D'un point de vue phénotypique, comme nous l'avons précédemment décrit en introduction, ces souris présentent une obésité extrême et sont diabétiques (Figures 34).



Les souris ob/ob possèdent une mutation du gène *OB*, elles ont une absence totale de leptine et peuvent être corrigées par la leptine de souris normale.



## *Interprétation des expériences de circulation croisée*



Les souris db/db présentent une mutation du récepteur de la leptine. Elles possèdent un taux énorme de leptine. Lors d'une parabiose avec une souris normale, la souris normale est sensible à la leptine et meurt de faim.

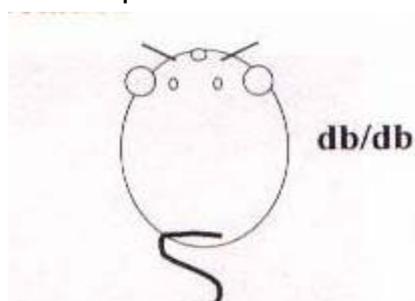


Figure 34 : Expériences de circulation croisée (d'après Coleman 1968).

Lors de la parabiose entre une souris db/db et une souris ob/ob, le phénotype de la souris db/db est inchangé alors que la souris ob/ob meurt d'anorexie.

Cela suggère que les souris db/db n'ont pas la possibilité de répondre à la substance anorexigène, parce qu'elles ont un déficit du récepteur de cette molécule, mais elles en produisent beaucoup.

### 3.9.2. Chez l'homme

Chez l'homme, une étude réalisée sur une centaine d'enfants a permis de découvrir **deux enfants**, nés de parents consanguins, dont le taux de leptine était très inférieur à celui attendu par rapport à leur masse grasseuse.

Ce taux sérique de leptine a été mesuré par radioimmunisation et se trouvait être proche des limites de détection, c'est-à-dire d'approximativement 1,0 et 0,7 ng/ml pour chacun des jumeaux (Figure 35).

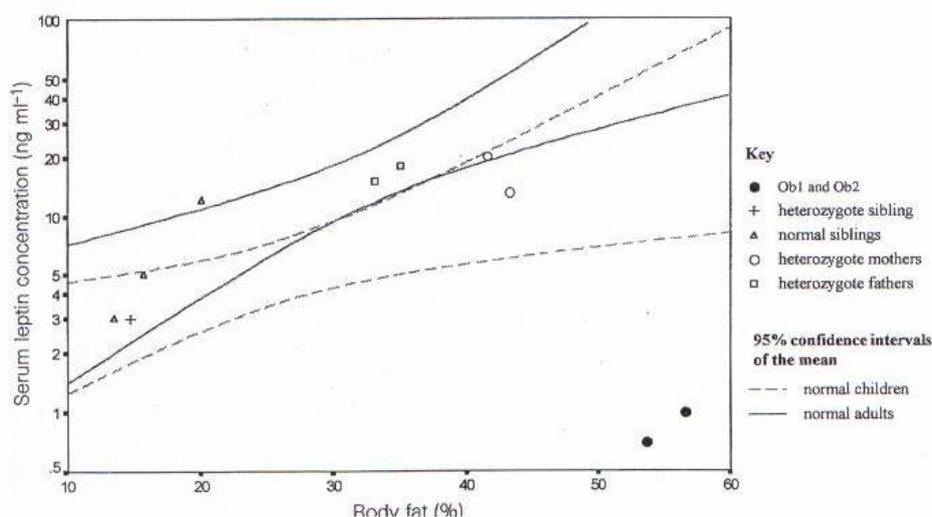


Figure 35 : Concentration sérique de leptine chez les deux enfants Ob1 et Ob2 par rapport au pourcentage de graisse corporelle [29].

Ces deux enfants d'origine pakistanaise, présentant une obésité morbide, étaient âgés de huit ans pour la fille et deux ans pour le garçon.

Ils présentaient une mutation du gène de la leptine à l'état **homozygote**, altérant profondément la structure de la protéine traduite.

**Il s'agit d'une mutation du cadre de lecture au codon 133 entraînant une délétion d'une base guanine. Cette mutation introduit 14 acides aminés aberrants aboutissant prématurément à un codon stop [70].**

Ces enfants avaient un poids normal à la naissance laissant supposer que le taux de leptine n'a pas d'incidence pendant la vie foetale.

En revanche, la croissance pondérale se développe de façon impressionnante dès les premiers mois de vie (Figure 36).

En effet, ces enfants étaient sans cesse affamés et mangeaient beaucoup plus que leurs frères et sœurs de génotype normal ou hétérozygote.

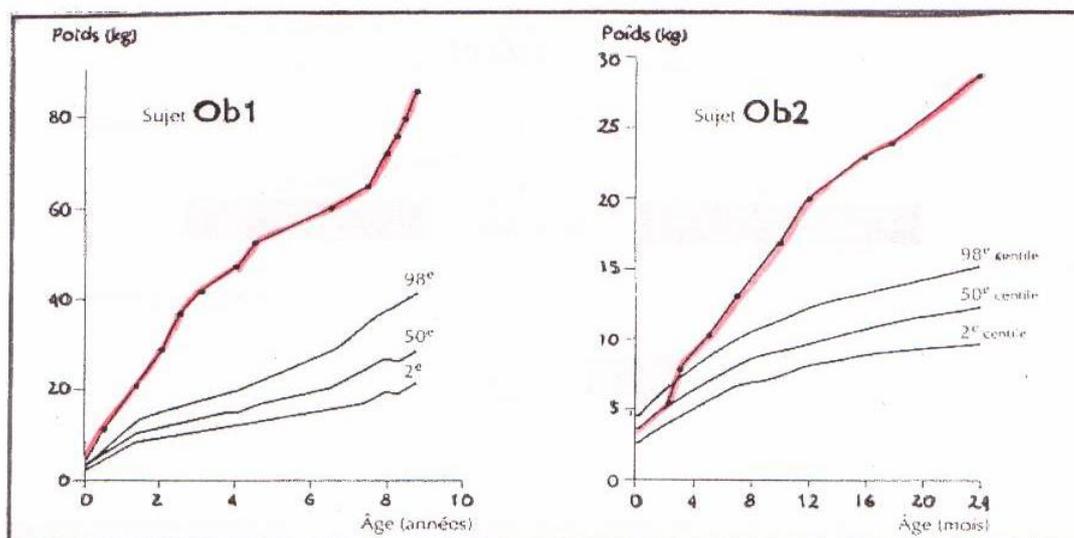


Figure 36 : Courbes de poids des deux enfants consanguins [17].

Une autre étude a montré une mutation homozygote, chez une famille **turque**, du gène humain de la leptine.

Il a été découvert chez un patient turc ayant un IMC de 55,8 kg/m<sup>2</sup>, un taux très bas de concentration sérique en leptine et sur le gène de la leptine, la **transition d'une cytosine par une thymine**. Ceci entraîne le **remplacement d'une arginine par un tryptophane en position 105 de la protéine**.

Deux autres individus de cette famille consanguine étaient aussi homozygotes pour cette mutation. Ils étaient atteints d'une obésité massive et présentaient un faible taux sanguin de leptine par rapport à leur IMC très élevé.

En plus de l'obésité, ces adultes présentaient des anomalies endocrines à type d'hypogonadisme : aménorrhée primaire chez la femme, impubérisme, diminution de la testostérone, petits testicules et pénis chez l'homme.

Ceci indique qu'une mutation du gène de la leptine est responsable d'un phénotype complexe ; outre l'obésité, de différents symptômes.

Les autres membres de cette famille turque consanguine étaient soit hétérozygotes pour cette mutation, soit homozygotes avec l'allèle sauvage non mutée. Ils avaient tous un poids normal, une concentration en leptine et un taux d'insuline normaux.

**Ceci indiquant bien le caractère récessif de cette obésité monogénique [74].**

### 3.10. Population touchée par les mutations du gène de la leptine

Actuellement, seulement 5 cas de mutations de la leptine (deux frères et sœurs, trois membres d'une famille consanguine) ont été rapportés [12].

Deux frères et sœurs pakistanais présentant une obésité précoce et étant homozygotes pour une délétion en guanine, qui provoque un décalage du cadre de lecture à partir de la glycine 132 et aboutit à une protéine tronquée. Comme nous l'avons décrit précédemment, ils possèdent un taux de leptine circulant très bas et sont hyperphages [46].

Trois membres d'une famille turque consanguine présentant la substitution d'une cytosine par une guanine au niveau du codon 105 et aboutissant à une substitution d'une arginine par un tryptophane. Ils présentent une obésité très sévère associée à des troubles endocriniens et une hyperphagie.

Un traitement par de la leptine recombinante a été testé sur certains de ces sujets et a permis une diminution importante du poids, de l'hyperphagie, de l'hyperinsulinisme [24].

## 4. RECEPTEUR DE LA LEPTINE

### 4.1. Description des récepteurs à la leptine

La leptine agit par l'intermédiaire de son récepteur Ob-Rb. Ce récepteur fait partie de la super famille des **récepteurs de cytokine à domaine transmembranaire unique**.

Il existe deux principales formes de récepteurs à la leptine, la forme dite **courte** et la forme **longue**. Elles diffèrent entre elles par la longueur du domaine intracellulaire.

Alors que la leptine est sécrétée presque uniquement dans le tissu adipeux, on retrouve ses récepteurs dans différents tissus. La forme courte est plus ubiquitaire que la forme longue, qui est présente de façon quasi exclusive dans l'hypothalamus. Une forme circulante existe qui se comporte comme une protéine de transport de l'hormone. Cette protéine de transport (forme de récepteur ou non) peut être un important régulateur et peut expliquer les variations rapides de taux de leptine qui surviennent, dans les cas de satiété ou d'alimentation forcée. De la même façon, la diminution rapide des taux de leptine observés dans le postpartum suggère qu'un mode de régulation autre que le tissu adipeux intervient sur les taux de leptine. Ces récepteurs transmettent l'information hormonale en se liant à des tyrosylkinases qui, elles-mêmes, phosphorylent et activent des facteurs transcriptionnels (protéines STAT) qui sont transloqués dans le noyau où ils lient des séquences spécifiques d'ADN. [27]

Chez la souris, le récepteur à la leptine Ob-Rb, décrit par l'équipe de Chua comme correspondant à la protéine codée par le gène *DB*, est exprimé en abondance dans plusieurs zones de l'hypothalamus : le noyau arqué, le noyau dorsomédian, le noyau ventromédian, le noyau para ventriculaire et le noyau latéral. Cela explique ainsi pourquoi les souris *db/db* et les souris ayant des lésions hypothalamiques sont résistantes à la leptine (Figure 34) [17].

La leptine est produite dans la circulation, elle agit à distance par des récepteurs spécifiques, elle remplit donc parfaitement les critères de définition d'une hormone.

## 4.2. Description du gène du récepteur à la leptine

Le gène du récepteur à la leptine se trouve au niveau du locus chromosomique 1p31. Ce gène pèse 11,91 kb et possède quatre exons.

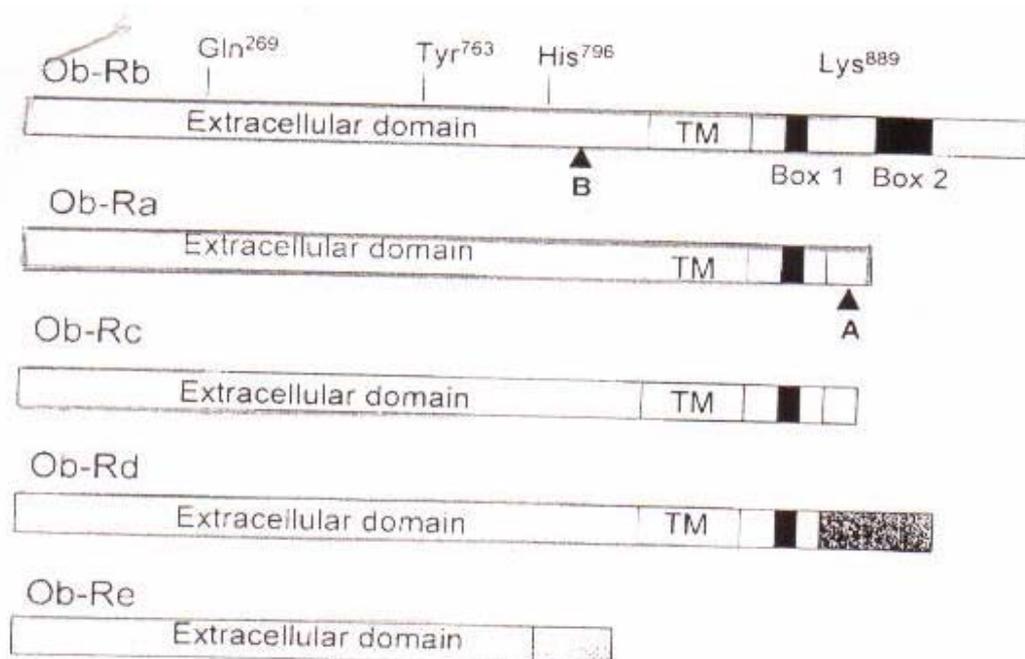


Figure 37 : Structure des cinq isoformes du récepteur à la leptine et mutations [56].  
TM= domaine transmembranaire

## 4.3. Mutations du gène du récepteur à la leptine : Ob-Rb

En mesurant la concentration circulante de leptine, une équipe française a découvert chez **trois sœurs d'une famille kabyle consanguine**, des taux anormalement élevés de leptine [13].

Il a été mis en évidence **une mutation du récepteur à la leptine siégeant sur l'intron 16 et qui entraîne la traduction d'une protéine tronquée de sa partie transmembranaire et intracellulaire, soit de 831 acides aminés, donc inactive.**

La transmission de cette anomalie se fait sur un mode **autosomale récessif**. En effet, les parents et les autres frères et sœurs étaient hétérozygotes et n'étaient pas obèses alors que les trois sœurs étaient atteintes d'une obésité morbide et étaient homozygotes (Figure 38).

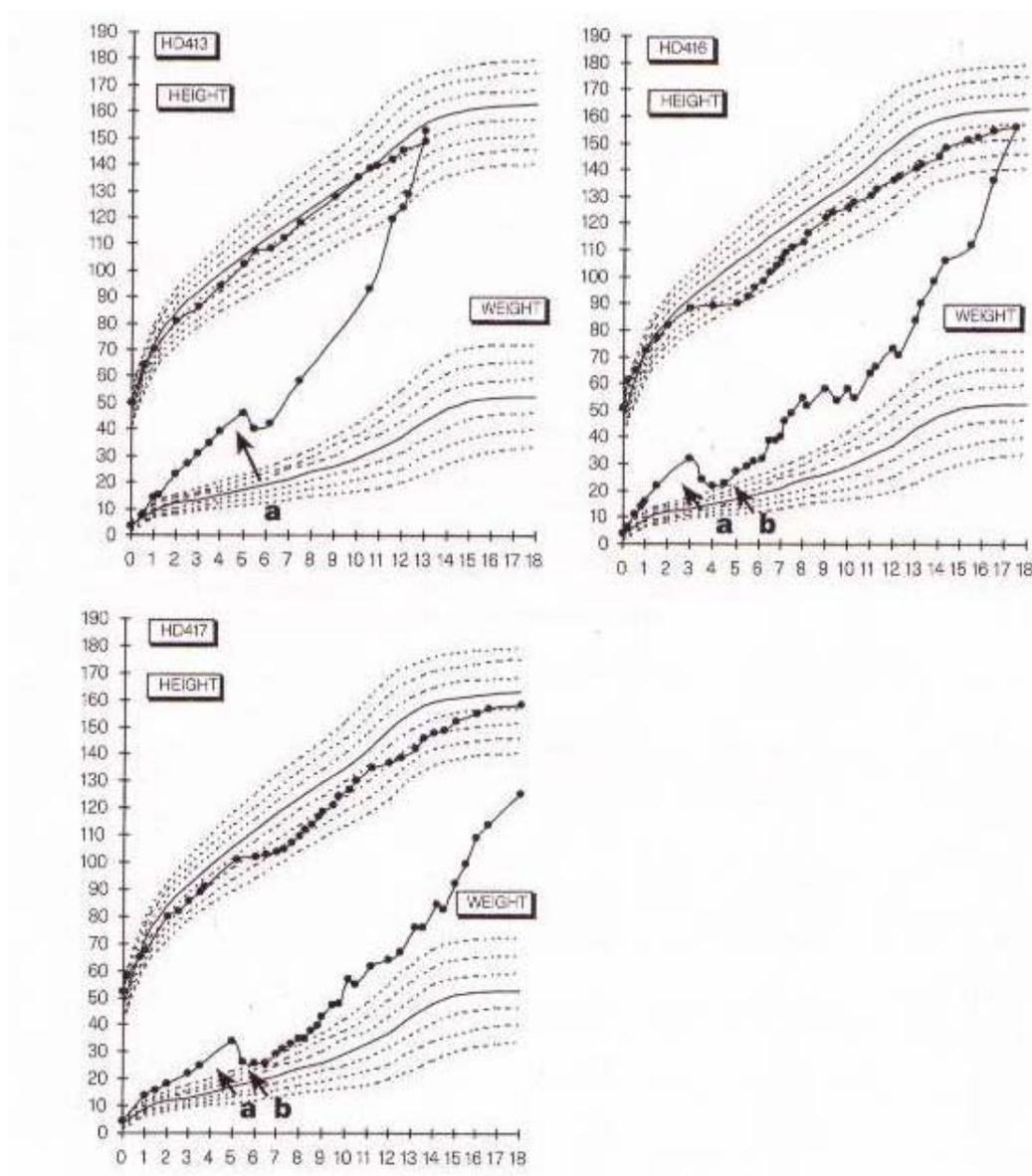


Figure 38 : Courbes représentant l'évolution taille et poids des trois sœurs malades, de leur naissance à l'âge adulte [13].

La lettre **a** indique une période de restriction alimentaire à 500 kcal/j ; la lettre **b** représente l'introduction d'un traitement à la levothyroxine et hormone de croissance.

De même que pour les malades atteints d'une mutation du gène de la leptine, les trois sœurs présentaient un poids normal à la naissance et ont commencé à grossir dès les premiers mois de vie. Elles présentaient également un impubérisme complet par hypogonadisme hypogonadotrope, une insuffisance thyroïdienne d'origine centrale, une insuffisance de sécrétion somatotrope avec retard de croissance, un déficit isolé en ACTH pouvant conduire à une insuffisance surrénalienne aiguë dès la naissance, des malaises hypoglycémiques post-prandiaux et troubles de la fertilité [38]...

Ces résultats démontrent qu'un gène impliqué dans l'action de leptine comme Ob-Rb peut être responsable de certaines obésités de l'enfant.

**De plus ces travaux permettent de comprendre que le rôle de la leptine et de son récepteur ne se limite pas au seul contrôle du poids mais qu'ils interviennent aussi dans la croissance, l'initiation de la puberté, le métabolisme, notamment énergétique, la physiologie thyroïdienne...**

**Cette découverte permet aussi de tester de nouvelles approches thérapeutiques de l'obésité en court-circuitant la leptine inefficace des obèses, pour stimuler des protéines situées en aval du contrôle du poids.**

**Certes, les mutations du récepteur à la leptine sont très rares, y compris parmi les sujets atteints d'obésité massive et précoce. Cependant, il est probable que des mutations d'autres gènes qui interviennent dans l'action centrale de la leptine puissent aussi être responsables d'autres cas d'obésité chez l'enfant ou chez l'adulte [52].**

## 5. RECEPTEUR A LA MELANOCORTINE : MC4R

### 5.1. Localisation du récepteur à la mélanocortine :

Le récepteur MC4R est impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire. Il est activé par  $\alpha$ **MSH**, mélanocortine, dont l'expression est fortement dépendante de la leptine.

Comme nous l'avons précédemment décrit, la mélanocortine ( $\alpha$ MSH) est une hormone qui est produite à partir du clivage de la **proopiomélanocortine** (POMC).

Ses récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs à **sept domaines transmembranaires** couplés aux protéines G, ils sont exprimés dans la peau (MC1R), les glandes surrénales (MC2R), le système nerveux central en particulier l'hypothalamus (MC3R et MC4R), ou une expression plus ubiquitaire (MC5R). Ils ont la propriété de traduire des signaux par l'activation de l'adénylate cyclase.

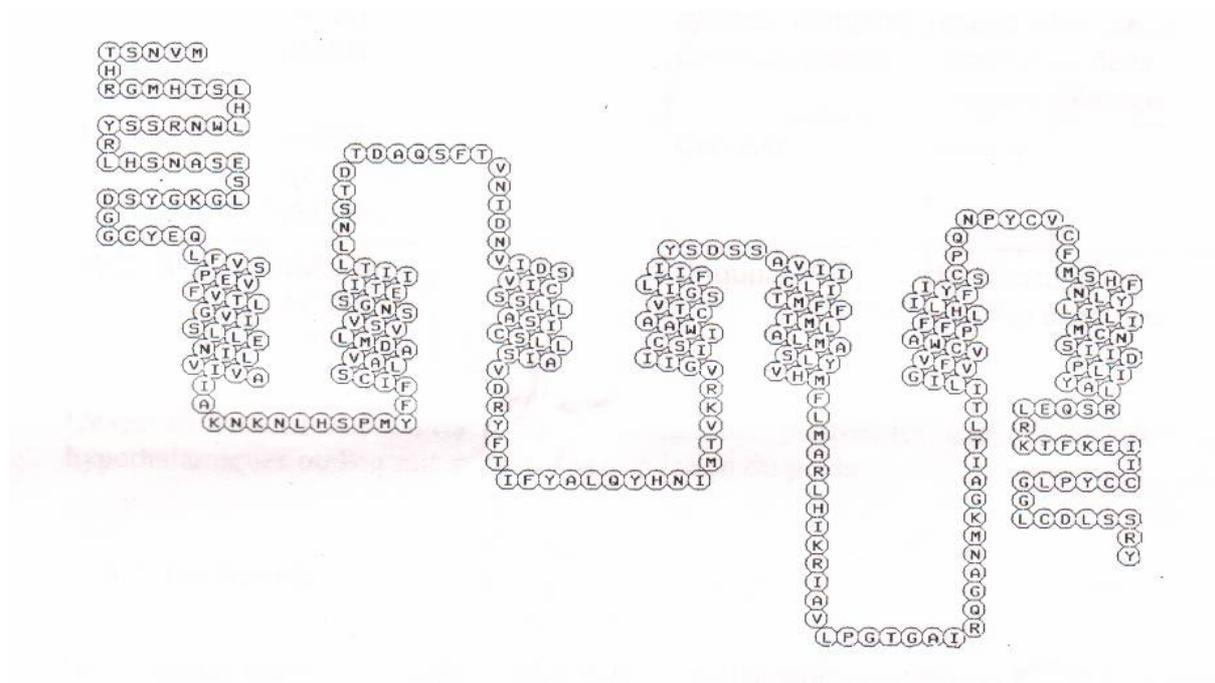


Figure 39 : Structure primaire du récepteur montrant la localisation des sept domaines transmembranaires [17]

Le récepteur MC4R, cible hypothalamique de l'  $\alpha$ MSH, est un excellent gène candidat de l'obésité non syndromique (Figure 32).

Chez les souris où ce récepteur a été invalidé, on observe le développement d'une obésité morbide et d'une hyperphagie, les souris hétérozygotes présentant une obésité moins sévère que les homozygotes [19].

## 5.2. Etudes chez l'homme

Plusieurs études ont été réalisées :

### 5.2.1. Etude anglaise (Sadaf Farooqi et al 2003) [42]

#### 5.2.1.1. Description du gène MC4R

Le gène *MC4R* se localise au niveau du locus 18q 21.32. Il pèse 1 kb et possède un exon. Il code pour une protéine composée de 322 acides aminés.

