

# L'obésité dans les gènes ?

David Meyre et Philippe Froguel

Entamée il y a une quinzaine d'années, la recherche des facteurs génétiques de l'obésité a permis d'identifier plus de 70 gènes dont les variations prédisposent à la maladie.

L'obésité, maladie génétique? La question jusqu'à peu faisait sourire, tant le discours dominant désignait l'«environnement» comme un coupable idéal. Aujourd'hui, on sait que si, à l'échelle des populations, le mode de vie joue un rôle moteur dans l'épidémie actuelle d'obésité, ce sont bien nos susceptibilités individuelles – génétiques ou épigénétiques – qui déterminent notre destin pondéral et métabolique. Cela a été montré chez des dizaines de milliers de jumeaux de tous âges. Ainsi, 70 pour cent des variations de l'indice de masse corporelle (le rapport du poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètre) sont d'origine génétique, même si l'impact des gènes peut diminuer considérablement chez ceux qui s'astreignent à une activité physique intense ou privilégient une alimentation saine.

Deux bonnes nouvelles en découlent: nous ne sommes pas tous déterminés par notre environnement à devenir obèses, car certains d'entre nous sont protégés par leur patrimoine génétique (et ne deviendront jamais obèses); et même si nous n'avons pas touché le bon lot de la loterie génétique, nous pouvons résister à

ces gènes et au pessimisme ambiant. Examinons l'état des connaissances sur les gènes de l'obésité et ce que celles-ci nous apprennent sur la genèse de cette maladie.

## Des obésités dues à une seule mutation

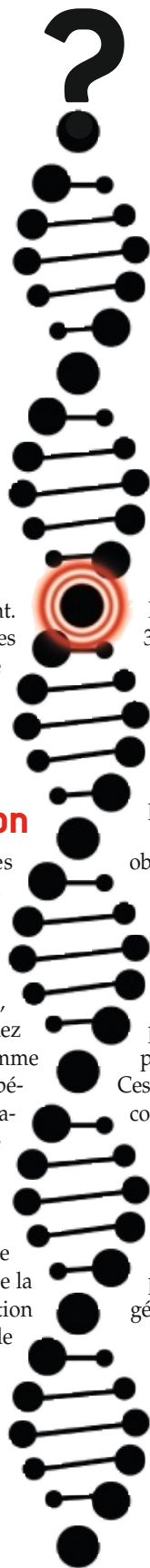
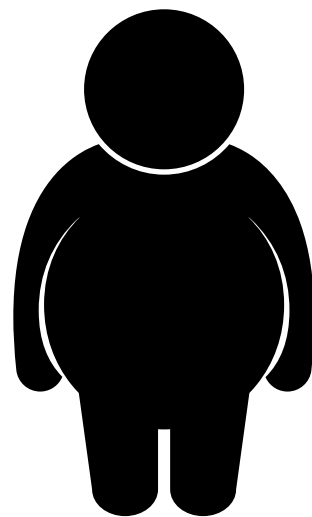
Certaines formes d'obésité dites monogéniques, parfois extrêmes, sont liées à la présence d'une mutation unique sur un gène. Jusqu'à présent, huit gènes (*LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *POMC*, *PCSK1*, *BDNF*, *NTKR2*, *SIM1*) ont été identifiés, d'abord chez la souris, puis chez l'homme, comme responsables de telles formes d'obésité: les personnes ayant une mutation sur un de ces gènes ont une forte probabilité d'être obèses. Tous ces gènes conduisent à la synthèse de protéines clés d'une voie centrale dans la régulation de la prise alimentaire et du poids: la voie de la satiété déclenchée par la production d'une hormone, la leptine, dans le tissu graisseux (adipeux).

Parmi ces formes d'obésité, seule la déficience congénitale en

leptine (qui concerne pour l'instant 33 patients dans le monde) peut être «guérie», du moins tant que des injections quotidiennes de leptine recombinante humaine sont administrées. La faim obsédante disparaît et le développement pubertaire devient normal.