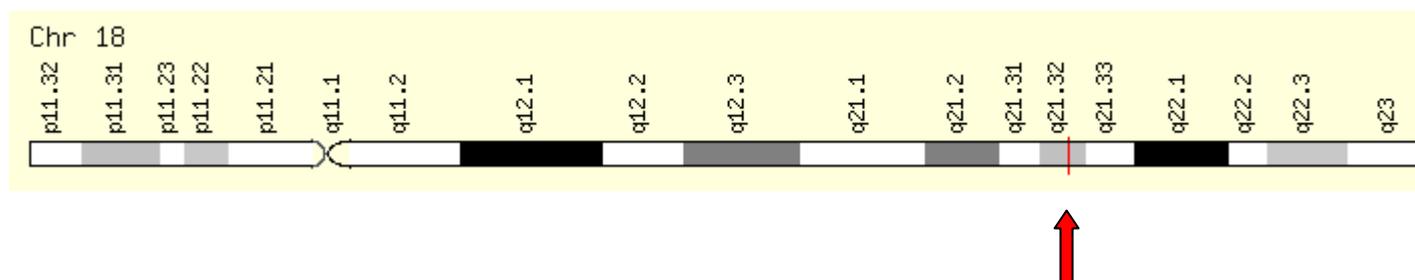


Figure 40 : Localisation chromosomique du gène MC4R sur le chromosome 18 [66].

### 5.2.1.2. Description des mutations observées

Sachant que la déficience en MC4R est la **plus courante des formes monogéniques d'obésité**, mais qu'il n'existe que peu d'informations corrélant le génotype et le phénotype, une équipe anglaise s'est concentrée à étudier la séquence nucléotidique du gène *MC4R* pour découvrir les mutations.

Ils ont déterminé la séquence nucléotidique chez 500 patients présentant une obésité sévère dès l'enfance. Des études familiales ont été mises en œuvre pour identifier les mutations du récepteur corrélées à l'obésité.

Sur ces 500 patients, 29 (5,8%) présentent une mutation (différente les uns des autres) du récepteur MC4R ; 23 étant hétérozygotes et 6 homozygotes. Ces mutations entraînent une obésité massive, une augmentation de la masse grasse, une hyperphagie et un hyperinsulinisme sévère. Les formes homozygotes sont plus sévèrement affectées que les formes hétérozygotes. Les sujets avec une mutation conservant la capacité du signal résiduel présentent un phénotype moins sévère [42].

Sur la Figure 41, partie A, on observe les 24 différentes mutations et séquences variables identifiées sur la protéine.

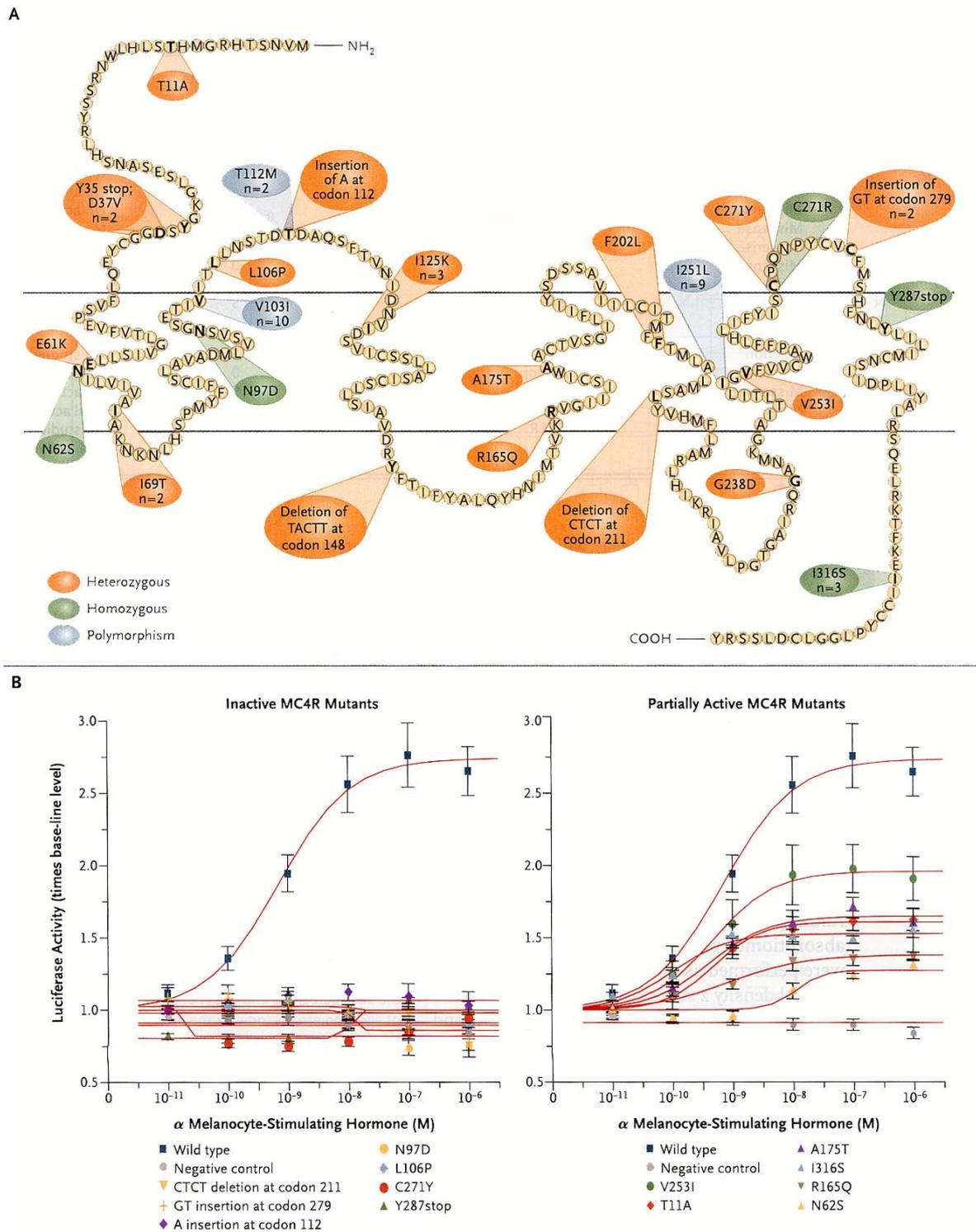


Figure 41 : (Partie A) Variants sur le récepteur MC4R (Partie B) Conséquences fonctionnelles de ces mutations [19]

Les mutations trouvées dans les formes homozygotes sont représentées en orange, et les mutations des formes homozygotes d'obésité sont présentées en vert. Le nombre de patients présentant ces mutations est détaillé. En bleu, sont identifiées des séquences variables communes, mais qui ne sont pas considérées comme responsable de la pathogénie.

Sur la partie B, les logarithmes montrent les conséquences fonctionnelles de ces différentes mutations.

Alors que toutes les mutations déplaçant le cadre de lecture et quelques mutations faux sens entraînent une perte totale du signal, d'autres mutations faux sens codent pour un récepteur possédant une capacité résiduelle à générer de l'AMP cyclique en réponse au ligand.

Le Tableau VII décrit les principales mutations du récepteur MC4R mises en évidence dans cette étude et la **perte de fonction totale ou partielle** qui en découle *in vitro*.

Tableau VII : Mutations du gène MC4R [42] :

**Table 1. Mutations in the Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Gene Associated with Severe Obesity in Childhood and Loss of Function in Vitro.**

Type of Mutation	Amino Acid Change	Family No.	No. of Subjects Phenotyped	Degree of in Vitro Function
<b>Heterozygous</b>				
Frame shift	Insertion of A at codon 112	1	3	No activity
Frame shift	Deletion of CTCT at codon 211	2	2	No activity
Frame shift	Insertion of GT at 279	3, 4	4	No activity
Missense	I125K	5, 6	2	No activity
Missense	C271Y	7	7	No activity
Missense	T11A	8	0	Partial activity
Missense	R165Q	9	0	Partial activity
Missense	A175T	10	2	Partial activity
Missense	I316S	11	5	Partial activity
<b>Homozygous</b>				
Deletion	Null	12	6	Not studied
Nonsense	Y287stop	13	0	No activity
Missense	N97D	14	5	No activity
Missense	N62S	15	9	Partial activity
Missense	C271R	16	0	Not studied
Missense	I316S	17	6	Partial activity

**Frame shift** = mutation déplaçant le cadre de lecture

**Misense** = mutation faux sens

**Non sense** = mutation non sens

**Deletion** = suppression d'un ou plusieurs nucléotides dans la séquence primaire d'un acide nucléique

Approximativement 30 mutations de MC4R pouvant entraîner une obésité monogénique ont été révélées. Cinq autres mutations pouvant jouer un rôle dans le développement d'une obésité morbide ont été identifiées : Thr11Ala, Phe51Leu, Met2000Val, THR5Thr, et la A14119G en 3' non traduite [9].

Les trois premières mutations provoquent un changement dans la séquence des acides aminés, la mutation quatre est une mutation synonyme. Bien que ces deux dernières mutations n'entraînent pas de changement dans la séquence des acides aminés de la protéine, elles peuvent aboutir cependant au développement d'obésité morbide.

### 5.2.1.3. Mode de transmission

Les études ont montré que les mutations du gène MC4R étaient transmises de manière **co-dominante**.

La **co-dominance** est un caractère héréditaire dont les différentes versions sont simultanément détectables chez l'hétérozygote.

La pénétrance de ce gène est de 100 %.

La **pénétrance** est la probabilité ou fréquence de l'expression d'un gène (évaluation quantitative phénotypique).

Les sujets homozygotes présentent un phénotype d'obésité beaucoup plus marqué que les hétérozygotes : augmentation linéaire du poids, hyperphagie, hyperinsulinisme sévère...

### 5.2.1.4. Aspects cliniques

L'évolution pondérale des sujets présentant des mutations d'MC4R est présentée sur la Figure ci-après:

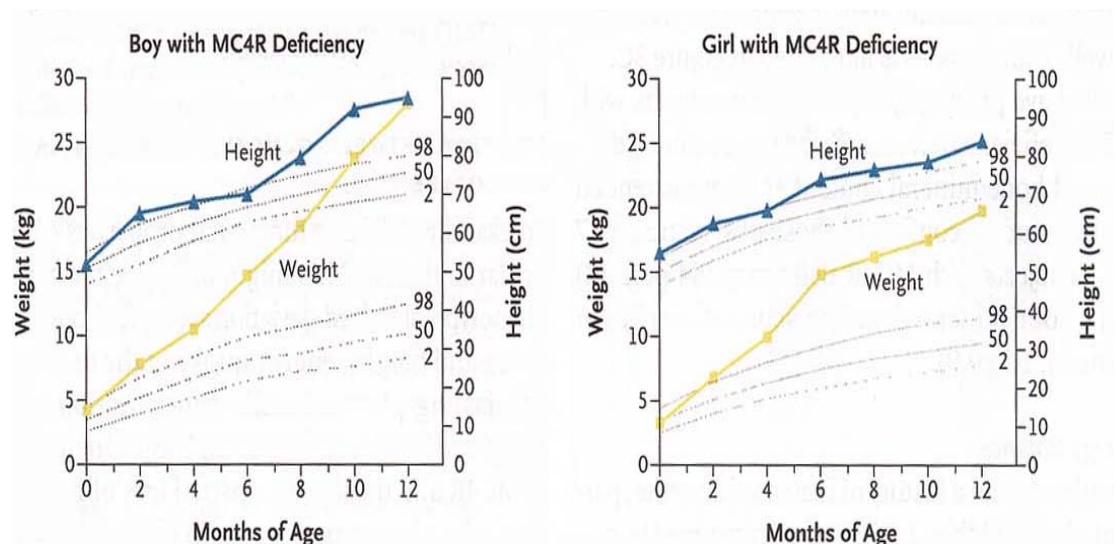


Figure 42 : Croissance et composition corporelle en fonction de l'âge et du sexe (d'après [42])

La croissance est comparée pour un garçon et une fille présentant une mutation, aux valeurs normales de référence (2<sup>nd</sup>, 50<sup>ième</sup>, 98<sup>ième</sup> percentile).

Les poids de naissance sont normaux ainsi que la taille des nouveaux nés. On constate une augmentation très importante du poids des enfants supérieure au 98<sup>ième</sup> percentile dès le deuxième mois. La croissance pondérale des garçons est plus marquée que celle des filles.

La Figure 43 confirme, qu'à tous les âges, mais particulièrement dans les cinq premières années de vie, les enfants obèses présentant une mutation MC4R ont un score de DS (déviation standard) de la taille significativement plus élevé que les autres enfants obèses présentant un génotype MC4R normal et ceci quelque soit la mutation concernée.

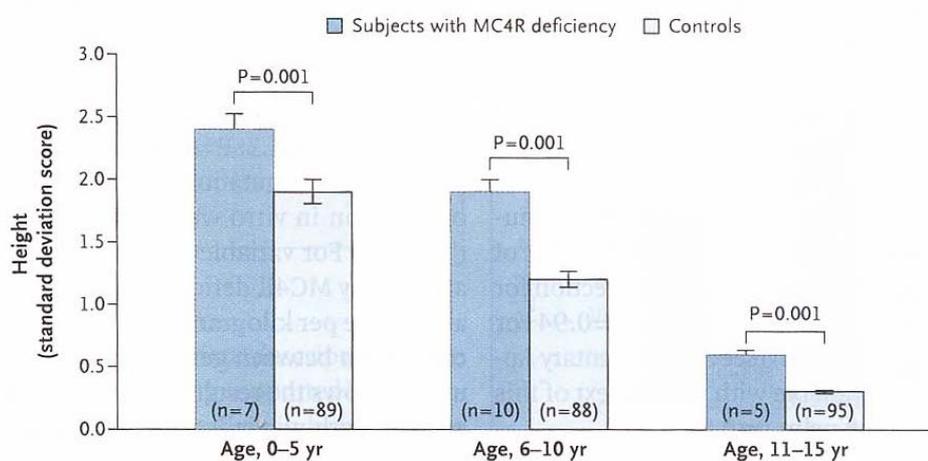


Figure 43 : Déviation du score de DS de la taille en fonction de l'âge et de la mutation MC4R [42]

La photo de la Figure 44 représente à droite un enfant de 16 ans ayant un génotype normal et à gauche un enfant âgé de 9 ans, homozygote pour une mutation sur MC4R.

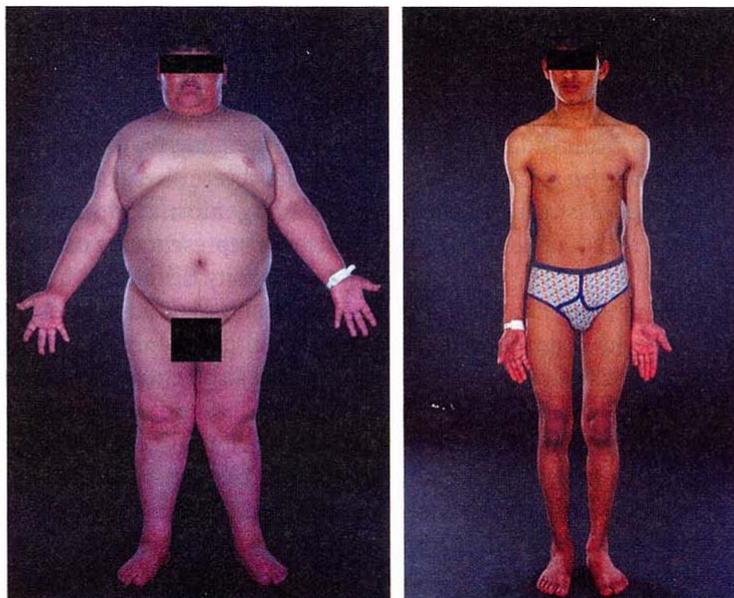


Figure 44 : Photographie comparant un enfant avec un déficit en MC4R et un enfant de génotype normal [42]

Sur Figure 44 est représenté à gauche, un jeune garçon de 9 ans qui possède une mutation homozygote du gène MC4R. Son frère, âgé de 16 ans et présentant un génotype normal est représenté sur la partie droite de la photographie.

L'enfant présentant une mutation MC4R possède un phénotype caractéristique : une obésité sévère, une grande stature et une augmentation de la masse grasse, surtout en région abdominale.

A côté de l'obésité, la mutation sur le récepteur MC4R provoque aussi une augmentation de la densité osseuse.

Tous les sujets présentent un passé d'appétit important, surtout pendant leur enfance et leur hyperphagie diminue avec l'âge.

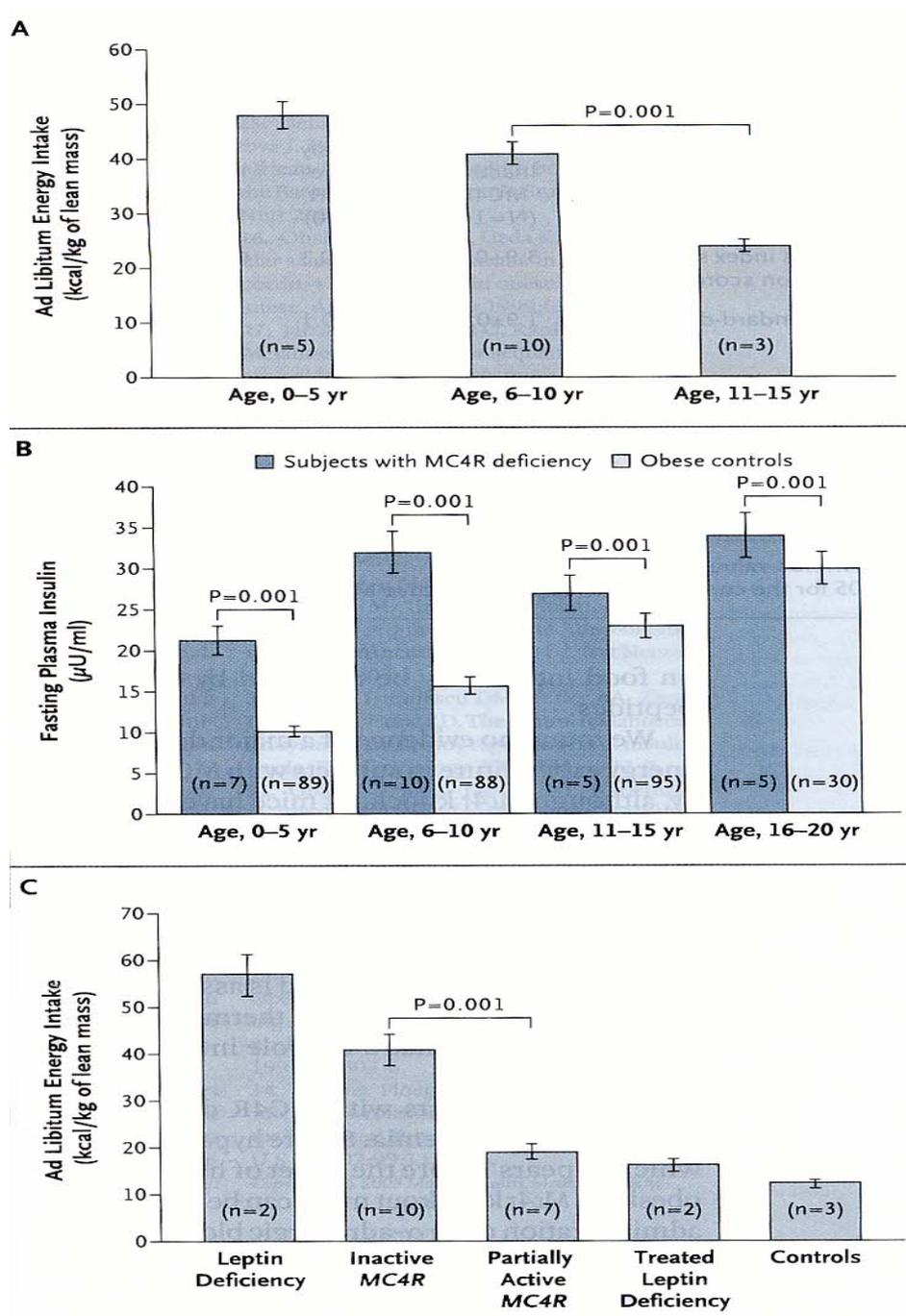


Figure 45 : Effets de l'âge et de la fonction *in vitro* des mutations du récepteur MC4R [42].

La partie A de la figure montre la consommation *ad libitum* d'énergie, d'un repas test de 4 300 kcal, chez des sujets de différents âges présentant une mutation MC4R. Seuls les sujets présentant une perte de fonction totale du récepteur MC4R sont étudiés ici.

La figure 45, partie B, montre les concentrations plasmatiques d'insuline chez des enfants de différents âges présentant une mutation MC4R, comparées à des enfants du même âge, du même sexe, et de même IMC, mais possédant un génotype MC4R normal.

La Figure 45 (partie C) décrit l'apport énergétique exprimé en kcal/kg de masse maigre, chez des sujets hétérozygotes pour la mutation MC4R, entraînant une perte de fonction partielle ou totale, chez des sujets déficients en leptine, traité pour une déficience en leptine et des sujets contrôles.

Selon O'Rahilly [33], les sujets porteurs atteints sont hyperphagiques, mais moins sévèrement que lors d'une déficience par la leptine.

De plus, tous les sujets obèses possèdent une sévère hyperinsulinémie et ceci sans modification de sécrétion d'hormone de croissance.

Les sujets présentant une mutation MC4R ont un développement de la puberté normale et des fonctions reproductrices normales contrairement aux mutations touchant le gène de la leptine ou le gène de son récepteur.

### 5.2.2. Etude française [20]

Dans la famille française étudiée [20], la mutation de MC4R coségrégait avec une obésité morbide isolée chez 5 patients sur trois générations.

Deux études récentes ont permis de mesurer réellement l'impact du gène codant pour MC4R dans l'obésité humaine et de comprendre certains des mécanismes conduisant au surpoids.

**Tout d'abord, les anomalies du gène MC4R constituent la première cause d'obésité génétique représentant 4 % des sujets français sévèrement obèses avec des antécédents familiaux de surpoids** (Tableau VIII).

Tableau VIII :Mutations du récepteur 4 de la mélanocortine dans la population française d'obèses et dans deux populations de sujets normopondéraux (extrait de [19])

Mutation	Effet sur la séquence protéique	Obèses (n = 209)	Témoins 1 (n = 254)	Témoins 2 (n = 112)
A-307-G	Val103 Ile	8	8	3
A-751-C	Ile251Leu	3	3	0
C-593-T	Silencieuse	1	nd	1
47-48insG	16 + 12 acides aminés	1	0	0
A-31-G	Thr11Ser	1	0	0
C-52-T	Arg18Cys	1	0	0
C-449-T	Thr150Ile	1	0	0
A-508-G	Ile170Val	1	0	0
C-493-T	Arg165Trp	1	0	0
T-749-A	Leu250Gln	1	0	0
T-902-C	Ile301Thr	1	0	0

Ces sujets hétérozygotes pour le gène MC4R ne sont pas distinguables des autres obèses, mise à part une tendance à un début précoce du surpoids. La pénétrance de ces mutations est souvent complète, à l'exception d'une mutation qui entraîne un décalage très précoce du cadre de lecture censé abolir la synthèse du récepteur.

Les mutants MC4R s'expriment en diminuant partiellement ou totalement les capacités de liaison du ligand sur le récepteur, ou les capacités d'activation par le ligand. Cependant, la mutation Leu 250 Glu paraît constitutionnellement active tout en étant associée au même phénotype d'obésité.

### 5.2.3. Comparaison des études françaises et britanniques

La proportion de mutations MC4R retrouvée parmi les enfants britanniques sélectionnés pour leur obésité sévère est similaire à celle des enfants de l'étude française.

Dans toutes ces familles, l'obésité est transmise sur un mode **dominant**. Une exception existe cependant chez une famille consanguine dans laquelle cinq enfants sont atteints d'obésité sévère, et ont une mutation homozygote de MC4R. Les hétérozygotes de cette famille ne sont pas obèses et l'étude fonctionnelle de cette mutation a montré une baisse d'activité intermédiaire entre la forme normale et les autres mutations.

### 5.2.4. Etude de Branson et al [9]

Branson et son équipe ont séquencé les régions codantes du gène MC4R, de la POMC codant pour  $\alpha$ MSH et du récepteur à la leptine, chez 469 sujets obèses, dont 370 femmes et 99 hommes. Leur âge était de 41 +/-0,5 ans et leur IMC de 44,1 +/-2,0.

Ces obèses ont été comparés à des témoins, 15 femmes et 10 hommes n'ayant jamais d'antécédent d'obésité ou de comportement alimentaire anormal (âge : 47,7 +/-2,0 ans et IMC : 21,6 +/-0,4).

Les résultats de ces séquençages ont montré une mutation du gène MC4R chez 24 obèses sur 469, soit 5,1% et une mutation chez 1 témoin sur 25, soit chez 4% de la population témoin.

**Concernant le comportement alimentaire, on note une très grande différence chez les patients porteurs de mutation MC4R.**

Ainsi, on note comparativement aux témoins et aux obèses ne possédant pas de mutation, que :

- ✚ Chez les obèses possédant une mutation, 100% sont hyperphages.
- ✚ Chez les obèses ne présentant pas la mutation, 14,2% sont hyperphages.
- ✚ Chez les témoins présentant une mutation de MC4R, 100% sont hyperphages.
- ✚ Chez les témoins ne possédant pas de mutation, 0% sont hyperphages.

A l'inverse, il n'existe pas relation entre l'hyperphagie et la mutation du récepteur à la leptine.

Dans cette étude, il n'a pas été trouvé de mutation du gène de la POMC.

## 5.3. Conclusion

L'ensemble des études (animales et humaines) sur le récepteur MC4R semble montrer que ce récepteur joue un rôle primordial dans la régulation du poids. Tous les obèses présentant des mutations MC4R signalent des accès de boulimie.

**Les mutations de son gène sont probablement responsables de l'obésité de milliers de personnes.**

## 6. LA PRO-OPIOMELANOCORTINE (POMC)

### 6.1. Caractéristiques de la POMC

Le gène de la POMC code pour une protéine, la Proopiomelanocortine qui est clivée par la proconvertase 1 et donne l'ACTH. Elle est ensuite clivée par la proconvertase 2 en  $\alpha$ MSH.

La proconvertase 1 est exprimée dans les cellules corticotropes de l'antéhypophyse, elle permet la synthèse d'ACTH. PC1 et PC2 sont présentes dans l'hypothalamus et libère l'  $\alpha$ MSH.

### 6.2. POMC : gène et protéine

Le gène de la POMC possède trois exons et pèse 7,66 kb, il se localise en position chromosomique 2p23.3.

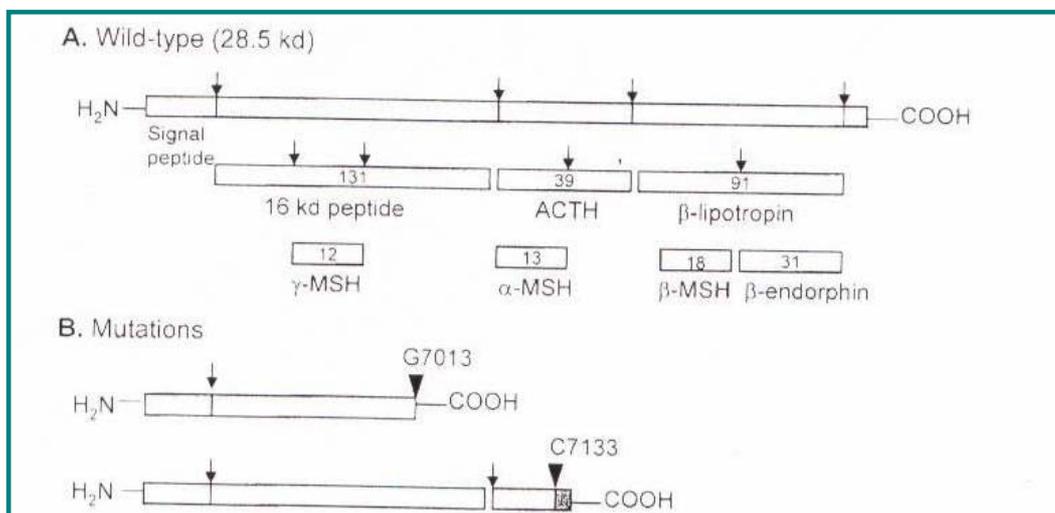


Figure 46 : La partie A représente la structure de la protéine de la *POMC*. La partie B montre les trois mutations découvertes chez l'homme : la transversion G7013T au codon 79 entraînant un défaut de synthèse de l'ACTH, d'αMSH et β-endorphine ; la délétion C7133 au codon 127 résultant d'une interruption irrévocable du récepteur de l'ACTH et αMSH et une fin prématurée ; la transversion C3804A dans la 5<sup>ème</sup> région non traduite qui entraîne une aberrance et l'initiation d'un codon qui interfère avec l'initiation de la traduction du site normal (d'après Chen et Garg [12]).

### 6.3. Mutations du gène de POMC

Le rôle de l' $\alpha$ MSH, peptide libéré par clivage de la POMC (proopiomélanocortine) et ligand du récepteur mélanocortine de type 4 (MC4R), vient d'être confirmé par H. Krude [53] qui rapporte la première description d'un déficit complet en POMC.

Des mutations du gène de la proopiomélanocortine ont été identifiées chez **trois patients** provenant de deux familles différentes.

Dans la première famille, un enfant de trois ans est **hétérozygote composite** (patient dont les deux allèles sont mutés de manière différente) : ces allèles mutés codent pour des protéines tronquées dépourvues de séquence d'ACTH et  $\alpha$ MSH normales. Les deux mutations ont lieu sur l'exon 3 : **G7013T** et **C7133A**. Son frère, décédé à huit mois d'insuffisance surrénalienne non diagnostiquée, possédait les mêmes mutations.

Dans l'autre famille, un garçon est homozygote pour une mutation qui inhibe la traduction de l'ARN messager de la POMC. Cette mutation se trouve sur l'exon 2 : **C3804A**.

Chez ces trois patients on retrouve le même phénotype. Ils souffrent d'**obésité massive**, d'**insuffisance de production de cortisone** et présentent une **coloration rouge des cheveux**.

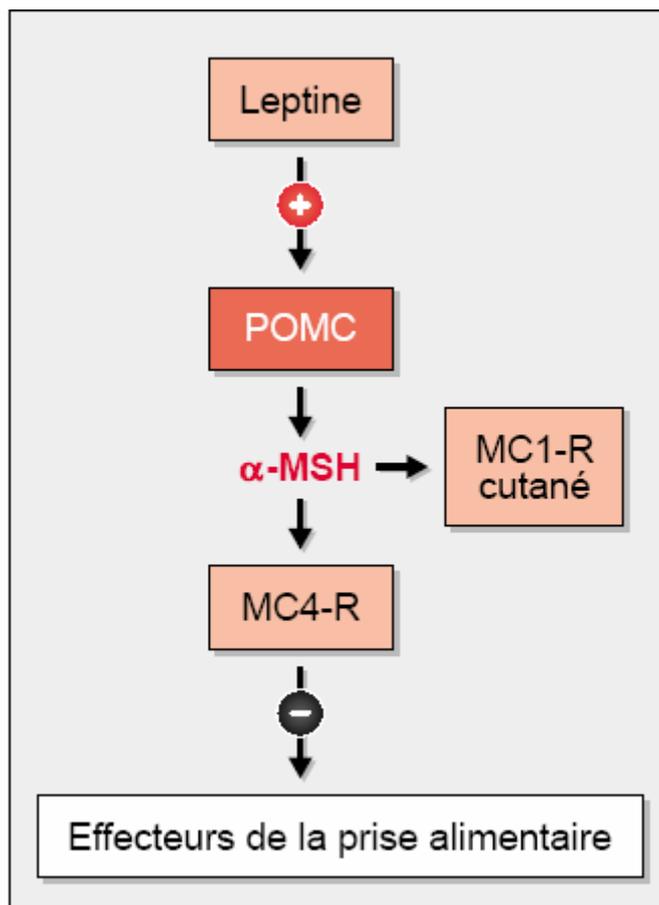


Figure 47 : Place de la POMC dans la régulation de la prise alimentaire [75].

La leptine, sécrétée par les adipocytes, stimulerait le circuit anorexigène  $\alpha$ MSH/MC4R. En l'absence de proopiomélanocortine (POMC), le précurseur de l' $\alpha$ MSH, le circuit de la satiété serait inactivé, ce qui rendrait compte de l'obésité sévère. En outre, l' $\alpha$ MSH serait le ligand des récepteurs MC1 impliqués dans la pigmentation cutanée et pileuse. En son absence, la phéomélanine (pigment rouge) est alors fabriquée par défaut au lieu d'eumélanine (pigment brun).

Chez les trois patients présentant une mutation du gène codant pour la POMC, l'obésité massive peut s'expliquer par l'absence de production d' $\alpha$ MSH, provoquant la non stimulation du récepteur MC4R. Ainsi, il y a augmentation de la prise alimentaire sans dépense d'énergie. Les cheveux roux sont aussi dus à la non production d' $\alpha$ MSH. Ceci est dû à l'absence de stimulation de MC1R au niveau cutané qui produit alors un pigment rouge par défaut. Le déficit en cortisone est bien sûr dû à la carence en ACTH. Cette anomalie est transmise sur un mode **récessif**, les parents de ces enfants étant hétérozygotes et ne présentant pas de signes suggérant la mutation [75].

## 7. LA PROCONVERTASE 1

### 7.1. Caractéristiques de la proconvertase 1

La proconvertase 1 est l'enzyme de maturation de certaines hormones, dont l'insuline et la POMC.

### 7.2. Mutations du gène de la proconvertase 1

L'équipe de O'Rahilly [33] a décrit le cas **d'une patiente** présentant toutes les caractéristiques d'un défaut de production de la proconvertase 1.

En effet, cette femme était atteinte d'une **obésité extrême** depuis l'enfance. Elle souffrait d'une dysrégulation glycémique avec des hypoglycémies postprandiales, d'un hypogonadisme hypogonadotrophique, d'un hypocortisolisme et d'un taux élevé de pro-insuline et de POMC alors qu'elle avait un très faible taux d'insuline.

Après des recherches poussées, cette même équipe a découvert que la patiente était hétérozygote composite pour le gène de la proconvertase 1. Le premier allèle code pour une protéine tronquée, le second est porteur d'une mutation ponctuelle provoquant la rétention de la proconvertase1 dans le réticulum endoplasmique et interférant avec l'activation protéolytique de l'hormone.

Ainsi, l'obésité et l'insuffisance corticotrope sont expliquées par l'absence d' $\alpha$ MSH et d'ACTH, peptides qui sont normalement obtenus après clivage de la POMC par la PC1 et la PC2 pour le premier et par la PC1 seule pour le second.

La présence de proinsuline et l'absence d'insuline sont en rapport avec la mauvaise fonction de la PC1. La proinsuline sécrétée au moment des repas a une demi-vie plus longue que l'insuline ce qui explique les hypoglycémies postprandiales. L'aménorrhée primaire reste toutefois mal expliquée.

La mutation de la proconvertase 1 se fait aussi sur le mode **récessif** [17].

## 8. ASPECTS CLINIQUES ET THERAPIE

### 8.1. Les obésités monogéniques

Les cas où l'obésité est due à un défaut unique sont **rares** (environ 5%). Ces obésités sont très sévères et débutent le plus souvent dans l'enfance.

Dans le monde, moins de 100 individus sont concernés par la mutation de l'un des **cinq gènes** suivants : la leptine, le récepteur de la leptine, la POMC, la proconvertase 1, le récepteur aux mélanocortines.

Il existe cependant des différences importantes entre les différents gènes d'obésité monogéniques identifiés chez l'homme.

Les mutations des gènes de la leptine et de son récepteur sont, comme nous l'avons vu précédemment, exceptionnelles, ne se rencontrant que dans des populations isolées et fortement consanguines. Leur phénotype est pluri-endocrinien à dominante hypophysaire et leur évolution très sévère.

**En revanche, les mutations du récepteur MC4R sont beaucoup plus fréquentes et se retrouvent un peu partout dans le monde.**

En effet, jusqu'à 5 % des patients extrêmement obèses et présentant des antécédents familiaux d'obésité ont une mutation de ce gène. Cette mutation est différente d'une famille à l'autre et s'exprime le plus souvent sur le mode **dominant**. Cette obésité est isolée et ne présente pas de caractéristique particulière en dehors de sa sévérité et de sa tendance à un commencement précoce, surtout chez la femme.

Ainsi, on peut dire que d'une certaine façon, MC4R est le premier « vrai » gène d'obésité humaine découvert à ce jour [20].

**Malgré la rareté de ces cas et le fait qu'ils soient peu représentatifs des cas d'obésités communes, ils permettent de mieux comprendre la voie leptine mélanocortines et la régulation de la prise alimentaire.**

## 8.2. Les obésités syndromiques

Certains syndromes dus à des anomalies chromosomiques et mutations génétiques sont caractérisés par une obésité et une altération précoce du comportement alimentaire, une hyperphagie, associée parfois à un hypogonadisme ou un déficit en hormone de croissance..

Ainsi, le **syndrome de Prader-Willi** est la forme la plus connue d'obésité monogénique syndromique.

Il se transmet sous la forme **autosomale dominante** et est caractérisé par une **hyperphagie, une hypotonie musculaire, un retard mental** et **une petite taille**.

Ce syndrome est causé par une **délétion** de la région chromosomique **15q11.2q12**.

D'autre part, une délétion ou une translocation chromosomique de la région SIM1 (Single Minded 1), codant pour un facteur de transcription important de la neurogenèse, induit un phénotype Prader-Willi like, avec une obésité précoce associée à une prise alimentaire excessive.

Enfin, il existe quelques autres rares cas d'obésité monogénique syndromique comme le syndrome de Bard et- Biedl, par exemple [28].

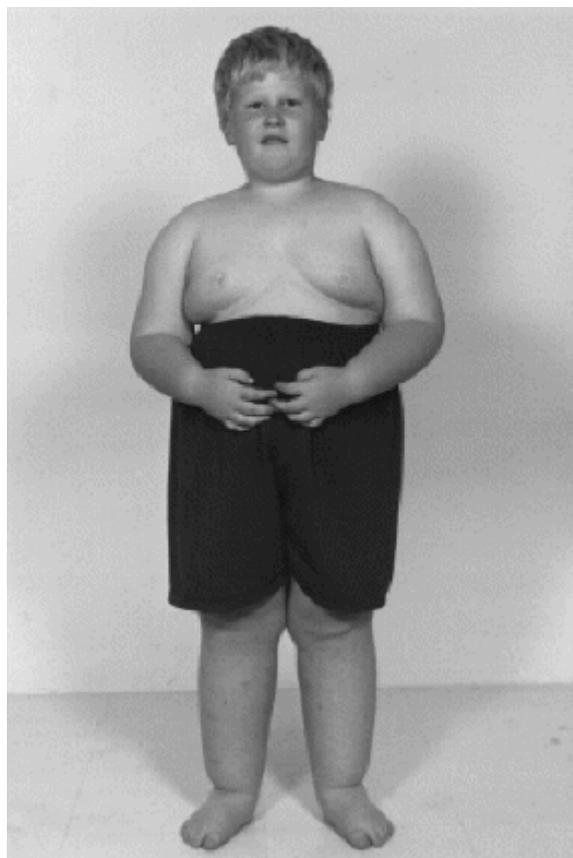


Figure 48 : Enfant atteint du syndrome de Prader-Willi [71].

### 8.3. Thérapie des formes monogéniques

Le traitement par la leptine recombinante a été effectué chez une enfant de 9 ans porteuse de la mutation *d'ob*. L'injection journalière sous-cutanée, administrée jusqu'à l'obtention d'un pic de 70 ng/ml, a été bien tolérée et a permis une perte de poids de 16,5 kg en un an, en particulier de la masse grasse. Le comportement alimentaire a été également modifié, avec une baisse de la sensation de faim et une réduction quantitative de la prise calorique.

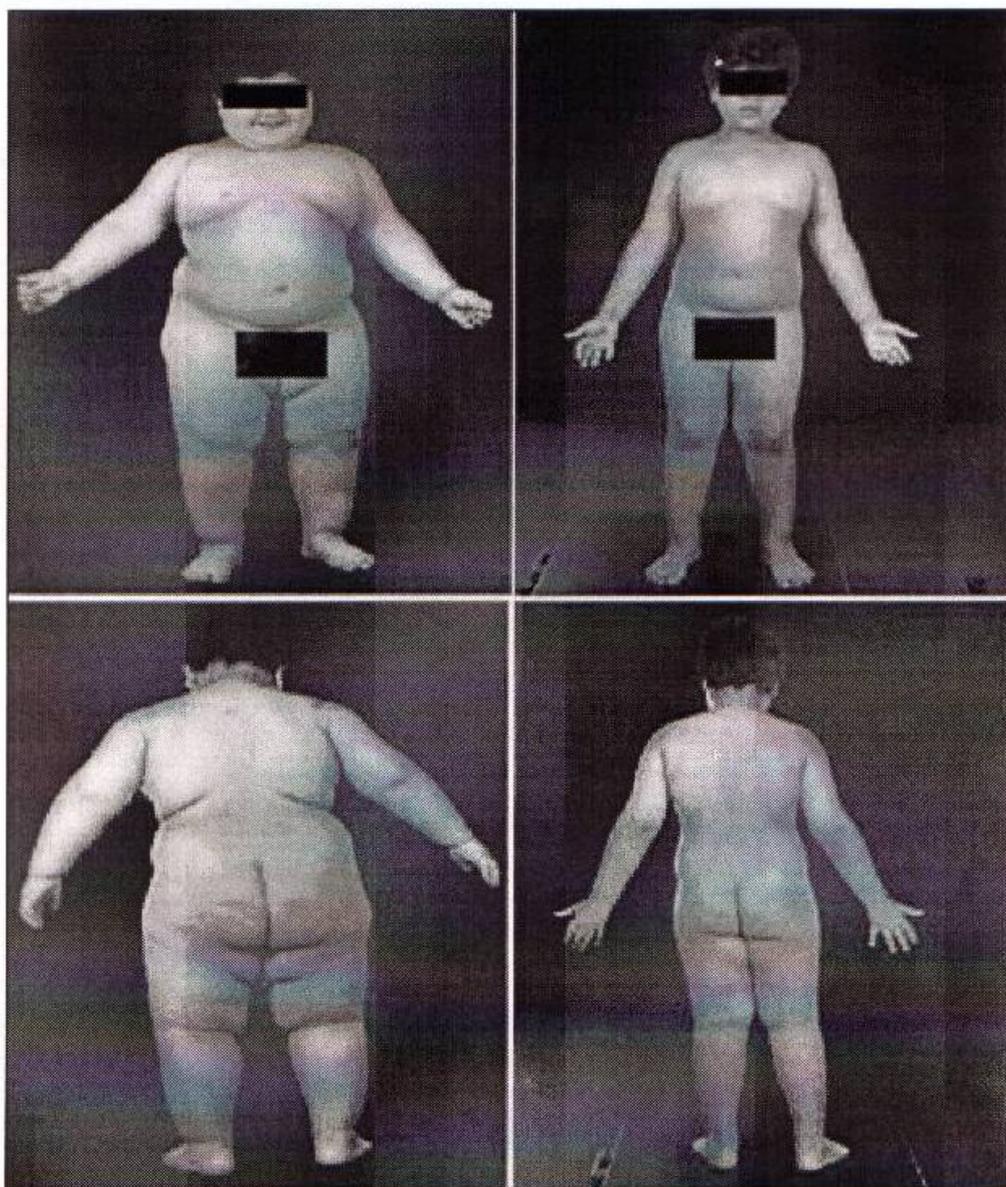


Figure 49 : Réponse au traitement par la leptine dans un cas de déficience congénitale en leptine [33].

Ainsi dans les clichés présentés à droite de la Figure 49, nous constatons une amélioration de la clinique après administration de la leptine.

Le traitement des autres formes monogéniques d'obésité reste à être évalué. La mise en place d'un traitement substitutif par les agonistes de l' $\alpha$ MSH est plausible chez les enfants porteurs de mutations de POMC. En revanche, ce que donnera ce type de thérapie chez les patients hétérozygotes pour la mutation MC4R reste à démontrer.

L'hypothèse d'un traitement chez les patients déficients en récepteur de la leptine reste une question délicate. En effet, on peut imaginer l'existence de molécules court-circuitant le récepteur de la leptine et susceptible d'activer la voie spécifique STAT3 dans l'hypothalamus. Le CNTF (ciliary neuropeptic factor) est porteur de cette propriété. Le traitement de souris db/db par le CNTF s'est accompagné d'une réduction de la masse grasse. Actuellement, il paraît trop tôt pour dire si les rares patientes porteuses d'un déficit d'Ob-Rb pourront bénéficier de ce type de molécule ou d'agonistes. En effet, des essais avec des agonistes du CNTF, utilisés en injection périphérique, ont montré une toxicité non négligeable, comme une récurrence d'infection à herpès virus, par exemple [14].

## 9. CONCLUSION

### Résumé de la boucle de régulation de la prise alimentaire

1. la **leptine** est synthétisée par les adipocytes lorsque le stock lipidique de réserve atteint un niveau suffisant.
2. la **leptine** agit au niveau du centre de la faim de l'hypothalamus (aires latérales).
3. la **leptine** stimule (par dépolarisation) la voie des mélanocortines : neurones co-exprimant les neuropeptides **CART** et **POMC**. Il y a synthèse de **POMC**.
4. la **POMC** est clivée par la **proconvertase1** (PC1), donnant l'**αMSH** et l'**ACTH**.
5. l'**αMSH** stimule son récepteur hypothalamique **MC4R**.
6. cela entraîne une baisse de la prise alimentaire et une hausse des dépenses énergétiques.
7. à l'inverse, la leptine inhibe (en dépolarisant) les neurones qui expriment **AGRP** et **NPY**.
8. **NPY** stimule la prise alimentaire.

Sur la Figure 50 sont représentées les différentes étapes de la boucle de régulation de la prise alimentaire.