Environ cinq pour cent des patients obèses ont un unique gène muté. La plupart de ces cas sont dus à une mutation du gène *MC4R* qui bloque son expression; ce gène code le récepteur 4 des mélanocortines, des neuropeptides libérés dans l'hypothalamus lors de l'activation, par la leptine, de la voie de la satiété. Ces chiffres varient cependant de façon considérable en fonction de l'origine géographique des sujets. Nous avons par exemple montré que les obésités causées par les mutations du gène *MC4R* sont rares en Grèce, mais communes au Pakistan. Il reste probablement d'autres formes monogéniques d'obésité à identifier.

Les formes monogéniques d'obésité sont extrêmes lorsque les deux copies d'un même gène (une copie de la mère, une du père) sont



mutées. Ces cas graves sont étudiés en détail, car ils aident à repérer de nouveaux gènes impliqués dans l'obésité; toutefois, la majorité des personnes obèses sont atteintes de formes plus modérées d'obésité qui, pour la plupart, ne sont pas monogéniques, mais polygéniques, c'est-à-dire liées à plusieurs gènes mutés. On a d'abord recherché la cause de l'obésité commune dans les gènes de modulateurs du métabolisme exprimés dans les tissus adipeux ou musculaire, avec l'idée que le déséquilibre énergétique était avant tout lié à un défaut de dépense énergétique.

Cette approche a été peu probante, jusqu'à l'étude récente du récepteur des acides gras oméga-3 GPR120. L'activation de ce récepteur stimule la production d'insuline et la sécrétion d'hormones de satiété, tel le GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*). Il intervient aussi dans le goût pour les graisses et la production de nouvelles cellules adipeuses qui stockent les graisses. Des souris dont le gène *GPR120* est inactif développent plus souvent une obésité en présence d'une alimentation riche en graisses; le séquençage du gène chez l'homme a permis de découvrir, chez trois pour cent de la population en Europe, une mutation qui bloque l'activité du récepteur et augmente de 60 pour cent le risque d'obésité.

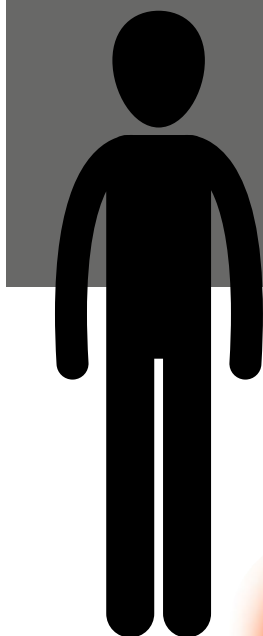
## Plus de 60 gènes identifiés en cinq ans

Un autre gène intéressant repéré par cette approche est *CNR1*, qui code le récepteur des cannabinoïdes endogènes, des messagers lipidiques ressemblant au cannabis. Plusieurs variants fréquents du gène (des copies mutées) prédisposent à l'obésité et au syndrome métabolique associé à l'obésité (des symptômes tels que pression artérielle et taux de cholestérol élevés, ou résistance à l'insuline), ce qui a mis en évidence l'importance de la voie des cannabinoïdes endogènes comme modulateur de l'appétit et médiateur de la «diabésité» (diabète associé à une obésité). Enfin, l'étude du gène d'obésité monogénique *MC4R* a permis d'identifier deux variants génétiques qui dopent l'activité du récepteur 4 aux mélanocortines et, par là-même, protègent les sujets portant l'une ou l'autre de ces mutations (six pour cent de la population).

Si cette approche a donné peu de résultats, c'est en partie à cause de la multitude des gènes potentiellement impliqués et des effets modestes de chacun des gènes en cause dans les obésités polygéniques.

## L'ESSENTIEL

- Les facteurs génétiques expliqueraient 70 pour cent du risque individuel de devenir obèse.
- En comparant le génome de personnes obèses et des membres de leur famille, on découvre de nombreux gènes impliqués dans l'obésité.
- Une alimentation saine et du sport contrebalancent la loterie génétique.