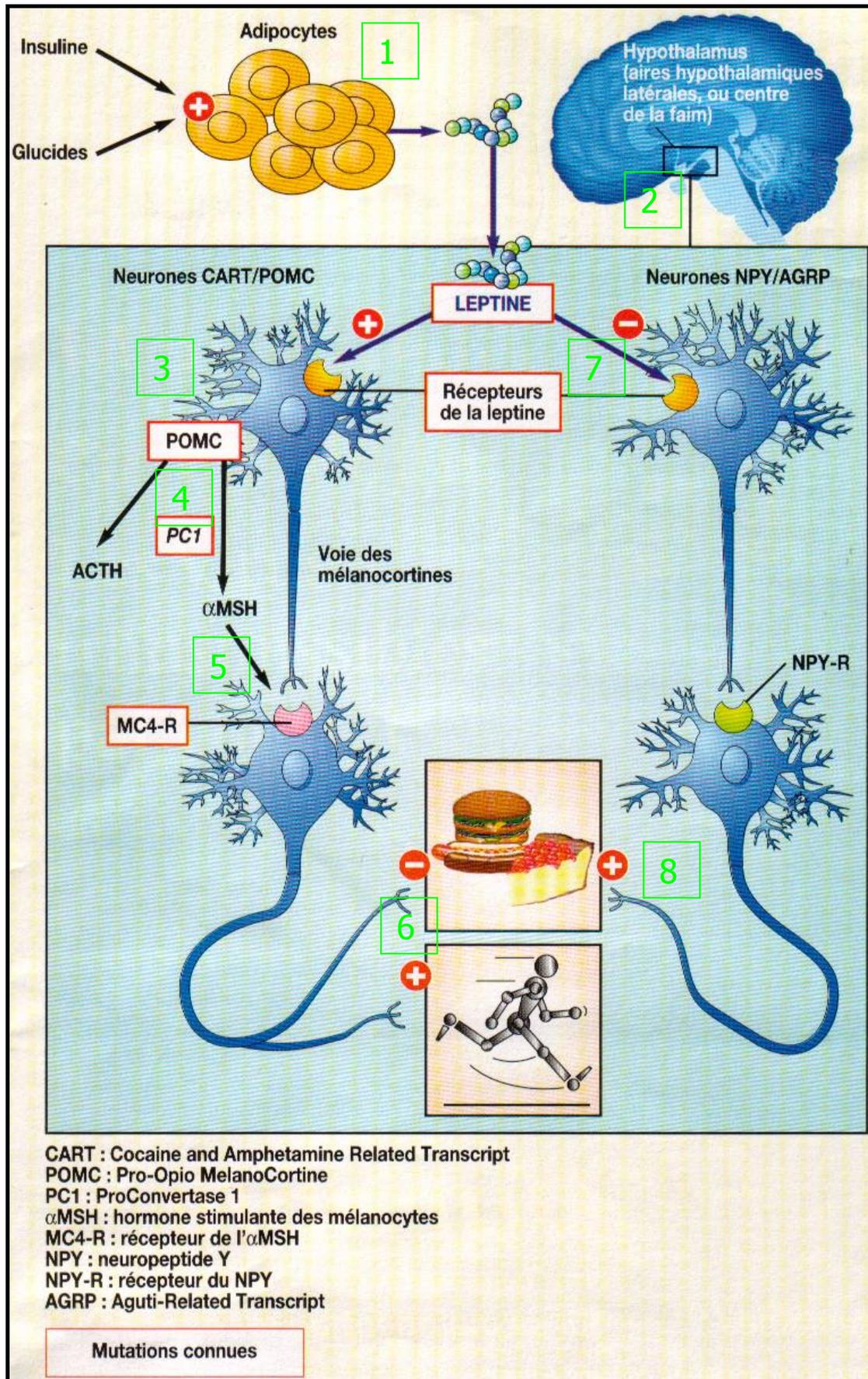


Figure 50 : Récapitulatif de la régulation de la prise alimentaire [55].

La découverte de mutations retrouvées chez l'Homme et chez le rongeur sur les gènes de la leptine, de son récepteur et la voie des mélanocortines ont permis de mieux comprendre la voie de régulation de la prise alimentaire.

Leptine = hormone essentielle de la régulation du poids  
MC4R = rôle clé dans la prise alimentaire

### Résumé des différentes mutations génétiques impliquées dans l'obésité monogénique :

Les mutations génétiques au niveau de la **leptine**, de **son récepteur**, de la **POMC** et de la **proconvertase 1** se manifestent sous forme **récessive**. Elles entraînent des situations cliniques **rare**s et **facilement identifiables**. On estime qu'elles toucheraient **moins d'un malade sur un million**.

La mutation sur le gène **MC4R** est quant à elle, **beaucoup plus fréquente**. On estime une fréquence de **un à quatre cas pour cent** selon les études. Elle se transmet sur le mode **dominant**. Cette mutation entraîne une obésité sans autre symptôme particulier, en dehors d'un **début précoce** dès l'enfance. Ainsi, le phénotype entraîné par une mutation MC4R paraît être celui de **l'obésité humaine commune**.

Le tableau suivant résume les différentes mutations génétiques, le nombre de cas recensés jusqu'à aujourd'hui, la transmission, les autres symptômes observés, dans les obésités monogéniques (...).

Tableau IX :Résumé des mutations affectant les obésités monogéniques

Gènes	Mutations	Nombre de cas recensés	Transmission	[ ] sg leptine	Type d'obésité	Apparitions	Autres symptômes
Leptine	Mutation du cadre de lecture : délétion d'une guanine en 133 -> codon stop  Substitution : d'une cytosine par une guanine en 105	2 frères et sœurs pakistanais  3 membres d'une famille turque consanguine	Autosomale récessive	Basse	Extrême	Premiers jours de vie	Insuffisance gonadotrope (↗ TSH)
Ob-Rb	Mutation en 16 -> traduction d'une protéine tronquée inactive	3 sœurs d'une famille kabyle consanguine	Autosomale récessive	Haute	Extrême	Premiers jours de vie	Insuffisance gonadotrope thyroïdienne et somatotrope (problème émotionnel)
MC4R	Nombreuses -> perte de fonction partielle ou totale de la protéine	++	Dominante	Normale	Variable	Enfance	Absents
POMC	Mutations sur l'exon 3 : G7013T et C7133A -> protéine tronquée inactive  Mutation inhibant la traduction de l'ARNm et POMC : C3804A	1 enfant hétérozygote composite (plus son frère mort)  1 garçon homozygote	Autosomale récessive	?	Sévère	Premiers mois de vie	Insuffisance en ACTH Cheveux roux
PC1	Hétérozygote composite : 1-> protéine tronquée 2-> mutation ponctuelle	1	Autosomale récessive	Normale	Sévère	Premiers mois de vie	Hyperproinsulinémie Insuffisance gonadotrope et corticotrope

---

TROISIEME PARTIE :  
PLACE DES GENES ET DE L'ENVIRONNEMENT  
DANS L'OBESITE

---

## 1. INTRODUCTION

Le séquençage du génome humain a permis de mettre en évidence une grande **variabilité de l'ADN qui conditionne la réponse de l'organisme face à l'environnement et explique en particulier que certains individus soient plus prédisposés que d'autres à l'obésité**. Dans la grande majorité des cas (95%), un défaut génétique n'explique pas à lui seul la prédisposition à l'obésité.

L'obésité humaine a bien sûr une **composante familiale**. Ainsi, le risque d'être obèse est trois fois plus élevé lorsque l'un de ses parents au premier degré l'est. Mais au sein d'une famille, outre les **gènes**, on partage aussi l'**environnement**, c'est-à-dire les habitudes alimentaires et le mode de vie...

Il existe donc inévitablement une **interaction** entre les facteurs génétiques et les facteurs hormonaux.

Ainsi, en règle générale, on devient obèse si l'on possède certains gènes pour un mode de vie donné.

**Nous avons dans le chapitre précédent étudié les gènes responsables des obésités monogéniques : la leptine et son récepteur, la POMC, la proconvertase 1 et le récepteur MC4R.**

Mais de nombreux gènes interviennent dans la susceptibilité de **l'obésité multifactorielle**, dite obésité commune. Les gènes responsables sont des gènes « candidats » impliqués à la fois dans la régulation de la prise alimentaire, la dépense énergétique, le métabolisme des lipides et la biologie des adipocytes [23]...

## 2. PLACE DES GENES

Des recherches menées au cours des dix dernières années dans les domaines de l'épidémiologie génétique et de la génétique ont permis d'affirmer que l'obésité, ainsi que la susceptibilité des individus à prendre ou perdre du poids, sont en partie déterminées par nos gènes.

### 2.1. Epidémiologie génétique de l'obésité [58], [35], [36].

#### 2.1.1. But des études d'épidémiologie

Des avancées importantes dans le domaine de l'épidémiologie génétique ont permis de fournir des méthodes nouvelles et des stratégies de recherche qui permettent de poser les bases génétiques de caractères quantitatifs et multifactoriels.

L'objectif de ces études est de quantifier l'importance des ressemblances familiales et de pouvoir estimer les contributions relatives des facteurs génétiques et non génétiques, pour un caractère d'intérêt tel que l'obésité, l'IMC ou la masse grasse... Ces études tentent également de déterminer si un trait est influencé par la **ségrégation** d'un gène à effet majeur ou de découvrir si des gènes peuvent affecter la covariation entre obésité et ses comorbidités [54].

**Ségrégation** : transmission. On peut, par exemple suivre la « ségrégation » d'un locus morbide au sein d'une famille atteinte.

## 2.1.2. Le risque familial d'obésité

Au sein d'une même famille, on note souvent une ressemblance quant à l'obésité. Ces ressemblances familiales peuvent être génétiques mais aussi environnementales (nourriture, rythme de vie, activité physique). Ce n'est que très récemment pourtant, que le risque familial d'obésité a été estimé.

On peut le calculer à l'aide d'une valeur **statistique** obtenue en comparant la prévalence de l'obésité au sein de familles d'individus obèses et au sein de la population générale.

Ce risque d'être obèse en fonction de l'existence d'antécédents familiaux d'obésité s'estime par le coefficient  $\lambda_r$  (rapport entre le risque d'être obèse lorsqu'on a un parent biologique obèse et le risque d'obésité dans la population générale).

Tableau X :Risque  $\lambda_r$  pour différents degrés d'obésité [54]

Seuil centile IMC	$\lambda_r$	Min-Max	$\lambda_r$ sans les données des jumeaux monozygotes
85	2,1	1,5-4,0	1,8
90	2,6	1,7-5,7	2,1
95	4,4	1,6-11,7	3,2

Ce tableau nous montre que le risque d'obésité augmente significativement au sein les familles obèses et de façon linéaire avec la sévérité.

Des études ont démontré que la prévalence de l'obésité était de **deux à huit fois plus élevée** dans ces familles de sujets obèses que dans le reste de la population. La prévalence est d'autant plus élevée que l'histoire familiale constitue un facteur de risque important d'obésité qui augmente d'autant plus que l'obésité est massive.

### 2.1.3. L'héritabilité de l'obésité

Les contributions relatives de l'hérédité et de l'environnement familial sont estimées par des études d'héritabilité.

L'**héritabilité** au sens large est le rapport entre variance génétique et variance phénotypique.

La plupart des études conclut que bien qu'il existe des ressemblances familiales pour le surpoids et l'obésité, il n'y a pas, cependant, de consensus quant à la contribution relative de l'hérédité et de l'environnement familial au sein de ces ressemblances.

Le rôle que joue la constitution génétique dans le développement de l'obésité est très variable d'un sujet à l'autre, il dépend du type de population et du phénotype considéré (selon [26]).

Les études sont très variables principalement du fait de différence de méthodologie. Selon l'INSERM, les valeurs d'héritabilité varient de **10 à 80%**.

L'héritabilité correspond au pourcentage d'explication de la maladie due aux différences (polymorphismes) interindividuelles du génome.

On considère en général l'héritabilité au sens large, c'est-à-dire comprenant les facteurs génétiques additifs (le poids de un ou plusieurs gènes, y compris leur interaction).

Cette distinction est importante dans le sens que l'informativité apportée par les gènes en cause est inférieure à l'héritabilité totale. Ainsi, une forte héritabilité ne signifie pas forcément qu'un gène candidat ait un poids considérable. L'héritabilité doit donc plutôt être considérée comme le seuil maximal de ce que la génétique peut apporter plutôt que la portée à venir des gènes candidats analysés.

Ainsi, différentes études épidémiologiques ont été entreprises sur des **jumeaux**, mais également chez des sujets ayant été **adoptés**, et sur des familles **entières**.

### 2.1.3.1. Etudes de jumeaux

On distingue les jumeaux identiques, **monozygotes** (MZ) qui possèdent 100% de leurs gènes en commun, et les jumeaux fraternels, **dizygotes** (DZ) qui eux ne partagent que 50% de leur gène.

L'étude de la contribution de l'hérédité peut se faire en comparant des jumeaux MZ élevés ensemble ou séparés depuis la naissance. Pour cela, il faut s'assurer, que les jumeaux qui ont été séparés n'aient pas été éduqués dans un environnement semblable et, que les comportements des jumeaux soient différents.

Selon trois études, l'héritabilité de l'IMC serait de l'ordre de 40 à 70 % chez des sujets MZ élevés séparément, ce qui est tout à fait similaire au taux obtenus chez des jumeaux élevés ensemble. Ces études montrent donc qu'ici, l'influence des gènes est supérieure à celle de l'environnement.

Une autre étude récente basée sur 53 paires de jumeaux MZ séparés conclut à une héritabilité de l'IMC de 67 %. Il y aurait donc bien un facteur héréditaire dans l'obésité [1].

D'autre part, si on compare des jumeaux identiques MZ discordants pour la sévérité de l'obésité, cela permet d'évaluer la contribution des facteurs non génétiques dans la détermination d'un trait, tout en contrôlant la contribution des facteurs génétiques.

Ainsi, une étude récente a démontré que chez 23 paires de jumeaux MZ discordants par au moins 3 kg/m<sup>2</sup> dans leur IMC, les habitudes alimentaires pouvaient contribuer à expliquer le gain de poids et l'obésité [35]. Dans ce cas, l'influence de l'environnement est supérieure à celle des gènes.

**Il est donc très difficile de conclure devant les résultats très différents des études de jumeaux.**

### 2.1.3.2. Etudes d'adoption

Des études, dans lesquelles les enfants sont séparés de leurs parents biologiques peu après leur naissance et placés dans une famille d'adoption, permettent de quantifier les contributions relatives de l'hérédité et de l'environnement familial pour des maladies ou des traits de caractéristiques comme l'obésité.

On postule qu'il n'y a pas d'influence des facteurs intra utérins et que la famille d'adoption n'a pas été choisie en fonction des caractéristiques de la famille biologique.

Ainsi, s'il y a ressemblance entre les enfants adoptés et la famille d'adoption c'est le reflet de l'environnement familial alors que la ressemblance avec les parents biologiques (lorsque les données sont disponibles) sont le reflet des facteurs génétiques [35].

Six études réalisées chez des patients obèses [37], suggèrent que l'environnement familial ne semble pas contribuer de façon significative aux différences interindividuelles dans le poids corporel et l'obésité. D'après ces études, les facteurs génétiques et/ou environnementaux non familiaux seraient les principaux déterminants de l'obésité. Ainsi Vogler *et al.* [45], ont évalué que l'héritabilité de l'IMC atteignait 34 % et que la contribution de l'environnement non familial expliquait près de 50 % des différences interindividuelles du IMC.

De plus, une étude a démontré que cet effet génétique de l'ordre de 30 % n'était pas affecté par les conditions de l'environnement des familles adoptives ou biologiques [43].

### 2.1.3.3. Etudes de familles

Des études ont comparé la ressemblance entre époux, parents (P), enfants (E), frères et sœurs (F-S) et quelque fois jumeaux MZ et DZ pour des phénotypes comme le poids corporel, l'IMC, les plis sous cutanés.

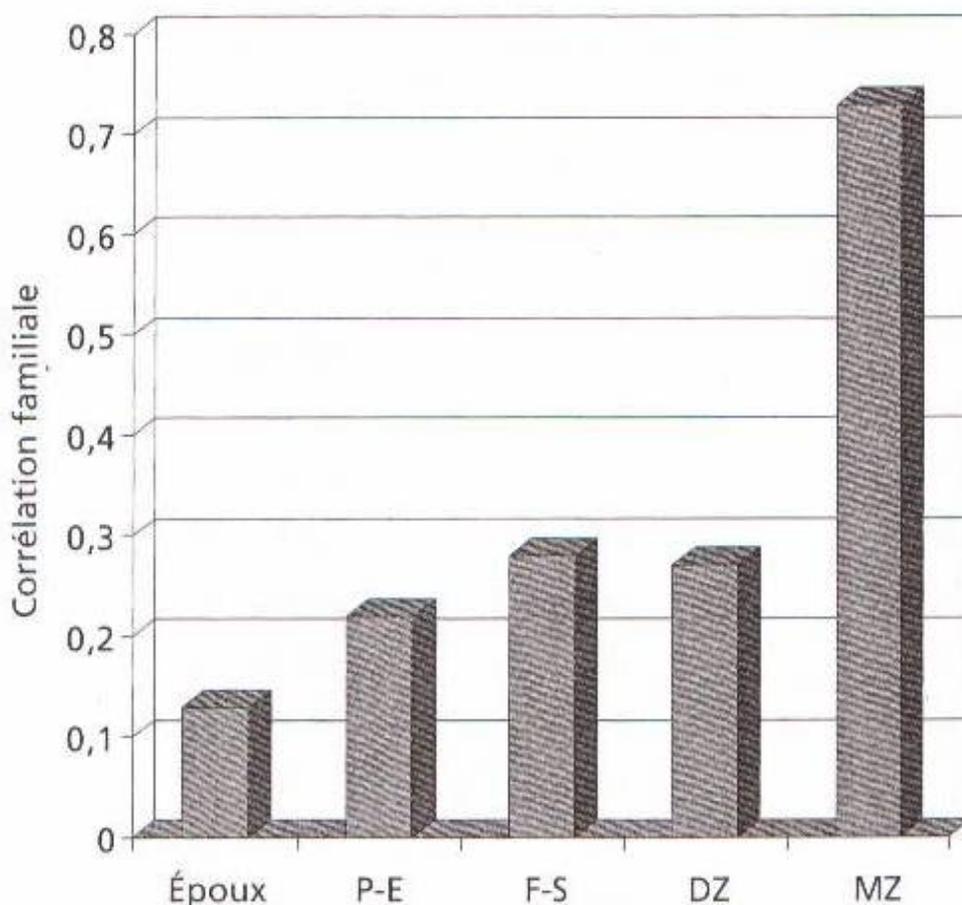


Figure 51 : Corrélations familiales moyennes pour le IMC calculées à partir des données de 4 études familiales (extrait de [35]).

La Figure 51 représente les corrélations familiales moyennes de quatre études de famille soit près de 10 000 sujets. On observe que les corrélations avec les époux sont les plus faibles, environ 0,13 et celles entre les jumeaux (MZ) monozygotes est la plus élevée atteignant 0,73 de moyenne. Les corrélations parents enfants (PE), frères sœurs (FS) et jumeaux dizygotes (DZ) varient entre 0,20 et 0,30 ; mais la corrélation entre jumeaux est maximale car elle est influencée par l'environnement familial et par les gènes.

L'étude des familiales **HERITAGE (Health, Risk factors, exercise Training Act Genetics)** [40] a suggéré une contribution significative des facteurs génétiques et de l'environnement familial pour diverses mesures de la composition corporelle avec des héritabilités maximales variant de 30 % à 65 %.

Des études ont été réalisées dans différents pays. Ainsi en Norvège une étude réalisée chez près de 75 000 personnes montre une héritabilité d'environ 40 % pour le IMC [44].

Des études de cohorte ont été réalisées au Québec (Quebec Family Study : **QFS**) [36] suggérant un effet génétique d'environ 5 % pour le IMC et 25 % pour la masse grasse. Dans ces familles québécoises, il a été démontré que la transmission culturelle c'est à dire non génétique des parents aux enfants pouvait atteindre jusqu'à 30 % de la variance phénotypique. En effet, cette transmission culturelle est souvent confondue avec l'effet génétique et peut expliquer les niveaux élevés d'héritabilité observés dans certaines études. L'étude QFS a également mesuré la quantité de graisse viscérale chez 366 sujets adultes et rapporté une héritabilité de 56 %: pour la graisse viscérale après ajustement pour l'âge, le sexe et la masse grasse totale. La quantité de graisse abdominale serait donc fortement influencée par les gènes.

## 2.1.4. Gènes à effets majeurs

L'effet génétique est considéré comme **polygénique**, c'est-à-dire qu'il serait le résultat des effets additifs d'un grand nombre de gènes ayant chacun des effets faibles sur l'obésité.

Cependant, des études réalisées au cours des dernières années tendent à montrer qu'en plus d'une composante polygénétique, certains phénotypes de l'obésité seraient influencés par la transmission d'un gène à effet majeur. Différentes études ont testé l'hypothèse de la ségrégation d'un gène à effet majeur pour différentes composantes : l'IMC, la masse grasse ou la quantité de graisse viscérale.

La plupart des analyses de ségrégation portant sur ces phénotypes d'obésité suggère la présence d'un **gène à effet majeur**.

Quand un caractère est dû à l'effet d'un gène principal on parle de **gène à effet majeur**. L'apparition des marqueurs moléculaires a permis l'élaboration de méthodologies pour localiser ces gènes. Le principe est le même que celui servant à l'élaboration des cartes génétiques. Plus la distance qui sépare un marqueur moléculaire et un gène d'intérêt sur la carte génétique est faible plus la probabilité qu'il soit transmis séparément à la descendance est infime.

Parmi douze études réalisées sur l'IMC, deux seulement n'ont pu mettre en évidence l'effet d'un gène à effet majeur, alors que les neuf autres retenaient l'hypothèse de la contribution d'un tel gène [36].

L'étude la plus récente est basée sur le suivi de 11 204 sujets qui proviennent de 2 580 familles d'obèses. Elle a montré que l'IMC était influencé par la présence d'un gène majeur à **transmission non Mendélienne** dont les effets sont dépendants de l'âge ce qui permet d'expliquer les variabilités de 8 à 34 %.

Six études ont montré la présence d'un gène à effet majeur avec **transmission Mendélienne** récessive pour l'IMC.

La **transmission mendélienne** (ou monogénique) est basée sur la transmission d'un seul gène sous un mode dominant, récessif ou lié au chromosome sexuel X ou Y.

Quatre études de ségrégation portant sur des mesures directes de masse grasse (obtenues par pesée hydrostatique ou par bioimpédance) ont suggéré pour trois d'entre elles que la masse grasse était influencée par la présence d'un gène à effet majeur. La transmission serait autosomale et récessive et une fréquence de l'allèle associé à une augmentation de l'adiposité varierait de 0,24 à 0,34 au sein de ces populations.

Une autre analyse de ségrégation a permis de démontrer que l'IMC et la masse grasse étaient influencés par la transmission de deux gènes majeurs dont les effets expliqueraient 64 % et 47 % de la variance des deux traits.

Enfin, deux rapports concluent que la graisse viscérale est également influencée par un gène à effet majeur au sein des études familiales de **QFS** et **HERITAGE**.

## 2.1.5. Covariation génétique entre l'obésité et ses comorbidités

Plusieurs études se sont intéressées à savoir s'il existait une covariation génétique entre l'obésité et les différentes conditions pathologiques qui lui sont associées [35].

La **covariation génétique** est la corrélation dans le temps des variations de deux entités génétiques.

Une série d'études a été réalisée sur les familles **QFS** :

- ✚ La première étude a établi la relation entre obésité et tension artérielle. Elle a montré qu'il existait une covariation génétique entre la susceptibilité à acquérir de la graisse viscérale et la tension artérielle diastolique, d'environ 33 %.
- ✚ Etude entre obésité et indicateurs du métabolisme du glucose et de l'insuline : la plupart des corrélations ne sont pas explicables par des facteurs génétiques.
- ✚ Etude portant sur les relations entre graisse corporelle et lipides sanguins : des facteurs environnementaux communs aux membres de la même génération seraient responsables d'une covariation entre ces deux phénotypes. (...)

## 2.2. Génétique moléculaire

### 2.2.1. Hypothèses de variations génétiques prédisposant à l'obésité

Etant actuellement admis qu'il existe une prédisposition génétique à l'obésité, les études s'orientent désormais sur la recherche de variations génétiques responsables de cette prédisposition.

Mais cette tâche est ardue sachant que le génome humain comporte trois milliards de paires de bases dont moins de 10 % codent pour environ 30 000 gènes. A une position donnée, un individu sur 10 000 en moyenne a un allèle différent. A certaines positions, cette fréquence est plus importante.

On peut envisager plusieurs hypothèses quant à la nature des variations de l'ADN impliquées dans l'obésité.

La première hypothèse pourrait être que ces prédispositions sont le fait d'un nombre limité de gènes dans lesquels des variations additionneraient leurs effets. D'un point de vue moléculaire, deux méthodes sont susceptibles d'impliquer des variants fréquents dans la physiopathologie du trait considéré : les **études de liaison génétique** et les **études d'associations**.

La seconde hypothèse serait que la prédisposition génétique à l'obésité est liée à des variants rares dans un nombre important de gènes différents. Ainsi, il faudrait considérer chaque obésité comme une maladie monogénique ayant une expressivité variable environnement dépendante. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs exemples d'une telle obésité ont été identifiés mais ils ne représentent qu'une faible partie de la prédisposition génétique à l'obésité [54].

## 2.2.2. Etudes de criblage du génome

Les études de criblage du génome sont des études de liaisons génétiques qui consistent à étudier la coségrégation d'un nombre important de marqueurs régulièrement espacés sur le génome avec un trait qualitatif, comme l'obésité ou quantitatif comme l'IMC [16].

Ces études ont été rendues possible grâce à la construction d'une carte génétique du génome humain.

(En annexe, est représentée la carte du génome humain avec les différentes mutations génétiques entraînant une obésité ou un surpoids, découvert jusqu'à ce jour (2003)).

La carte génétique du génome est la mise en évidence de marqueurs génétiques couvrant l'ensemble du génome.

Ces études ont permis d'identifier des gènes responsables de maladies monogéniques rares.

Cependant, la transmission de l'obésité ne se fait pas de manière homogène dans l'obésité.

Tableau XI : Etudes de criblage systématique du génome de familles obèses [54]

Population	Nombre d'individus	Liaison chromosome	Phénotype
Indiens Pimas (Norman et coll., 1997 et 1998)	874	11q21-22	% masse grasse
		3p24.2-p22	
		11q23-24	Dépense d'énergie
Méxicains Américains (Comuzzie et coll., 1997)	> 5000	2p21 8q11.1	Leptinémie
Français (Hager et coll., 1998)	514	10p	Obésité
		2p	Leptinémie
		5 cen-q	Leptinémie
Américains (Lee et coll., 1999)	513	20q13	Obésité

De ce tableau, il ressort qu'il n'existe pas un petit nombre de gènes majeurs prédisposant à l'obésité de manière homogène dans toutes les populations.

Actuellement, la seule région chromosomique retrouvée dans deux études comme étant liée à un trait biologique en rapport éventuel avec l'obésité (leptinémie) est localisée sur le **chromosome 2p21**. Mais à ce jour aucun variant génétique expliquant cette liaison génétique n'a été caractérisé [54].

### 2.2.3. Etudes des gènes candidats

On identifie en premier lieu les gènes candidats en fonction de liens physiologiques et biochimiques potentiels avec l'obésité, par exemple, les molécules impliquées dans le contrôle de la dépense énergétique, dans le transport et le stockage des lipides, ou dans la régulation de l'appétit. Certains de ces gènes ont été identifiés préalablement chez des rongeurs suite à l'existence de mutations monogéniques induisant l'obésité, comme le gène de la leptine et de son récepteur.

Un « gène candidat » est un gène pour lequel on peut faire l'hypothèse de son implication dans un trait complexe sur la base des connaissances que l'on a (fonction, expression, rôle dans des modèles animaux...)

On peut également découvrir des gènes candidats à la suite de recherche dans des banques de gènes et d'ARN messagers, de similitudes de séquences ou fonctions avec des gènes candidats connus.

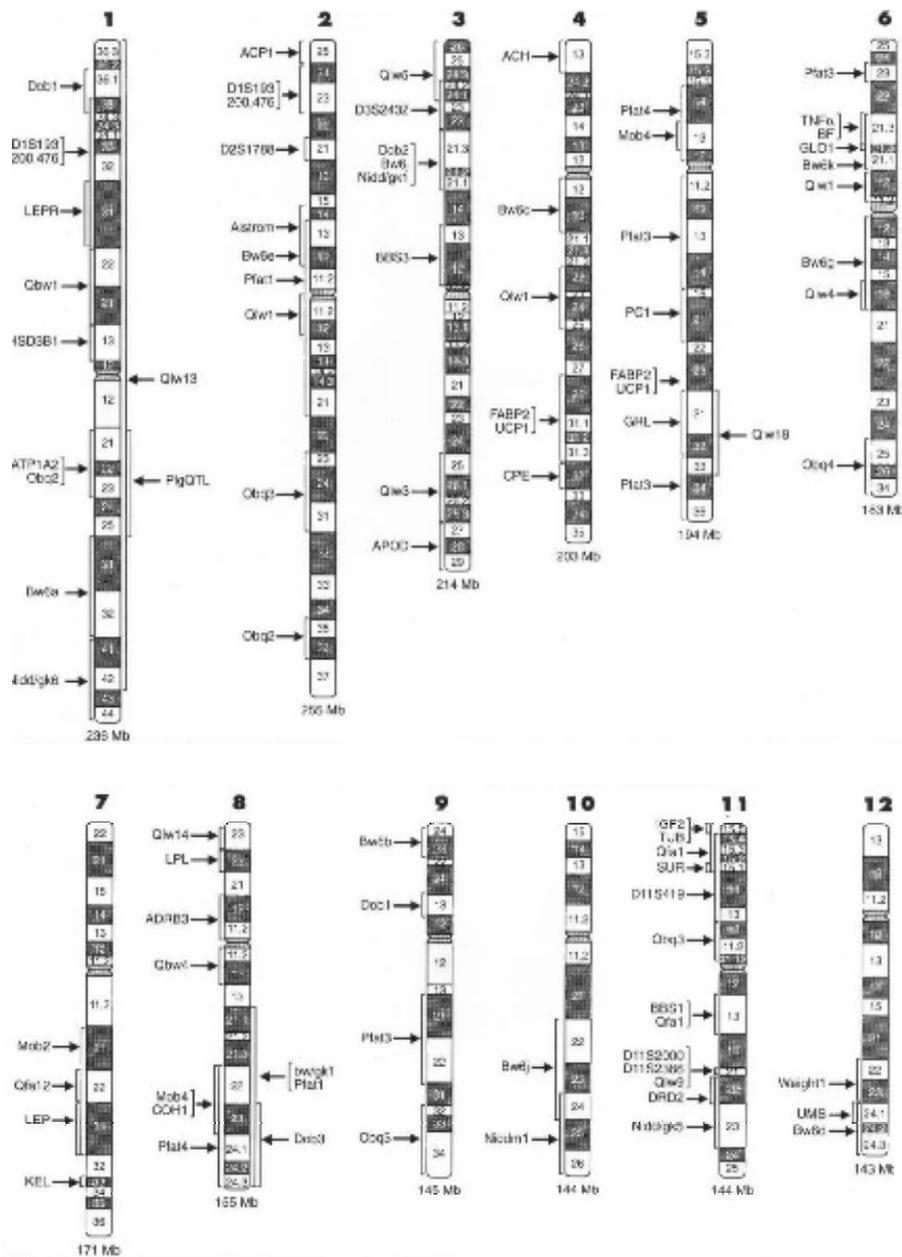
Enfin, des techniques purement moléculaires d'hybridation différentielle entre génome obèse ou normal permettraient la mise en évidence de nouveaux gènes candidats [36].

**Pour l'obésité, le nombre potentiel de gènes candidats est immense.**

En effet, tous les gènes exprimés dans le tissu adipeux, tous les gènes impliqués dans le métabolisme et tous les gènes impliqués dans l'homéostasie énergétique chez la souris sont des candidats potentiels à un rôle dans l'obésité quand ils sont défectueux chez l'homme [54].

Pour l'instant, il n'existe pas de variant génétique fréquent ayant fait la preuve de sa contribution au déterminisme de l'obésité commune. L'existence même de tels variants reste à démontrer.

## 2.2.4. Loci potentiellement impliqués dans l'obésité



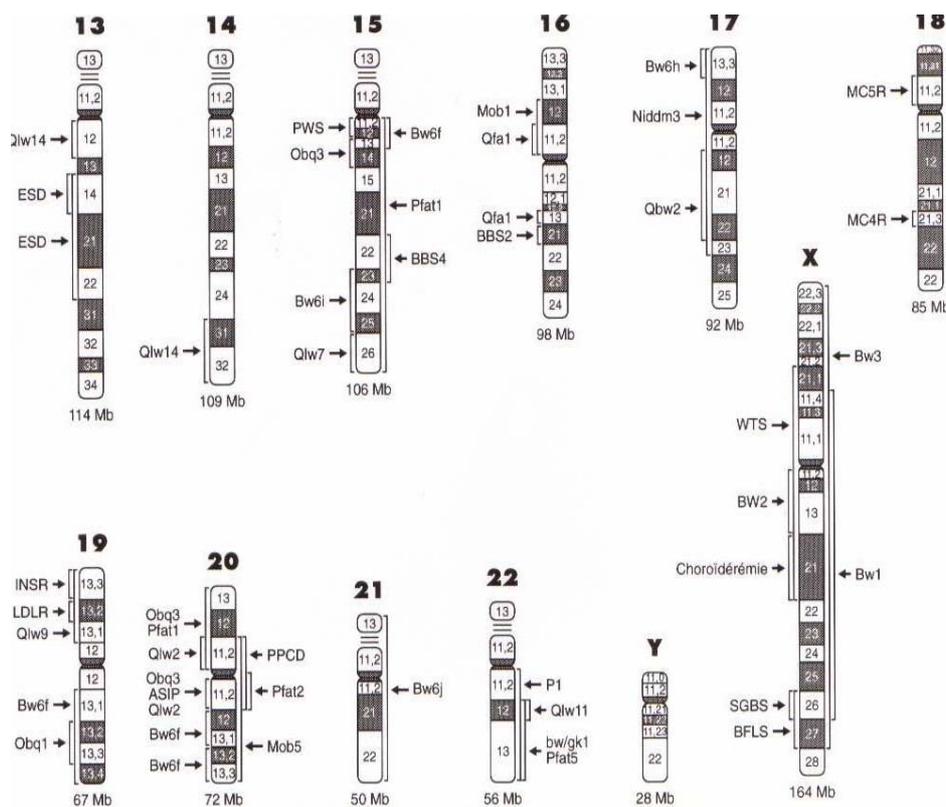


Figure 52 : Recensement des loci potentiellement impliqués dans l'obésité chez l'homme. (D'après [7].)

La Figure 52 présente une synthèse des associations et des liaisons observées jusqu'à présent avec des variables d'adiposité chez l'homme et dans divers modèles animaux. Cette synthèse révèle que tous les autosomes et le chromosome X incluent des gènes influençant l'adiposité chez l'homme.

Un locus est un emplacement précis d'un gène sur un chromosome. Il est défini par la distance du gène au centromère et le bras sur lequel il se trouve.

**L'ampleur de cette carte des loci nous montre bien la complexité de cette maladie qu'est l'obésité.**

## 2.3. Les obésités « communes »

### 2.3.1. Une multitude de gènes impliqués

Au-delà de ces obésités monogéniques, le rôle important que joue l'hérédité dans l'obésité est attesté par de nombreuses études familiales qui portent sur la comparaison de jumeaux élevés ensemble ou séparés et sur des études d'adoption...

De nombreux gènes interviennent dans la susceptibilité de **l'obésité commune**. A ce jour, plus de **250 gènes** dont les variations ont un impact sur l'obésité ou ses complications, ont été décrits [23].

Les gènes incriminés dans les formes monogéniques concernent essentiellement la régulation de la prise alimentaire. Cependant, de très nombreux gènes impliqués dans la dépense énergétique (UCP2, récepteurs  $\beta_3$  adrénergiques) ainsi que l'homéostasie glucidolipidique (PPAR $\gamma$ , adiponectine) font l'objet d'un grand intérêt.

Si l'identification précise de tous les gènes responsables de l'obésité n'est pas encore d'actualité, les études, réalisées à travers le monde, retrouvent toutes la même partie du génome impliquée dans le surpoids. Toutefois, il faut garder à l'esprit que chaque gène pris individuellement a peu de retentissement sur le poids. Les gènes interagissent entre eux et avec l'environnement.

C'est souvent en présence de certains facteurs environnementaux que peut apparaître l'obésité. Ainsi, on peut dire que l'obésité commune est **multifactorielle**. Elle possède une composante génétique et environnementale. Enfin, l'obésité peut faire partie d'un ensemble de signes qui accompagnent certaines maladies rares et graves.

Les variations moléculaires qui touchent ces gènes ne sont pas ici des inactivations fonctionnelles, mais plutôt des polymorphismes dans des régions codantes ou des régions régulatrices qui peuvent conduire à des dysfonctionnements modérés. **L'accumulation de ces dysfonctionnements mineurs constitue une prédisposition à l'obésité.**

Même si l'existence d'une prédisposition génétique à l'obésité a été établie, il n'y a pas à l'heure actuelle d'éléments permettant de prédire qu'elle en est la **complexité**, c'est-à-dire de prédire le nombre de gènes impliqués, le nombre de variants de chaque gène, leurs effets respectifs et leurs interactions éventuelles [54].

Cette complexité rend difficile la tâche d'identification des facteurs de risque génétiques. Si des polymorphismes communs des gènes responsables des formes monogéniques de l'obésité (leptine, récepteur de la leptine, POMC, MC4R) ont des effets modestes sur la prise de poids et la variation du taux de leptine, les principaux déterminants polygéniques de l'obésité et de la prise alimentaire sont inconnus.

Deux approches sont utilisées pour l'identification de ces facteurs. La première se focalise sur des "gènes candidats", c'est-à-dire des gènes ayant un rôle probable dans l'obésité sur la base de leur rôle biologique connu ou présumé.

La seconde approche utilise le criblage du génome entier (par des marqueurs microsatellites très polymorphes) afin de détecter des régions chromosomiques (loci) liées à l'obésité dans des collections de familles. Cette stratégie "cartographie" les gènes selon leur localisation chromosomique, puis on cherche à les identifier par clonage positionnel. Les principaux loci de susceptibilité à l'obésité ont été notamment identifiés dans les régions chromosomiques 2p21 (Mexicain-Américains, Français, Africains-Américains) 10p12 (Français, Allemands, Caucasiens-Américains, Africains-Américains), 4p15-p14, 7q32.3 10q et 20q 13 (Caucasiens-Américains), 11q21-22 (Indiens Pimas et Nigériens), Xq24 (Finlandais).

A ce jour, cette approche a permis l'identification des gènes GAD2 (chromosome 10p12) (20) et SLC6A14 (Xq24) comme gènes de susceptibilité à l'obésité commune, et dont les variants génétiques (SNPs) pourraient moduler le comportement alimentaire via les voies du GABA et de la sérotonine.

### 2.3.1.1. Voie du GABA

La récente identification de variations du gène GAD2, modulant la prise alimentaire étant un risque élevé pour l'obésité sévère, souligne le **rôle important de la voie du GABA dans la prise alimentaire**.

Le gène GAD2 est responsable de la synthèse d'une enzyme : la glutamate décarboxylase (appelée aussi GAD65).

Elle catalyse la production d'un neurotransmetteur, l'acide gamma-aminobutyrique ou GABA, à partir du L-glutamate au niveau de la cellule  $\beta$  pancréatique et du cerveau. Le noyau arqué de l'hypothalamus joue un rôle central dans la régulation de la balance énergétique de la leptine par la modulation de neurones à neuropeptide Y et des neurones à proopiomélanocortine (POMC). Les neurones NPY contiennent du GABA, suggérant que ce neurotransmetteur interagit avec le neuropeptide Y pour stimuler l'appétit. De plus, l'hormone gastrique PYY 3-36 qui diminue la prise alimentaire chez l'homme de poids normal ou obèse, agit en inhibant les neurones à neuropeptide Y et en désinhibant les neurones répondant à la leptine par un mécanisme qui fait intervenir le GABA. Ainsi, le GABA est au centre d'un réseau intestinal et neuronal complexe qui assure le maintien d'un poids corporel "idéal" en maintenant un équilibre entre les effets des peptides orexigènes favorisant l'appétit et la prise de poids (NPY, ghréline) et ceux des peptides anorexigènes (PYY, POMC) ayant un effet opposé.

Le gène GAD2, localisé dans une région de liaison génétique à l'obésité, au locus **10p12**, a été récemment identifié comme gène candidat de l'obésité. Un SNP à risque pour l'obésité sévère ( $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ), associé à une augmentation d'un facteur 6 de l'activité du promoteur de GAD2, a été notamment identifié. Les sujets présentant une obésité sévère et porteurs de deux copies de l'allèle G à risque du SNP 243A>G, présentent de plus grandes difficultés à réguler la prise alimentaire, évaluée par un questionnaire standardisé du comportement alimentaire.

En plus d'un rôle évident au niveau du système nerveux central, une contribution périphérique du gène GAD2 à l'obésité est suggérée. En effet, GAD2 est également présent dans les cellules du pancréas qui fabriquent l'insuline et le glucagon. D'ailleurs, une forme de diabète du jeune sujet (diabète de type 1), liée à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices, est caractérisée par la forte présence dans le sang d'anticorps anti-GAD65, suggérant un rôle pour cette enzyme dans la production de l'insuline. L'étude des polymorphismes génétiques de GAD2 dans des populations obèses et de poids normal a montré qu'ils contribuaient à moduler la sécrétion d'insuline, en diminuant le pic précoce d'insuline après le repas. Comme l'insuline est un puissant facteur anorexigène, il est suggéré que la perturbation de la sécrétion d'insuline (mais aussi de glucagon) induite par la surproduction de GABA, pourrait aussi influencer sur le développement de l'obésité massive.

**Pour conclure, si GAD2 est un gène candidat prometteur de l'obésité, des travaux à venir en génétique et physiologie permettront d'établir si celui-ci influence le poids corporel et comment [28].**

### 2.3.1.2. Voie de la sérotonine

Une étude récente dans une population finlandaise a identifié, par une approche de clonage positionnel, le gène **SLC6A14** (locus Xq24) comme gène de susceptibilité à l'obésité.

Ce gène code pour un transporteur membranaire d'acide aminé qui aurait un rôle sur la prise alimentaire en régulant la disponibilité du tryptophane pour la synthèse de sérotonine. L'association du SNP22510 C>G avec l'obésité a été répliquée dans une population française. L'allèle G à risque de ce SNP serait associé à une perception altérée de la faim et la satiété, et à une masse corporelle plus élevée chez les sujets féminins (enfants et adultes) présentant une obésité modérée (IMC compris entre 30 et 40 kg/m<sup>2</sup>). La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans un large spectre comportemental (sommeil, humeur, prise alimentaire, etc.) via la voie de signalisation des récepteurs de la sérotonine. Des molécules telles que les dexfen-fluramine et sibutramine sont connues comme activateurs de la signalisation des récepteurs de sérotonine et inhibiteurs de la prise alimentaire.

D'autres gènes de la voie de la sérotonine ont été associés à l'obésité. La mutation Cys23Ser du gène du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> a été associée à la perte de poids chez les jeunes filles. L'allèle A du polymorphisme-1438G/A du gène 5-HT<sub>2A</sub> est associé à une prise énergétique et une consommation d'alcool plus faibles, chez des sujets français en surpoids.

**Des études épidémiogénétiques à grande échelle, dans des populations obèses de diverses origines, mais également des populations générales, seront nécessaires afin de confirmer et préciser le rôle des gènes des voies du GABA et de la sérotonine dans la prise alimentaire [28].**

## 2.3.2. Notion d'épigénétique

### 2.3.2.1. La responsabilité de l'épigénétique

Ni l'augmentation de la prise alimentaire, ni la diminution de la dépense énergétique, ni la responsabilité d'une susceptibilité génétique dans le développement de l'obésité ne suffisent à elles seules à expliquer le phénomène d'« anticipation » observé.

Cette apparition de plus en plus précoce et de plus grande sévérité ferait appel à un support **épigénétique** rendant possible la transmission de caractères acquis à la descendance

Sous le terme d'**épigénétique**, on trouve l'ensemble des modifications réversibles et héréditaires de l'expression génique qui ne s'accompagnent d'aucune mutation de la séquence en acide nucléique. L'ADN aussi bien que l'ARN ou les protéines peuvent être la cible de modifications épigénétiques transmissibles par mitose ou méiose, voire même d'une cellule à une autre au sein d'un organisme. Ces phénomènes échappent le plus souvent aux lois de la génétique formelle et se prêtent difficilement à l'analyse expérimentale

Ce phénomène d'« anticipation » est bien connu en génétique et est dû à l'amplification de génération en génération de séquences anormalement longues de triplets répétés.

Ainsi, la situation actuelle serait la résultante de **modifications apparues il y a plusieurs générations et qui s'amplifient au fil du temps.**

Il ne s'agirait donc pas uniquement d'un effet direct touchant les individus atteints eux-mêmes d'obésité, mais également d'un effet progressif transgénérationnel [18].

### 2.3.2.2. Des gènes mis au silence

La diversification de l'expression du matériel génétique dépend de modifications épigénétiques comme la **méthylation de l'ADN**.

En effet, la méthylation d'une séquence déclenche un processus de mise sous silence d'un gène. Elle agit sur l'expression des gènes en régulant leur transcription.

### 2.3.2.3. Des gènes qui s'adaptent aux changements de l'environnement

L'empreinte parentale ainsi que la contribution de protéines de choc thermique permettraient une adaptation rapide à des changements de l'environnement.

Ainsi, ces types d'adaptation permettraient d'augmenter la survie de l'individu mais aussi de sa descendance [18].

### 2.3.2.4. Une hypothétique adaptation de l'espèce

Si on considère que le développement de l'obésité est dû en partie aux modifications récentes de l'activité physique et de l'environnement alimentaire, on peut s'interroger sur des processus incluant des phénomènes d'empreintes qui permettraient une adaptation de l'espèce à ce nouvel environnement [18]...

### 2.3.3. Des gènes « économes »

Des modifications des **gènes dits économes ou d'épargne** peuvent contribuer à la susceptibilité de l'obésité, en changeant l'efficacité de la mise en réserve d'énergie dans les adipocytes.

Il est admis que les individus qui survivent à des famines sont mieux dotés en allèles économes de gènes participant à la mise en réserve d'énergie. Ces allèles permettent de se contenter de très peu d'aliments pour survivre.

En revanche, si ces mêmes individus se retrouvent en situation de surabondance alimentaire, ils ne peuvent pas s'adapter et développent une obésité.

Prenons le cas des indiens Pima vivant en Arizona et sur l'île Nauru. Dans un contexte de réduction importante de l'activité physique et d'une alimentation de type occidental riche en glucides simples et pauvres en fibres et riche en graisses, les indiens Pima ont les prévalences les plus fortes au monde de surcharge pondérale et d'obésité (75%).

Des études ont permis de comparer le poids respectif de l'environnement et du fond génétique entre les indiens Pima vivant en Arizona et les indiens Pima vivant encore dans le Pacifique ouest et soumis à une alimentation et une vie de type traditionnel. Ces études ont montré que bien qu'ayant une prédisposition génétique à prendre du poids, ces derniers ont un poids et une cholestérolémie totale plus faibles que leurs cousins d'Arizona et une prévalence du surpoids et de l'obésité beaucoup plus basses. Il s'agit bien, d'après les études, d'affections polygéniques [25].

Ces gènes protecteurs en période de famine sont devenus des gènes de prédisposition à la susceptibilité de l'obésité du fait du régime alimentaire riche en sucre, en gras et de la sédentarité.

**Les mutations du récepteur à la mélanocortine 4 décrites précédemment, en font un bon candidat pour appartenir à la catégorie des gènes économes.**

Le gène PPAR $\gamma$  est impliqué dans la différenciation adipocytaire et dans l'adipocyte mature. Son activation entraîne la mise en réserve des triglycérides.