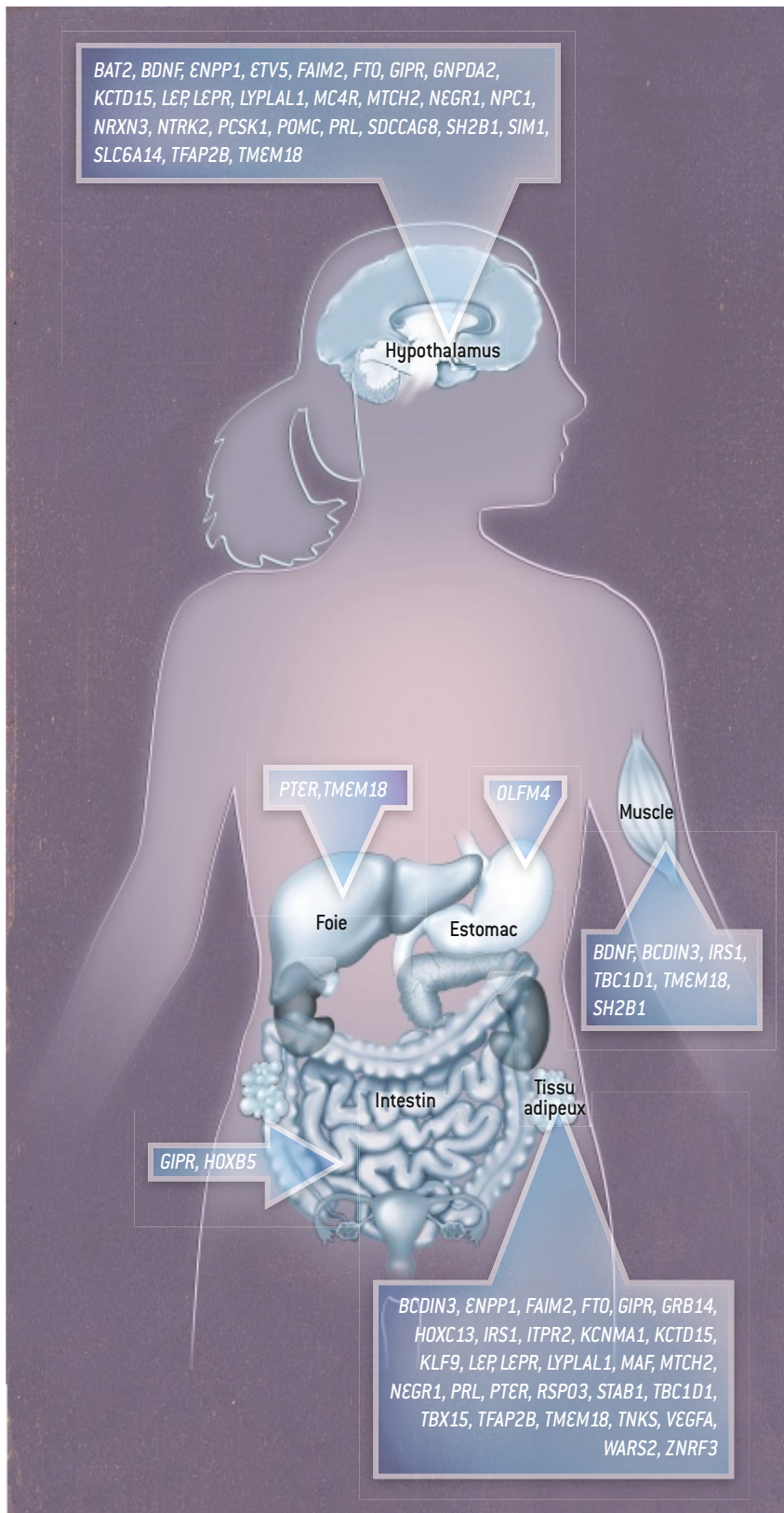
Leremy/Shutterstock.com



Une approche globale non biaisée de l'ensemble du génome était nécessaire. En 1998, notre première étude génomique de familles d'obèses a porté sur 700 personnes. Parmi les 400 régions polymorphes d'ADN repérées, nous avons identifié des mutations pointant la responsabilité de quatre gènes participant tous au contrôle du stock de lipides ou de l'appétit.