Le remplacement d'une proline par une alanine en position 12, diminue l'activité de la protéine et semble avoir un effet protecteur contre le DNID, à condition que l'apport en acides gras polyinsaturés soit plus important qu'en acides gras insaturés.

Dans le cas opposé, l'IMC des sujets porteurs de l'allèle alanine en 12 est plus élevé que celui des homozygotes proline.

### 3. LA PLACE DE L'ENVIRONNEMENT

Les causes externes pouvant mener à l'obésité sont nombreuses et les personnes qui ont des prédispositions héréditaires y sont particulièrement sensibles. Ces causes comprennent l'**alimentation, l'inactivité physique, le statut social et économique** et **les stimuli externes**. Généralement, on considère que la combinaison de plusieurs facteurs est liée à la plupart des cas d'obésité.

#### 3.1. La « malbouffe »

Les facteurs alimentaires interviennent à trois niveaux :

- ✚ L'**excès d'apport** (le quantitatif) : il est certain que le nombre moyen de calories ingérées chaque jour est à apprécier selon l'activité du sujet. Le sédentaire n'a pas les mêmes besoins que le travailleur de force, on le comprend aisément. Un apport calorique excessif par rapport aux besoins entraîne donc à la longue une prise de poids significative.
- ✚ Le **déséquilibre dans les apports** (le qualitatif) : sans entrer dans le détail, on sait que les graisses (lipides) jouent un rôle majeur dans l'apparition d'un déséquilibre. La consommation excessive de glucides dits rapides (boissons sucrées, chocolat etc.) est également néfaste. En effet, ces sucres seront stockés sous forme de graisse s'ils ne sont pas immédiatement dépensés.
- ✚ Les **troubles du comportement et de la prise alimentaire**: ce sont la déstructuration des rythmes des repas, qui caractérise les modes de vie actuels aux USA et en Europe, et de manière générale une mauvaise hygiène de vie, incompatible avec une alimentation régulière. Il existe également des possibilités d'altération des centres nerveux régulant l'appétit, mais ceci n'intervient que dans un nombre très restreint de cas.

La malbouffe se traduit par une alimentation trop riche avec une nourriture à haute teneur en graisses.

Trop de viandes et de graisses animales, pas assez de céréales et de légumes secs. Des repas dans l'ensemble trop salés. Le grignotage devant la télévision en hausse, les repas traditionnels d'autrefois en baisse...

Cependant, les populations occidentales ont tendance à consommer moins de calories et moins de graisses qu'en 1960 alors qu'elles grossissent régulièrement. Cela s'explique par un changement du style de vie qui devient de plus en plus sédentaire...

## 3.2. L'inactivité physique

L'OMS souligne le lien entre une activité physique régulière et la diminution du risque de gain de poids et d'obésité. A l'inverse, un style de vie sédentaire augmente les risques de prise de poids.

Dans un grand nombre d'études transversales, une association négative a été retrouvée entre le niveau habituel d'activité physique (ou la capacité physique) et des indicateurs d'obésité.

Les études prospectives, moins nombreuses, permettent de conclure que l'activité physique peut atténuer le gain de poids au cours du temps, sans toutefois être à l'origine d'une perte de poids au niveau des populations que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. De plus, l'activité physique régulière induit une diminution de la masse grasse et réduit, chez l'enfant obèse, les anomalies métaboliques.

De façon générale, on constate un paradoxe apparent entre l'augmentation constante des cas d'obésité au cours des dernières années et la tendance à la diminution de l'apport énergétique total ainsi que des apports lipidiques pour la même période dans de nombreux pays industrialisés.

Ce phénomène s'expliquerait par **une diminution du niveau d'activité physique** dans les populations concernées, donc d'une augmentation de la sédentarité. Ce qui est effectivement le cas puisque la dépense d'énergie liée à l'activité physique a diminué dans les sociétés industrialisées du fait de conditions de vie plus confortables (transports motorisés, ascenseurs, chauffage central, climatisation) et de loisirs sédentaires (télévision, jeux vidéo, ordinateur).

**Il existe un réel déséquilibre entre l'alimentation ingurgitée et celle dépensée.**

L'exercice physique est un aspect important du traitement de l'obésité. Un programme régulier d'exercices physiques présente de multiples avantages. En plus d'améliorer la condition physique générale, l'activité physique permet de prévenir de nombreuses maladies, comme les maladies cardiovasculaires. Elle augmente la dépense énergétique et favorise la perte de la masse adipeuse au profit de la masse musculaire. Elle contribue aussi à diminuer l'effet de la perte de poids sur le métabolisme basal. On considère qu'un programme de 30 minutes d'exercices modérés par jour est bénéfique dans tous les cas d'obésité. Si l'activité physique est plus intense, la dépense d'énergie sera plus grande.

## 4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES DU TRAVAIL

**La génétique de l'obésité s'intéresse à l'étude des allèles des gènes impliqués dans le surpoids, et aussi à la réaction de l'organisme à une situation donnée.**

L'approche fonctionnelle étudiant l'influence de l'environnement sur l'expression des gènes est particulièrement intéressante. Les facteurs alimentaires, sociaux, psychologiques, hormonaux méritent d'être étudiés.

L'étude de l'expression des gènes est aujourd'hui possible grâce aux puces à ADN, qui permettent de réaliser une véritable photographie de l'expression des gènes à un instant donné, chez un individu donné (voire dans une partie du corps donné), en réponse à un environnement donné. La **puce à ADN** capte l'information sur les trente mille gènes simultanément.

L'analyse de cette expression permet le regroupement des gènes exprimés; elle permet aussi d'évaluer si ces groupes de gènes sont impliqués dans des familles de fonction. L'expression des gènes varie avec les conditions de l'environnement. Ainsi, grâce à ces puces ADN, il est possible d'évaluer la répercussion d'un régime sur l'expression des gènes, chez un individu. Mises en perspectives avec l'évolution clinique, ces études permettent de rechercher d'éventuelles modifications de l'expression des gènes associées à la perte de poids, ou en réponse à un programme d'activité physique. A l'avenir, ces techniques pourraient servir à prédire la réponse à un traitement et de mieux comprendre ses déterminants [8].

Comme nous l'avons étudié, l'obésité est une **maladie multifactorielle** dont certaines formes sont purement génétiques (maladies monogéniques pour lesquelles l'environnement a un rôle permissif) et dont les formes les plus nombreuses (> 90-95%) sont polygéniques. Les gènes de prédisposition à l'obésité y modulent les effets délétères de l'environnement obésogène.

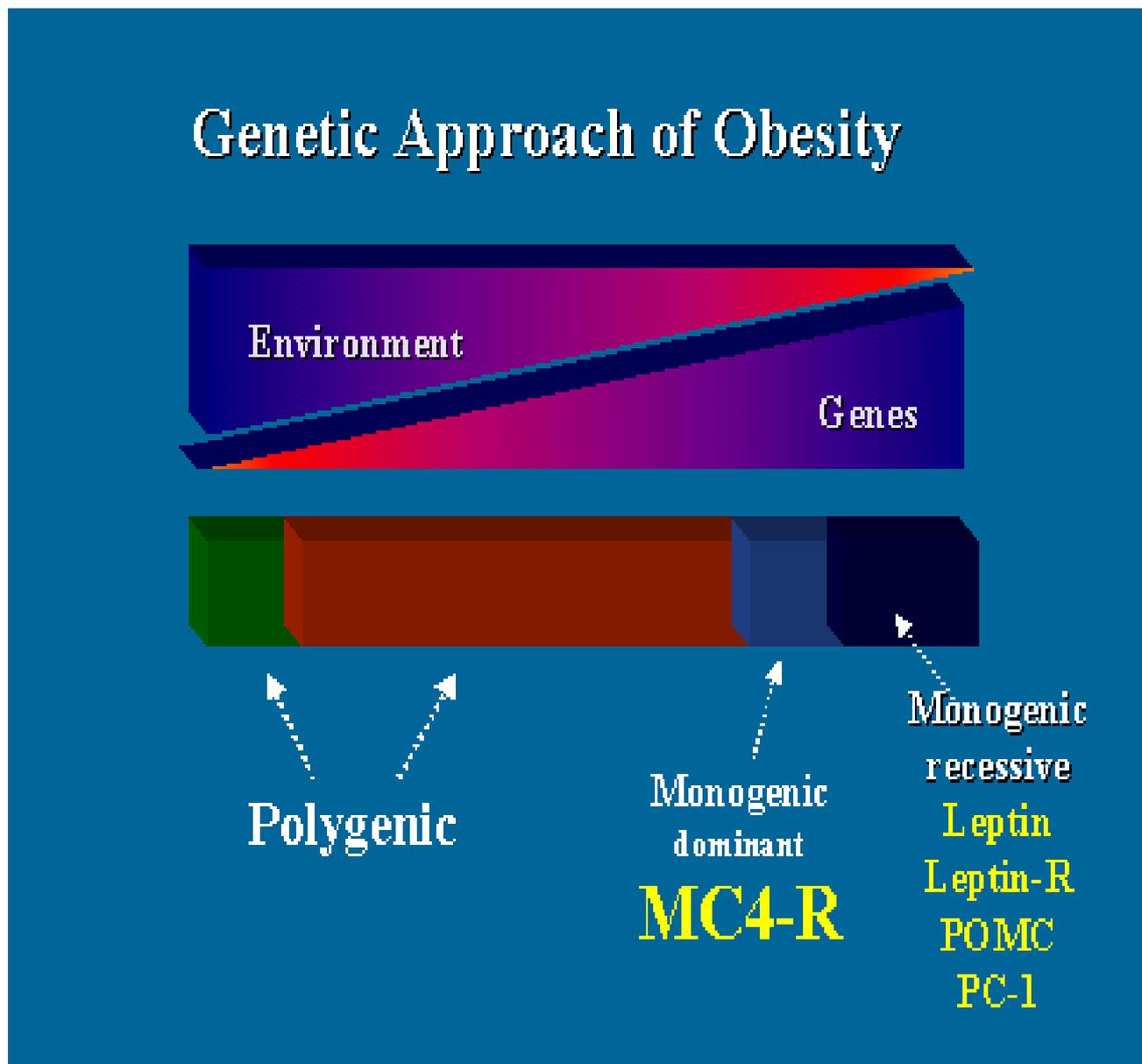


Figure 53 : Schéma de l'approche génétique de l'obésité (d'après [22]).

**Ainsi, l'obésité monogénique ne représente qu'à peine 5% des cas d'obésité.**

Dans les situations courantes d'obésité, de nombreux gènes sont impliqués (**91 gènes sont associés à l'obésité, 201 sont liés**). Ces gènes sont impliqués à différents niveaux : appétit, satiété, thermogénèse, métabolisme des lipides...

En fait, tous les gènes impliqués dans la **gestion de l'ATP** sont potentiellement responsables de l'obésité.

Mais il s'agit de gènes de susceptibilité, dont les variations alléliques plus ou moins combinées (interaction gène-gène) augmentent le risque de devenir obèse en abaissant les seuils d'intervention des facteurs environnementaux.

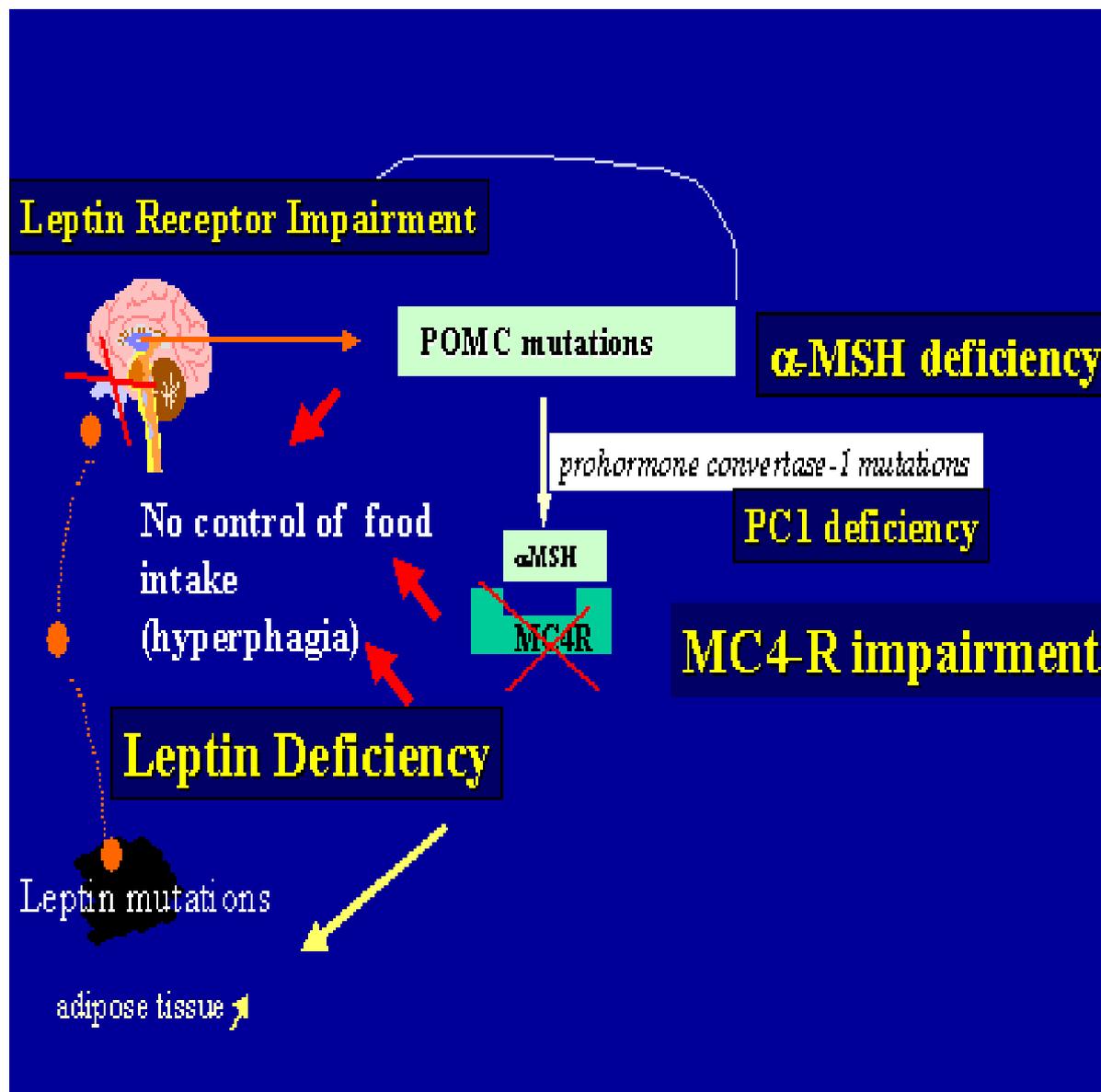


Figure 54 : Schéma montrant le rôle des 5 gènes d'obésité monogéniques identifiés à ce jour (extrait de [22]).

Ces gènes interviennent tous dans la voie de régulation de l'appétit et du poids qui part du tissu adipeux qui produit la leptine et conduit à l'hypothalamus où les mélanocortines issues du gène POMC délivrent leur signal anorexigène grâce au récepteur MC4R.

## Conclusion

*La génétique permet de mieux comprendre les causes et les mécanismes de l'obésité et du surpoids et, ainsi, d'essayer de développer des moyens de traitement.*

*L'étude de la génétique permet également, de façon assez paradoxale, de mettre en avant le rôle important que joue l'environnement dans ces maladies.*

*La génétique des obésités monogéniques a apporté une meilleure connaissance de la régulation de la prise alimentaire.*

*Ainsi, malgré les gènes, ou plutôt en fonction d'eux, on doit agir sur les facteurs environnementaux : alimentation, activités physiques (...) pour traiter l'obésité !*

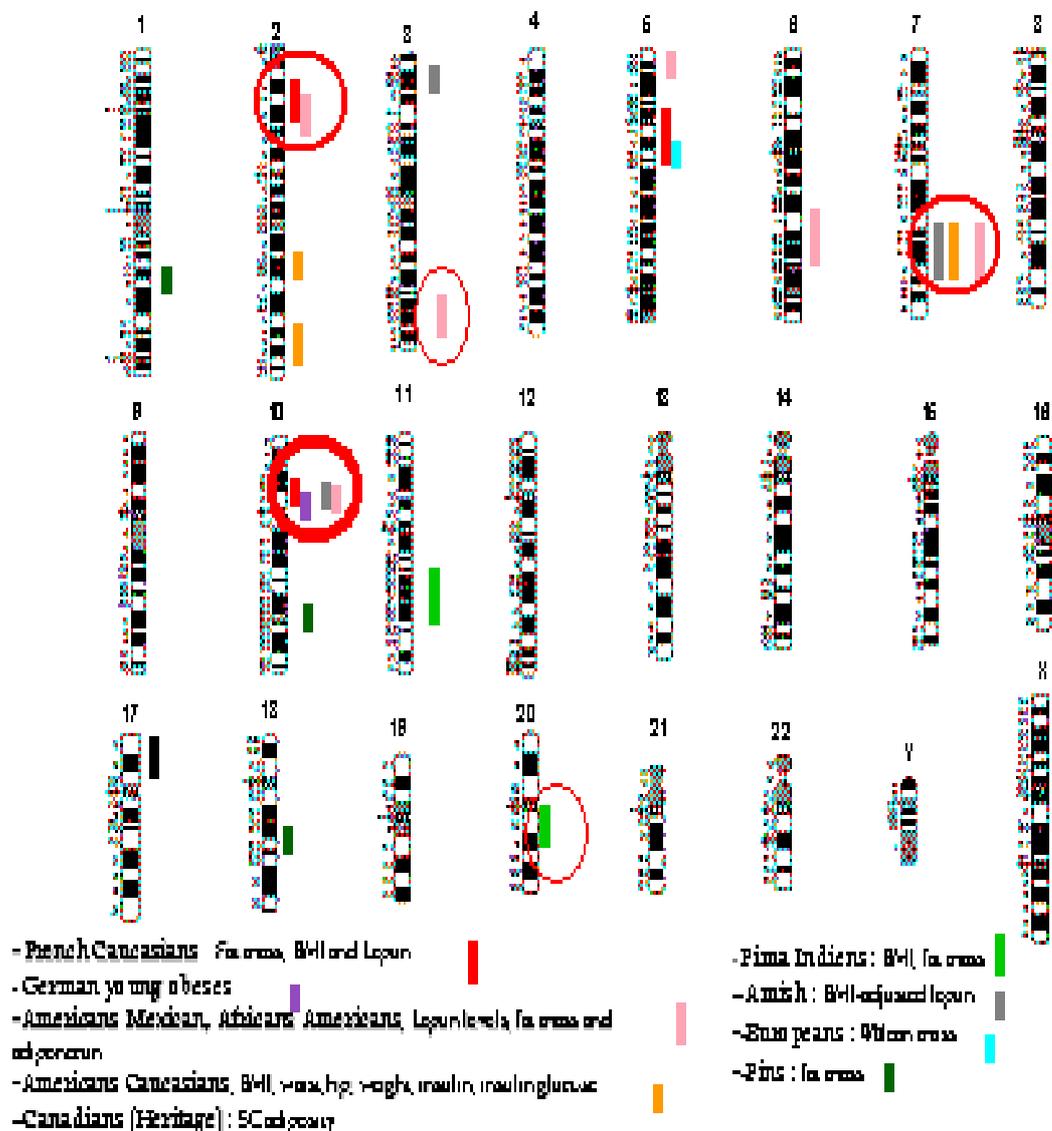
*Cette génétique de l'obésité ne permettra vraisemblablement pas de dépister individuellement tous les sujets à risque. En revanche, elle permettra peut-être, une meilleure évaluation des chances de succès ou des risques d'échec des traitements futurs, et ceci, en prenant en compte le terrain génétique de chacun et les interactions spécifiques de leurs gènes de susceptibilité et gènes modificateurs avec leur alimentation.*

## Annexe :

L'exploration du génome de familles obèses a localisé plusieurs régions chromosomiques liées à l'obésité sur les chromosomes 2, 3, 5, 6, 7, 10 et 20 [21]...

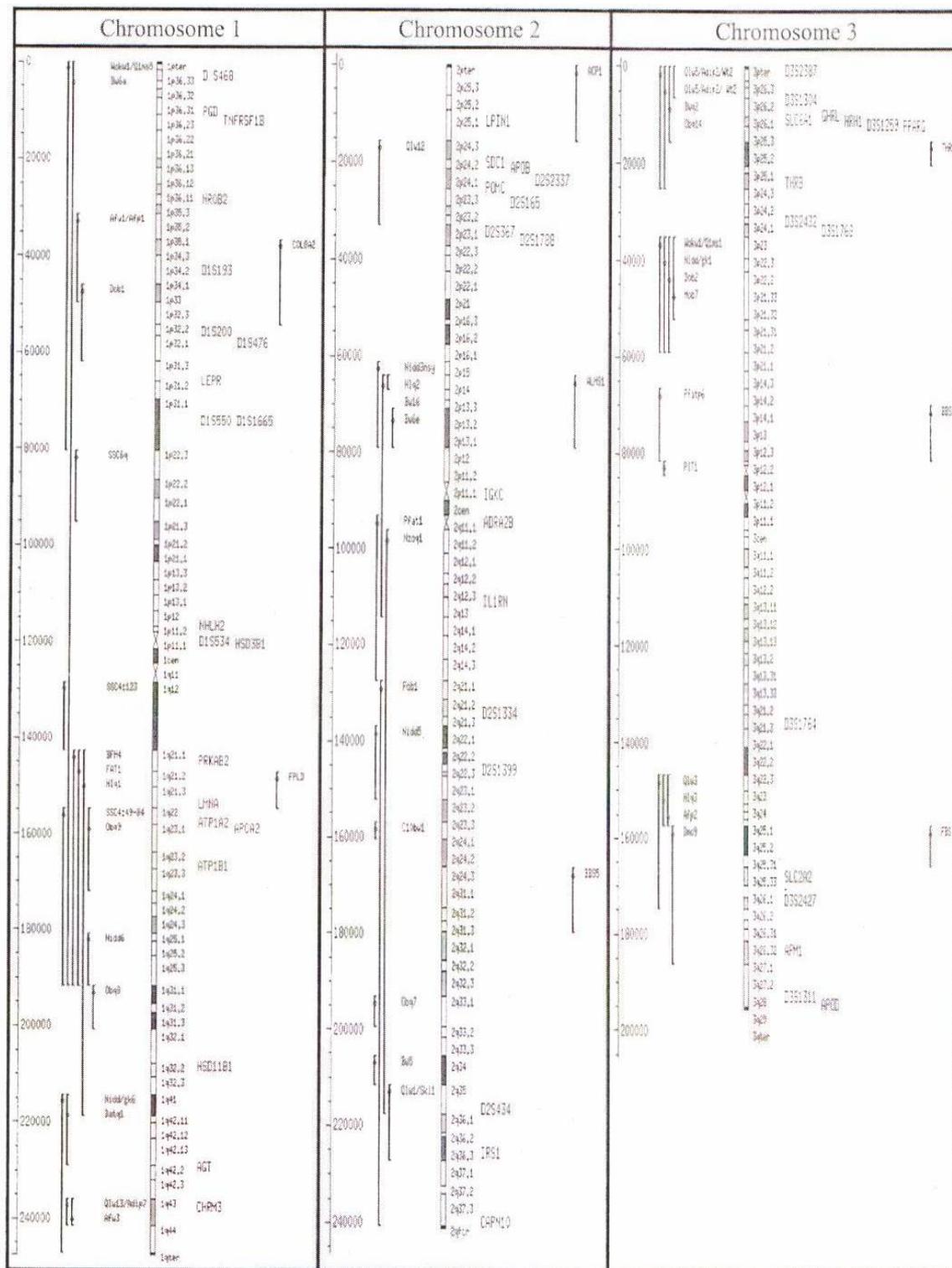
En annexe, est représentée la carte du génome avec les différentes mutations liées à l'obésité.

### Positive linkage in adult obesity

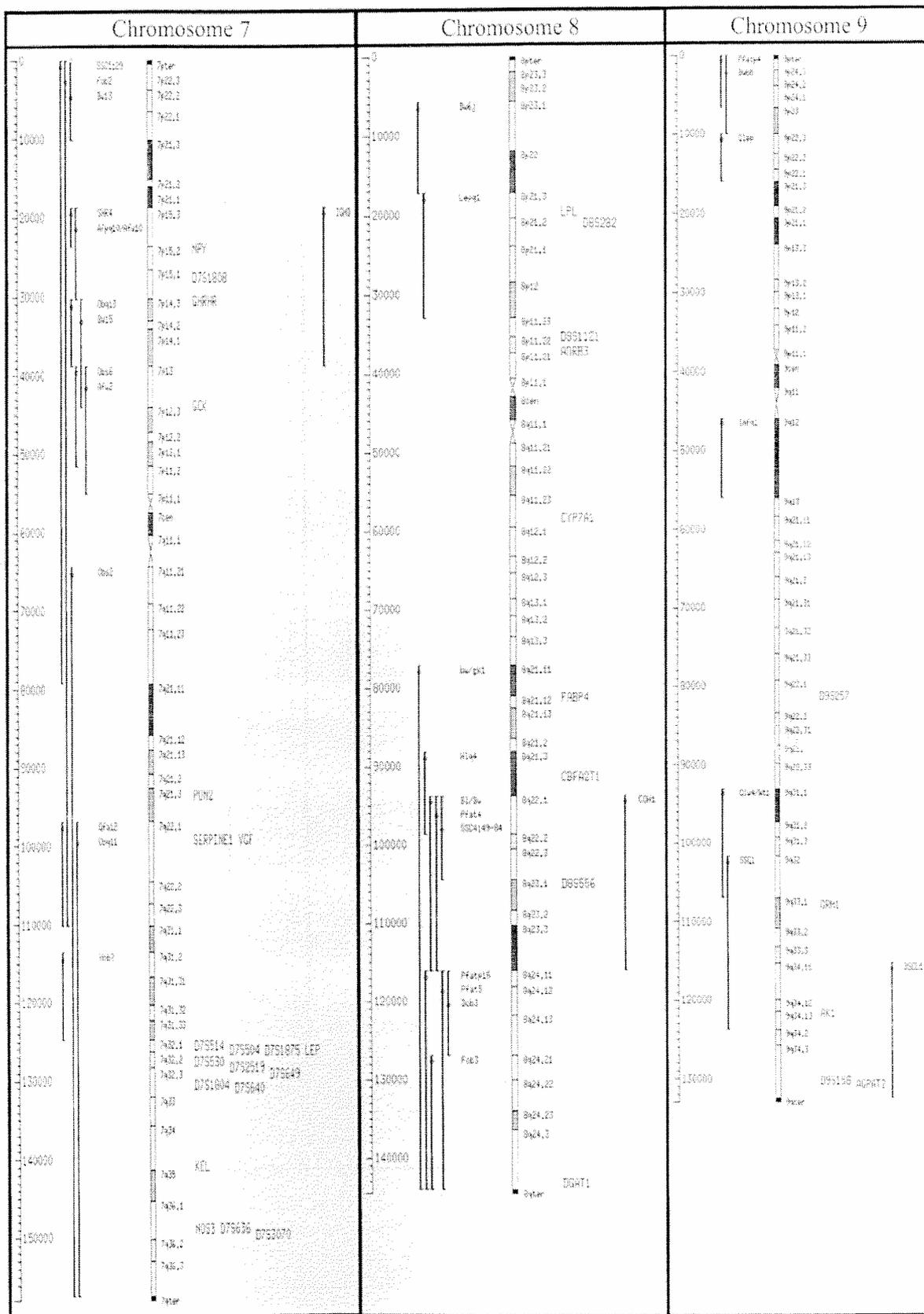


Extrait de [22]

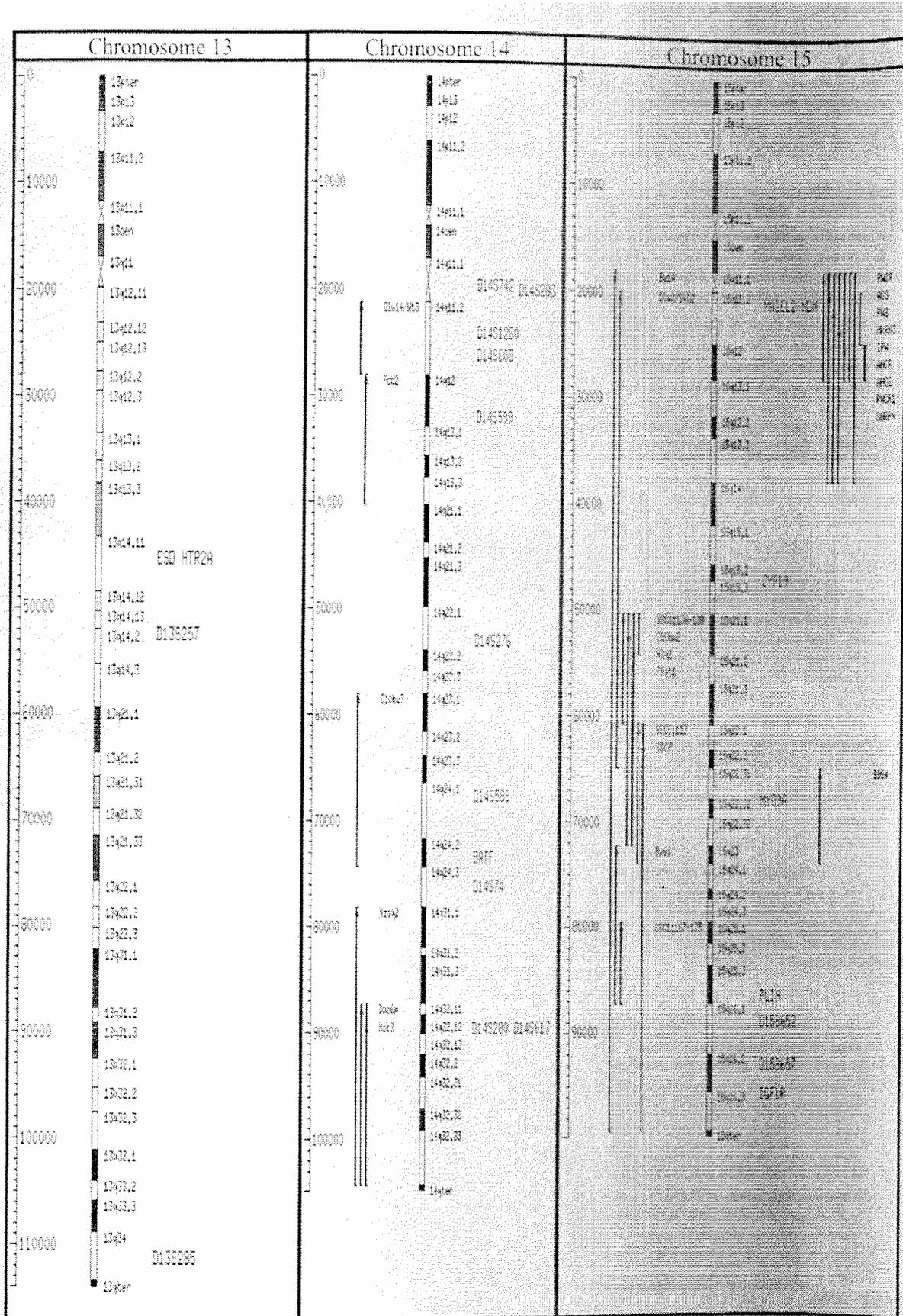
Les documents ci-joints sont extraits de la neuvième et dernière édition de la carte génétique de l'obésité humaine, publiée en 2003 par Chagnon *et al.*

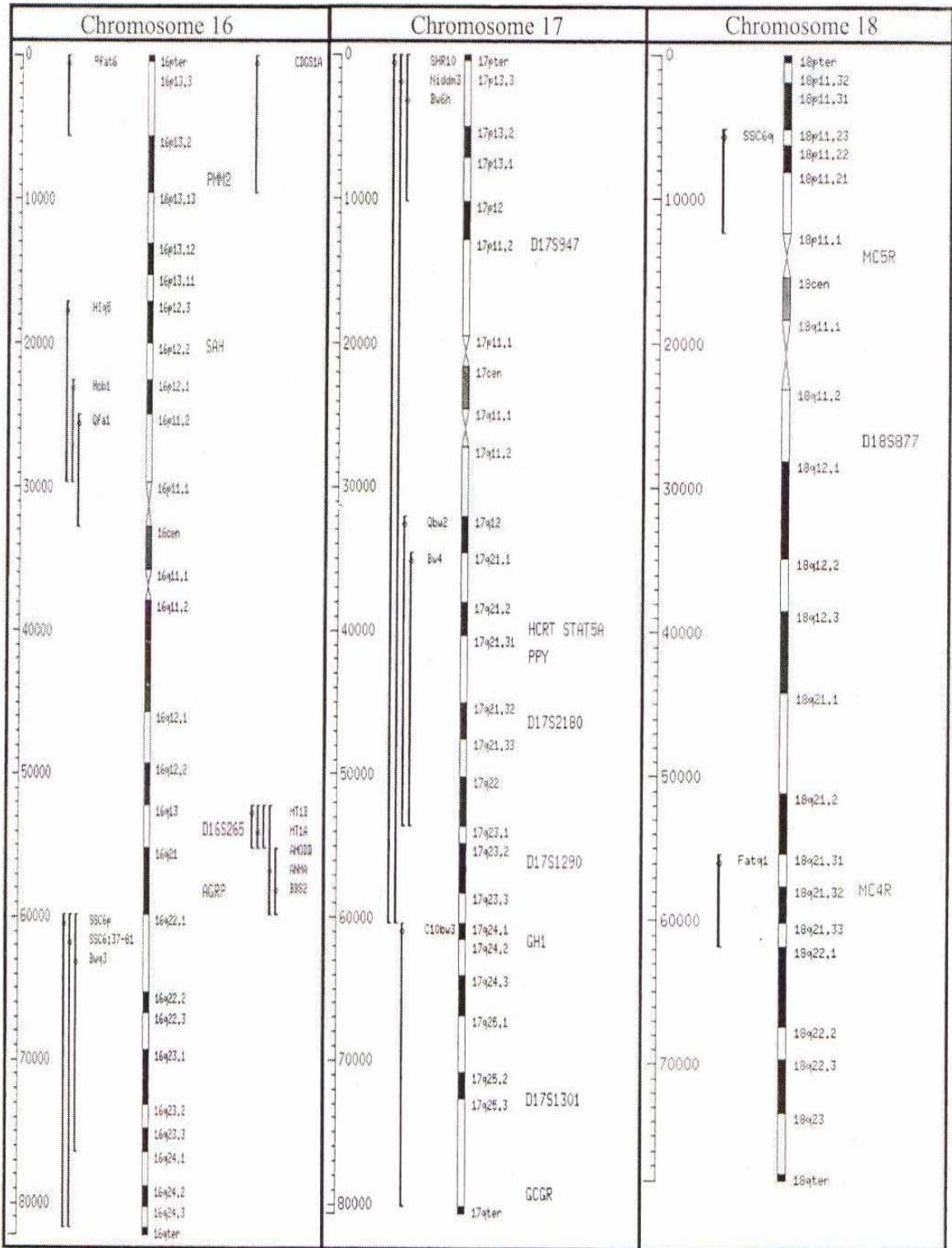


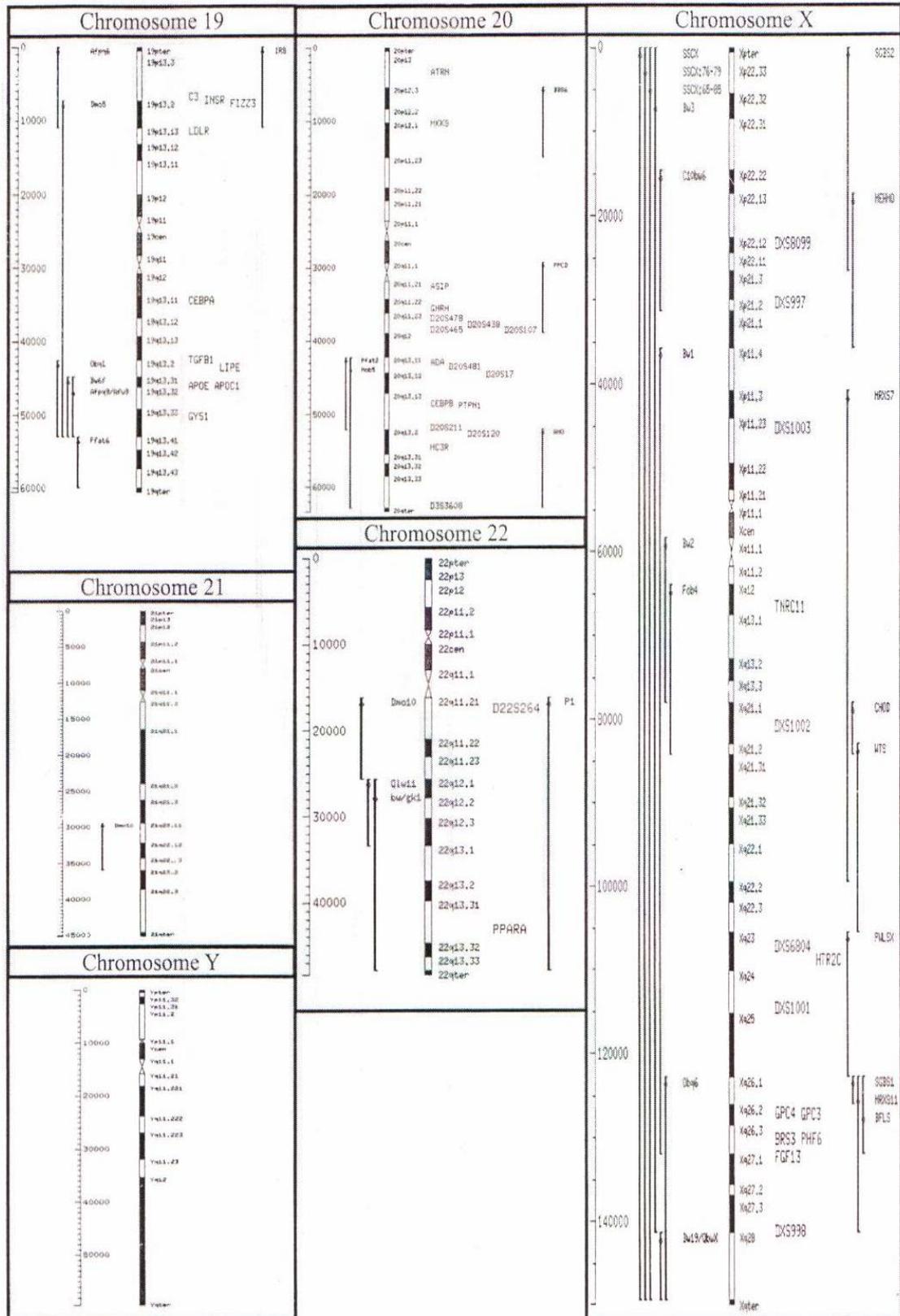












**Table 6.** Evidence for the presence of an association between markers of candidate genes with BMI, body fat, and other obesity-related phenotypes

Gene	Location	Cases (N)	Phenotype	p value	References
TNFRSF1B	1p36.3-p36.2	217	BMI, leptin	<0.05	(384)
NR0B2	1p36.1	217	Obesity (early-onset)	0.009	(385)
LEPR	1p31	20	%FAT	0.003	(386)
		308	FFM (in BMI $\geq$ 27 kg/m <sup>2</sup> )	0.03 to 0.05	(387)
		130	Obesity (extreme in children)	0.02 to 0.04	(388)
		502	BMI, FM	0.005 to 0.03	(389)
		267	BMI, abdominal sagittal diameter	0.04 to 0.05	(390)
		62	ATF, ASF	0.03 to 0.04	(391)
		118	BMI	0.01 to 0.04	(392)
		179	- $\Delta$ BW (overweight women)	0.006	(393)
		387	FM, BMI	0.003 to 0.03	
		220	BMI, FM, leptin (postmenopausal women)	0.0001 to 0.009	(394)
		335	>BW, >FM, >BMI (women)	0.01 to 0.05	(65)
		336	Overweight/obesity	0.009 to 0.01	(66)
HSD3B1	1p13.1	132	$\Delta$ SF( $\Sigma$ 6) (12 years)	0.04	(395)
LMNA	1q21.2-q21.3	48	Leptin, leptin: BMI ratio, lipodystrophy	<0.05	(396)
		306	BMI, WHR, leptin (Canadian Oji-Cree)	<0.05	(397)
		47	Familial partial lipodystrophy	<0.0001	(398)
		186	BW, BMI, WC, SF (subscapular)	0.002 to 0.02	(399)
ATPIA2	1q21-q23	122	%FAT, RQ	<0.05	(400)
		156	RQ (young adults)	0.0001	(401)
APOA2	1q21-q23	624	WC	0.03	(402)
AGT	1q42-q43	316	WHR	0.007	(403)
		94	FM (women $\geq$ 42 years old)	0.008 to 0.02	(404)
		135	+ $\Delta$ BW (3-year follow-up)	0.006	(98)
ACPI	2p25	75	BMI (children)	0.02	(405)
		265	BMI (NIDDM subjects)	0.002	(406)
APOB	2p24-p23	232	BMI	0.005	(407)
		181	BMI	0.05	(408)
		56	%FAT, fat (abdominal)	0.04	(409)
POMC	2p23.3	337	Leptin (Mexican Americans)	0.001	(410)
		75	Leptin (obese children)	<0.03	(411)
ADRA2B	2p13-q13	166	BMR (obese nondiabetics)	0.01	(412)
		126	$\Delta$ BW (5-year in nondiabetics)	0.04	(99)
IRS1	2q36	1748	BMI, $\Delta$ BMI (African Americans)	0.04 to 0.05	(413)
		156	Leptin (obese subjects)	0.03	(414)
CAPN10	2q37.3	148	ADRB3 activity (adipocytes; overweight)	0.004	(117)
GHRL	3p26-p25	192	Obesity (women)	<0.05	(415)
		65	BMI (tall obese children)	0.001	(67)
PPARG	3p25	820	Leptin (obese subjects)	0.001	(416)
		333	BMI (middle-aged)	0.03	(417)
		973	BMI (elderly)	0.02	
		752	$\Delta$ BMI (obese men)	0.002	(418)
		869	$\Delta$ BMI (lean men)	0.008	
		121	BMI	0.03	(419)
		141	BW, BMI, LBM, FM, WC, HC	0.002 to 0.05	(420)
		375	Obesity (severe with early onset)	<0.05	(421)
		921	BMI, WC, leptin (Mexican Americans)	0.02 to 0.03	(422)
		838	BMI, BW, WC, height	0.002 to 0.04	(423)
		70	+ $\Delta$ weight (regain after loss)	<0.01	(424)

Table 6 (continued)

Gene	Location	Cases (N)	Phenotype	p value	References
		619	BMI	0.04	(425)
		119	+Δweight (10-year)	0.009	(426)
		225	-Δweight (3-year lifestyle intervention)	0.04	(104)
		464	BMI, obesity	0.01 to 0.03	(68)
APOD	3q26.2-qter	114	BMI	0.006	(427)
APM1	3q27	413	BW, WC (Japanese)	0.03 to 0.004	(69)
		614	BW (whites)	0.03	
		371	BMI	0.02	(70)
CCKAR	4p15.2-p15.1	1296	%FAT, leptin	0.003 to 0.04	(428)
PPARGC1	4p15.1	467	BMI, FM, WC, HC (women)	0.005 to 0.03	(71)
FABP2	4q28-q31	395	Fat (abdominal)	0.008	(429)
		507	BMI, %FAT	0.01	(430)
UCP1	4q28-q31	123	Fat (high gainers over 12 years)	0.05	(431)
		163	-ΔBW, -ΔBMI	<0.05	(432)
		113	-ΔBW (Japanese women)	0.001	(433)
		526	BMI (overweight women)	0.02	(434)
		24	BW (recovery 4 months after overfeeding)	0.05	(93)
NPY5R	4q31-q32	74	Obesity (BMI 40 to 47 kg/m <sup>2</sup> ; Pima Indians)	<0.05	(435)
CART	5q13.1	612	WHR (men)	0.002	(436)
		528	BMI, obesity	0.008 to 0.04	(72)
GRL	5q31-q32	51	AVF (lean subjects)	0.003 < p < 0.007	(437)
		262	BMI, WHR, WC, leptin	0.001 to 0.039	(438)
		480	AVF	0.001	(439)
		12	+ΔBW (100 days of overfeeding)	0.01	(440)
		135	WHR (males)	0.01	(441)
ADRB2	5q31-q32	140	BMI, FM, fat cell volume	0.001 < p < 0.009	(442)
		508	BMI (Japanese)	0.001	(443)
		836	BW, BMI, WC, WHR, HC (French men)	<0.002	(444)
		574	BMI (Japanese)	0.009 to 0.003	(445)
		277	BMI (Japanese men)	0.004	(446)
		826	Obesity, BMI, WC, HC, WHR	0.05 to 0.01	(447)
		224	BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> (men)	0.01	(448)
		180	BMI	0.003 to 0.02	(449)
		284	Leptin	0.03	(450)
		236	Lipolysis	0.02	(451)
		494	+ΔBW (childhood to adulthood; males)	<0.01	(100)
		286	+ΔBW	0.04 to 0.05	(452)
		24	+ΔBW, >SF(Σ8), >leptin (overfeeding)	<0.03	(453)
		366	BMI (women)	<0.01	(73)
		63	BMI, FM	<0.05	(74)
TNFA	6p21.3	38	%FAT	0.02	(454)
		363	BMI	0.01	(455)
		1351	BMI	0.004	(456)
		110	Obesity (27 < BMI < 35 kg/m <sup>2</sup> )	0.02	(457)
		378	BMI, %FAT (women)	0.02	(458)
		1047	Obesity	0.04	(459)
		176	BMI	0.01	(460)
		136	WC (women)	0.04	(461)
HSPA1B	6p21.3	517	Obesity	0.0002	(462)
HTR1B	6q13	98	BMI (women with bulimia nervosa)	0.001	(463)
ESR1	6q25.1	216	Obesity (android type)	0.0002	(464)

Table 6 (continued)

Gene	Location	Cases (N)	Phenotype	p value	References	
GCK	7p15.3-p15.1	58	BW (at birth; males)	0.002	(465)	
NPY	7p15.1	369	BW (at birth)	0.03	(466)	
		595	BMI, WHR	0.03 to 0.04	(467)	
PON2	7q21.3	100	BW (at birth: Trinidadian neonates/South Asian)	<0.05	(468)	
SERPINE1	7q21.3-q22	505	Obesity	0.002 to 0.006	(75)	
LEP	7q31.3	168	-ΔBW	0.006 < p < 0.007	(469)	
		84	BW	0.05	(470)	
		395	Leptin	0.02	(471)	
		117	Leptin	0.04	(472)	
			Leptin (response to diet)			
		103	BMI, BW	0.005	(473)	
		211	Obesity (women)	<0.05	(474)	
		233	Leptin (obese women)	0.02 to 0.04	(475)	
			Leptin (secretion)	<0.05	(95)	
			BMI (leanness)	0.05	(476)	
LPL	8p22	236	BMI (leanness)	0.05	(476)	
		249	ΔBMI-FM-%FAT (training; white women)	0.01 to 0.03	(477)	
ADRB3	8p12-p11.2	587	BMI (women)	<0.02	(478)	
		128	+ΔBW (25 years)	0.01	(479)	
		185	+ΔBW (20 years), weight (current)	0.007 < p < 0.03	(480)	
		335	WHR (women)	0.02	(481)	
		350	BMI	0.009	(482)	
		49	BMI	0.03	(483)	
		295	BMI	<0.05	(484)	
		254	Obesity (early onset)	0.002	(485)	
		131	FM, AVF	<0.01	(486)	
		398	AVF/ASF, BMI	0.02 < p < 0.03	(487)	
		83	BMI (CAD patients)	<0.05	(488)	
		53	Obesity	<0.05	(489)	
		586	BMI, HC (women)	<0.03	(490)	
		56	BMI, FM, WC	<0.05	(491)	
		261	BMI	<0.05	(492)	
		211	Obesity (moderate)	0.02	(493)	
		179	ΔBMI (during pregnancy)	0.006 to 0.02	(494)	
		76	FM (Thai males)	<0.05	(495)	
		553	Obesity (Japanese children)	0.02	(496)	
		213	ATF, ASF	0.02 to 0.03	(448)	
802	BMI	0.02	(497)			
476	BMI (men)	0.05	(478)			
1675	Obesity, BMI, %fat	<0.05	(498)			
979	WHR (men >53 years old)	<0.05	(499)			
457	Overweight (20-year follow-up)	<0.05				
154	Obesity (sedentary state)	0.05	(76)			
313	Obesity (20 to 35 years old)	<0.05	(77)			
47	+ΔBW (dietary intervention: obese children)	<0.05	(103)			
CYP7A1	8q11-q12	1102	BMI	<0.05	(78)	
CBFA2T1	8q22	281	%FAT, BMI, WC, HC	0.0002 < p < 0.02	(500)	
SH3D5	10q23.3-q24.1	770	Obesity	<0.05	(501)	
ADRA2A	10q24-q26	72	TER (women)	0.002	(502)	
		476	ATF, ASF	0.01 to 0.003	(448)	
		213	TER (blacks)	0.04	(88)	
ADRB1	10q24-q26	931	BW, BMI	<0.05	(79)	

The Human Obesity Gene Map: The 2002 Update, Chagnon et al.

Table 6 (continued)

Gene	Location	Cases (N)	Phenotype	p value	References
		214	BW, BMI, FM	<0.05	
SUR1	11p15.1	232	Obesity (morbid)	0.02	(503)
IGF2	11p15.5	1474	BMI	0.02	(504)
		427	FM	<0.05	(89)
		2734	BW	0.001	(80)
INS	11p15.5	758	BW (at birth)	0.009	(505)
		52	WHR (obese women)	0.005	(506)
		1152	BMI	<0.0002	(507)
		238	Obesity (childhood; paternal transmission)	<0.05	(508)
		2734	BW	0.0014	(80)
TH	11q15.5	2734	BW	0.01	(80)
UCP2	11q13	82	24-h SMR	0.007 < p < 0.04	(509)
		790	BMI (>45 years old)	0.04	
		220	BMI (South Indian women)	0.02	(510)
		143	BMI (South Indian parents; NIDDM probands)	<0.001	
		60	24-h EE, 24-h SPA, sleeping SPA, 24-h NPRQ, 24-h FATOX	0.005 to 0.05	(511)
		105	BW, BMI, %overweight, %FAT, FM, SF( $\Sigma$ 4)	0.001 to 0.05	(512)
		813	Obesity (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	0.002	(513)
		41	+ $\Delta$ BW, + $\Delta$ FM (peritoneal dialysis patients)	<0.05	(514)
		791	BMI	0.03	(515)
		596	Obesity	0.007	
		949	Obesity	0.006	(516)
UCP3	11q13	120	BMI, RQ, NPRQ, FATOX/LBM (African American)	0.008 to 0.04	(517)
		382	BMI (current, max.), BW (diet therapy; very obese)	0.02 to 0.04	(518)
		401	BMI (morbidly obese subjects)	0.0037	(519)
		734	BMI, FM, %FAT, SF( $\Sigma$ 6), leptin	<0.0005	(520)
		116	WHR (South Indian women)	0.03	(521)
		220	WHR (South Indian women)	0.04	
		208	WHR (European women)	0.04	
		419	BMI	0.004	(522)
		64	%FAT (women)	0.03	(523)
		24	RMR	<0.01	(93)
		393	$\Delta$ SF( $\Sigma$ 8) (training)	<0.01	(101)
		73	REE (black women)	0.01	(94)
APOA4	11q23	375	BMI, WHR (young men; no family history of MI)	0.004	(524)
		613	BMI, %FAT	0.004 to 0.02	(525)
DRD2	11q22.2-q22.3	392	BW	0.002	(526)
		383	SF (iliac, triceps)	0.002 to 0.04	(527)
		176	Obesity (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	0.002 to 0.003	(528)
		320	24-h EE	0.03	(529)
			SMR	0.04	
		990	Obesity	0.03	(81)
GNB3	12p13	197	BMI (hypertensives)	0.02	(530)
		1950	BW, BMI (males; white, Chinese, African)	0.001 to 0.05	(531)
		213	BMI, WC, HC, SF (Nunavut Inuit)	<0.05	(532)
		230	BMI (primiparous women)	0.01	(533)
		181	BW (at birth; mothers' genotype)	0.02	(534)
		20	Lipolysis (in vitro)	0.01	(96)
		130	BMI	<0.001	(82)

Table 6 (continued)

Gene	Location	Cases (N)	Phenotype	p value	References
IGF1	12q22-q23	250	$\Delta$ FM, $\Delta$ %FAT (training)	0.006 to 0.01	(102)
		114	Lipolysis (subcutaneous; adrenoceptor-mediated)	0.004 to 0.02	(97)
		502	FM, %FAT, FFM $\Delta$ FFM (training)	<0.05 0.005	(535)
CD36L1	12q24.1-q24.3	288	BMI (lean women)	0.004 to 0.03	(536)
HTR2A	13q14-q21	276	Dietary energy, carbohydrate/alcohol intake (obese)	0.03 to 0.05	(537)
		264	BMI, WHR, abdominal sagittal diameter	0.02 to 0.04	(83)
SAH	16p13.11	4059	BMI	0.007	(84)
AGRP	16q22	183	BMI, FM, %FAT (white parents)	0.003 to 0.02	(85)
GCCR	17q25	950	WC, WHR, sagittal abdominal diameter	0.001 to 0.04	(92)
MC5R	18p11.2	156	BMI (females)	0.003	(538)
MC4R	18q22	156	FM, %FAT, FFM (females)	0.002 < p < 0.004	(538)
		268	WHR, BMI	0.02 to 0.05	(539)
FIZZ3	19p13.3	411	BMI, obesity	0.01 to 0.04	(86)
INSR	19p13.3-p.13.2	75	Obesity (BMI >26 kg/m <sup>2</sup> ; hypertensives)	0.05	(540)
LDLR	19p13.3	84	BMI (hypertensives)	0.004	(541)
		112	BMI (hypertensives)	0.04	(542)
		83	BMI (normotensives)	0.008	(543)
		270	Obesity (BMI $\geq$ 26 kg/m <sup>2</sup> )	0.02	(544)
		131	BMI, SF (triceps, subscapular), arm fat index	0.001 to 0.02	(545)
LIPE	19q13.1-q13.2	380	Obesity	0.002	(546)
		117	WHR, lipolysis	0.02 to 0.001	(547)
		110	BMI (women)	0.012	(548)
		257	%FAT, SF( $\Sigma$ 8) (white women)	0.005 to 0.01	(90)
		181	BMI, FM, %FAT, SF( $\Sigma$ 8) (black women)	0.0009 to 0.01	
APOE	19q13.2	64	Leptin	0.02	(523)
		164	WC (women with a family history of diabetes)	<0.05	(549)
GYS1	19q13.3	130	Obesity	0.03	(550)
ADA	20q12-q13.11	273	BMI (NIDDM subjects)	0.0004 to 0.01	(551)
MC3R	20q13.2-q13.3	314	FM, %FAT (normal weight)	<0.0005	(91)
		168	FM, %FAT, BMI, RQ (overweight)	0.0001 to 0.009	
PPARA	22q12-q13.1	154	BMI (type 2 diabetics)	0.02	(552)
TNRC11	Xq13	68	Obesity	0.001	(87)
HTR2C	Xq24	589	BMI (>28 kg/m <sup>2</sup> )	0.009 to 0.02	(553)
		117	+ $\Delta$ BW (antipsychotic-induced)	0.0003	(105)
		148	- $\Delta$ BW (teenage women)	0.0001	(106)

Status as of October 2002.

FM, fat mass; %FAT: percentage of body fat; NIDDM: non-insulin-dependent diabetes; RQ, respiratory quotient; WC, waist circumference; HC, hip circumference; SF, skinfolds; WHR, waist to hip ratio; FFM, fat free mass; LBM, lean body mass;  $\Delta$ , change; + $\Delta$ , gain; - $\Delta$ , loss; TER, trunk to extremity ration skinfolds; ATF, abdominal total fat; ASF, abdominal subcutaneous fat; AVF, abdominal visceral fat; 24-h EE, 24-hour energy expenditure; REE, resting energy expenditure; 24-h SMR, 24-hour sleeping metabolic rate; 24-h SPA, 24-hour spontaneous physical activity; FATOX, fat oxidation; NP, non-protein; CAD, cardiovascular disease;  $\Sigma$ , sum of skinfolds.

(102,118,119), LEPR (120-122), and TNF (65,123,124) (three studies), and ADRB3 (65,125), LEP (66,126), MC4R (10,127), and POMC (128,129) (two studies). Other markers yielding negative findings were those related to ACE (130), ADRA2A (131), ADRB1 (132), ADRB2 (133), AGT

(134), APOE (135), CETP (136), EDN1 (137), ENPPI (138), FABP2 (139), GABRA6 (140), GHRL (141), HSD3B1 (142), LIPE (143), NPY (66), NPY1 (144), PPARGC1 (71), PTPN1 (145), SLC2A4 (146), TNFRSF1B (147), UCN (148), and UCP1 (149).

## BIBLIOGRAPHIE

### 1 - **Allison DB *et al***

The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart  
International Journal of Obesity, 1996, 20, 501-6.

### 2 - **Andrelli.F**

Obésité de l'adulte  
Physiopathologie et prise en charge  
Le concours médical, 2004, 12, 6-15.

### 3 - **Basdevant.A**

Obésité : épidémiologie et santé publique  
Annales d'Endocrinologie, 2000, 61, Suppl.au n°6, 6-11.

### 4 – **Basdevant A, Laville M, Ziegler O**

Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités en France  
Cah.Nutr.Diét., 1998, 33 (suppl1), 1-48.

### 5 - **Baudin G**

La leptine : Description, rôle physiologique, utilité diagnostique et thérapeutique  
CHU - Laboratoire de Radioimmunologie – Nîmes  
Revue de l'ACOMEN, 2000, vol.6, n°1.

### 6 - **Blundell JE, Stubbs RJ**

Eur.J.Clin.Nutr., 1999, 53, 1-163.

### 7 – **Bouchard C, Chagnon *et al***

The human obesity gene map ; the 1997 update.  
Obes. Res., 1998, 6, 76-92.

### 8 - **Boute D**

L'obésité, fruit de l'hérédité et du mode de vie  
Le Quotidien du Médecin du : 20/11/2003.

**9 - Branson R *et al***

Binge Eating as a Major Phenotype of Melanocortin 4 Receptor Gene Mutations

The New England Journal of Medicine, March 2003, 348.

**10 - Caro.D**

Obésité en France :

650000 nouveaux cas en trois ans

Le Quotidien du Médecin, jeudi 8 février 2001, n°6852, 7.

**11 - Chagnon Y, Rankinen T, Snyder E, Weisnagel J, Pérusse L, Bouchard C**

The human obesity gene map: the 2002 update.

Obes.Res., Mars 2003,.vol11.

**12 - Chen et Garg**

Monogenic obesity and disorders of fat distribution.

J. Lipid. Res., 1999, 40 (10), 1735-46.

**13 – Clément K *et al***

A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction

Nature, 26 mars 1998, vol 392.

**14 - Clement K**

Formes monogéniques d'obésité : de la souris à l'homme

Annales d'endocrinologie, 2000, 61, Suppl. au n°6, 39-49.

**15 - Cohen.H-A**

Obésité et acupuncture

Ed Maisonneuve 1988, 5-11.

**16 - Comuzzie AG *et al***

A major Quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat is located on human chromosome 2

Nat.Genet., 1997, 15, 273-6.

**17 – Ferron C**

Obésité: épidémiologie et recherche en génétique, le récepteur aux mélanocortines de type 4, sous la dir. de Christian Vaisse  
Thèse d'exercice de Médecine Paris 6, 2003.

**18 - Ferry M**

Obésité : de la génétique à l'épigénétique  
Le quotidien du médecin du 03/05/01.

**19 Fricker J**

Abrégés d'obésité  
Edition Masson (Paris), 1995.

**20 - Froguel.P**

Récepteurs de la mélanocortine et obésité humaine  
Médecine/sciences, 2001, 17, 266-8.

**21 - Froguel P**

Approches génomiques de l'obésité : vers la compréhension d'un syndrome complexe  
Annales d'endocrinologie, 2000, 61, Suppl.au n°6, 50-55.

**22 – Froguel P**

Génétique des maladies multifactorielles : vers la découverte des causes génétiques des maladies métaboliques premier pas une prévention et des traitements plus efficaces.  
Communiqué du 26/10/03.

**23 - Fumeron F**

Génétique et Obésité  
Faculté Xavier-Bichat, Paris, 2000.

**24 - Gibson W, Sadaf Farooqi I *et al***

Congenital Leptin Deficiency Due to Homozygosity for the  $\Delta 133G$  Mutation  
J.Clin.Endocrinol.Metab., 2004, 89, 4821-4826.

**25 - Junien C**

Obésité-diabète : génotype et/ou phénotype d'épargne ?  
INSERM U389, Hôpital Necker des Enfants Malades, 2002.

**26 - Laille.M *et al***

Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités en France

Cah.Nutr.Diet., 1998, 33 (suppl 1), 51-548.

**27 - Maisonneuve O**

Origine, physiopathologie et prise en charge de l'obésité chez l'adulte

Thèse de Pharmacie Nantes, 13/02/01.

**28 - Meyre D, Froguel P, Boutin P**

OBESITE ET COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Une composante génétique.

Nutrition et facteurs de risque, juin/juillet 2004, vol 2.

**29 - Montague C, Sadaf Farooqi I *et al***

Congenital leptin deficiency is associated with a severe early-onset obesity in humans

Nature, 26 June 1997, Vol387.

**30 - Narkiewicz K *et al***

Heritability of plasma leptin levels : a twin study.

J.Hypertens., 1999, 17, 27-31.

**31 - Oppert. J-M**

Obésité: épidémiologie, physiopathologie et complications extra respiratoires

Rev.pneumol.clin., 2002, 58, 2, 63-70.

**32-Oppert J-M**

Traitement des complications de l'obésité

Cah.Nutr.Diét., 1998, 33, 144-148.

**33 – O'Rahilly *et al***

The Genetics of Obesity in Humans

22 janvier 2003, 8.

**34 - Pascot. A, Lemieux. I, Després. J-P**

Facteurs de risque associés à l'obésité : le point de vue du métabolicien

Annales d'Endocrinologie, 2000, 61, Suppl. au n°6, 12-23.

**35 - Pérusse .L**

Les bases génétiques de l'obésité humaine : résultats des études d'épidémiologie génétique.

Annales d'Endocrinologie, 2000, 61, suppl. au n°6, 28-30.

**36 - Pérusse.L, Chagnon.Y, Rice T, Rao.D.C, Bouchard.C**

L'épidémiologie génétique et la génétique moléculaire de l'obésité : les enseignements des études des familles de Québec

Médecine et science, août-septembre 1998, 14, 8-9.

**37 - Price AR *et al***

Genetic contributions to human fatness : an adoption study

Am.J.Psychiatry, 1987, 144(8), 1003-8.

**38 - Rapin J-R**

Gros plan sur la leptine

AIM n°74, 2001, 22-23.

**39 - Raza.F, Swinburn.B, Egger.G**

Dissecting obesogenic environments/ the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental intervention obesity

Prev.Med., 1999, 29, 563-70.

**40 - Rice T *et al***

Ressemblance for abdominal visceral fat: the Heritage Family Study

Int.J.Obes., 1997, 21, 1024-31.

**41 - Rotimi C *et al***

Heritability of plasma leptin in a population sample of African- American families

Genet. Epidemiol., 1997, 14, 255-63.

**42 - Sadaf.Farooqi *et al***

Clinical Spectrum of Obesity and Mutations in Melanocortin 4 Receptor Gene

The New England Journal of Medicine, 2003 Aug 7, 349 (6), 606-9.

**43 - Sorensen TI, Holst C, Stunkard AJ**

Adoption study of environmental modifications of the genetic influences on obesity

Int.J. Obes.Relat.Metab.Disord., 1998, 22, 218, 73-81.

**44 - Tambs K *et al***

Genetic and environmental contributions to the variance of the body mass index in a Norwegian sample of first and second degree relatives

Am.J.Hum.Biol., 1991, 3, 257-67.

**45 - Vogler *et al***

Influences of genes and shared family environment on adult body mass index assessed in an adoption study by a comprehensive path model

Int.J.Obes.Relat.Mettab.Disord., 1995, 19, 40-5.

**46 - Wahli.W, Michalik.L, Desvergne.B**

Les bases moléculaires de l'obésité : vers de nouvelles cibles thérapeutiques

Médecine/Science, 2000, 16, 1030-9.

**47 - Williams G *et coll***

Physiology and Behavior

2001, 74, 683-701.

**48 - World Health Organisation**

Obesity preventing and managing the global epidemic

Report of a Who consultation on Obesity

Geneva, 3-5 June 1997.

**49 - Young.J, Schaison. G, Gueritee.N(Ed), Leclerc.J(Ed)**

Hypogonadisme hypogonadotrophique: données récentes

Rev.Fran.Endocrinol.clin., 1998, 39 (4-5), 15-33.

**50 - Ziegler.O, Quilliot D, Guerci. B**

Physiopathologie de l'obésité :

Facteurs nutritionnels et régulation de la balance énergétique

Annales d'endocrinologie, 2000, 61, Suppl. au n°6, 12-23.

**Anonymes :**

52 – Communiqué de presse

Une équipe française fait une nouvelle découverte dans le domaine de l'obésité.

Nature, 1998.

53 – Etude de la Sofres auprès d'un échantillon de 20 000 foyers

INSERM, 2003.

54 – Génétique des obésités

Expertises collectives

INSERM, 2000.

55 – La leptine

Action de la leptine sur la prise alimentaire.

AIM, 2001, 74, 22-23.

56 – Journal of Lipid Research

1999, vol.40.

57 – Nederlandse Voedingsmiddelentabel

1979.

58 – Ouvrage collectif

Obésité, dépistage et prévention chez l'enfant.

Editions INSERM, 2000.

59 – Régulation physiologique du comportement alimentaire.

Médecine Lille DCEM1.

60 – Un inhibiteur des lipases gastro-intestinales dans l'obésité, l'orlistat (Xenical®)

AIM, 2000, 63, 27.

## DOCUMENTS ELECTRONIQUES

61 - Bernard-Poenaru O

Leptine

Laboratoire de biologie endocrinienne, hôpital Lariboisière, Paris

Internet : [http://www.corata.org/bibliotheque/fiches\\_immuno/leptine.pdf](http://www.corata.org/bibliotheque/fiches_immuno/leptine.pdf)

62 – Bienvenue au Senat

Internet : <http://www.senat.fr/rap/r03-267/r03-26739.html>.

63 - Cérisola A-S, Mistral J

L'obésité aux Etats-Unis : enjeux économiques et défis politiques

Internet : <http://www.ambafrance-us.org/fr/ambassade/finance/DT041.pdf>.

64 - Debernardi.N

Epidémiologie de l'obésité

Internet: [http://www.diététique.com.fr/actu\\_arti.php?article=5468affiche=Formation](http://www.diététique.com.fr/actu_arti.php?article=5468affiche=Formation)  
5/09/2003.

65 - Epidémie mondiale de l'obésité

Internet : [http://www.medicms.be/medi/pr\\_obèse.html](http://www.medicms.be/medi/pr_obèse.html) 5/10/2003.

66 – Gene cards

Weizmann Institute of Science

Internet: <http://genecards.bcgsc.bc.ca/cgi-bin/carddisp?MC4R>.

67 – Inserm

Internet: <http://ist.inserm.fr/BASIS/elgis/fqmr/rapp/DDD/774.pdf>.

68 – ObEpi 2003 3ème enquête épidémiologique nationale sur l'obésité et le surpoids en France

Internet: [http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nutrition/poli\\_nutri122.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nutrition/poli_nutri122.pdf).

## 69 – Obésité

Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière-Université Paris VI.

Internet : <http://www.chups.jussieu.fr>

## 70 – Obesity severe due to leptin deficiency

Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=111116444160&a=164160 AllelicVariant001>.

## 71 - Prader-Willi syndrome

Internet: <http://medgen.genetics.utah.edu/.../praderwilli.htm>

## 72 – Syndrome Floppy Eyelid

Internet: <http://www.wa-eyemd.org/Floppy%20Eyelid%20Syndrome.htm>

## 73 - Verson.T

Physiologie du tissu adipeux

Internet: <http://perso.infonie.fr/physiology/physiologie/tissu adipeux/physio-gras-htm>

## 74 – On Line Mendelian Inheritance In Man

Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=1641160&a=164160 AllelicVariant0001>

## 75 – L'invalidation du gène de la POMC:

Une nouvelle cause d'obésité

Internet: <http://ist.inserm.fr/BASIS/medsci/fqmb/medsci/DDD/5465.pdf>

UNIVERSITE DE NANTES  
FACULTE DE PHARMACIE

Année de soutenance  
2005

---

Nom - prénom : GRIMAUD Florence

Titre de la thèse : Obésité: la place des formes monogéniques.

---

Résumé de la thèse :

L'obésité est une maladie complexe qui affecte près d'une personne sur trois dans les pays industrialisés. Les recherches menées au cours des dix dernières années dans les domaines de l'épidémiologie génétique et de la génétique moléculaire permettent d'affirmer que l'obésité, ainsi que la susceptibilité des individus à prendre ou à perdre du poids, sont en partie déterminées par nos gènes. Certaines formes rares d'obésité très sévères, débutant dès l'enfance, sont monogéniques à transmission récessive avec un rôle simplement permissif de l'environnement. C'est le cas des obésités liées à des mutations sur le gène de la leptine, de son récepteur, de la POMC ou de la proconvertase 1. D'autres mutations plus fréquentes comme celles du récepteur MC4R ont une expressivité variable mais l'inactivité est suffisante pour conduire à des anomalies précoces de la prise alimentaire. Les formes communes d'obésité sont, quant à elles polygéniques. La pression extrême d'un environnement obésogène dépasse les capacités d'adaptation homéostatique des individus prédisposés, conduisant à un déséquilibre propice au stockage des graisses.

---

MOTS CLES:

-Obésité massive	- Leptine
-Monogénique	- MC4R
-Epidémiologie génétique	- POMC

---

JURY:

PRESIDENT : Monsieur Bard J-M., professeur de Biochimie

ASSESEURS : Madame Bobin-Dubigeon C., Maître de conférences de pharmacologie

Madame Steff C., Docteur en Pharmacie

Madame Franchot A., Docteur en Pharmacie

---

Adresse de l'auteur : 12, boulevard de la Solidarité  
44100 NANTES