Tout s'est accéléré après le séquençage du génome humain en 2001 et l'identification de millions de variants fréquents de l'ADN qui expliquent en partie la diversité humaine. Et par la mise au point de puces à ADN, qui permettent aujourd'hui d'étudier en dix minutes quatre millions de polymorphismes génétiques, c'est-à-dire de séquences mutées au sein de gènes connus. En moins de cinq ans, plus de 60 gènes ou séquences impliqués dans l'obésité ont été identifiés et confirmés, avec cependant de nombreuses zones d'ombre sur la physiologie de cette maladie. Le meilleur exemple est le gène *FTO* (découvert simultanément par nous et un groupe anglais), dont on a appris en 2007 que certaines mutations augmentent de 67 pour cent le risque d'obésité (134 pour cent pour les personnes présentant ces mutations sur les deux copies du gène) et d'environ trois kilogrammes le poids des personnes non obèses. Le gène *FTO* est à ce jour celui qui prédispose le plus à

l'obésité et à la prise de poids. Malgré cela, on ignore encore aujourd'hui la fonction de la protéine qu'il code et comment sa mutation



**LOCALISATION DES RÉGIONS** où s'expriment les gènes de prédisposition à l'obésité répertoriés à ce jour. La plupart de ces gènes contrôlent la sensation de faim ou de satiété dans le cerveau ou sont impliqués dans le développement et le maintien du tissu adipeux gras. Quelques gènes ont aussi un rôle dans l'activité du muscle squelettique, la production d'hormones contrôlant l'appétit dans l'intestin ou la protection de l'estomac face aux infections bactériennes. La fonction de beaucoup de gènes de prédisposition à l'obésité reste à découvrir.

accroît la prédisposition à l'obésité. De récents travaux ont montré un rôle dans le contrôle épigénétique (la modulation de l'expression des gènes par le milieu sans altération des séquences d'ADN) du développement et du maintien du tissu adipeux.

Entre 2009 et 2012, le nombre d'études explorant la génétique de l'indice de masse corporelle ou de l'obésité grave à l'aide des puces à ADN a augmenté exponentiellement, conduisant à la découverte de près de 40 nouveaux gènes ou séquences de susceptibilité. La plupart sont exprimés dans le cerveau et participeraient à la régulation de la satiété et aux mécanismes de stimulation de la prise alimentaire.

Les généticiens se sont ensuite demandé si des gènes favorisaient l'établissement d'un profil d'obésité de type « pomme » (les graisses s'accumulent surtout dans la région abdominale) ou « poire » (les stocks de graisses sont plus importants autour des hanches). Cette question présentait d'autant plus d'intérêt que l'accumulation excessive de graisses dans la région abdominale s'accompagne plus souvent de complications de santé telles que le diabète ou les maladies cardio-vasculaires. À l'aide de mesures de la répartition de la masse grasse (tour de taille, rapport tour de taille/tour de hanches) et de puces à ADN, 19 gènes ont été repérés, dont seulement 5 déjà connus comme prédisposant à l'obésité. La plupart de ces gènes sont impliqués dans le développement et le métabolisme du tissu adipeux gras, et l'effet de la moitié de ces gènes est amplifié chez les femmes.

## La perte d'un bout de chromosome

La génomique a aussi révélé que des modifications structurales du génome prédisposent à l'obésité. Si chaque humain présente deux copies de son génome, des variations – délétion (perte d'un fragment d'ADN), duplication, translocation (déplacement), inversion – se produisent parfois. Des variations structurales du génome sont associées à diverses maladies, et l'on en trouve à présent associées à l'obésité. Notamment, deux études indépendantes ont montré qu'une délétion rare d'un fragment (16p11.2) du chromosome 16 augmente de 50 pour cent le risque d'obésité. Cette délétion, qui expliquerait 0,7 pour cent des cas d'obésité morbide, avait été auparavant associée à l'autisme, à la schizophrénie et au retard mental – des caractéristiques



téristiques retrouvées chez la plupart des individus obèses porteurs de la délétion. À l'inverse, les rares sujets (1/2000 en moyenne) présentant un nombre excessif de copies de cette même région (trois au lieu de deux) ont des difficultés à s'alimenter et un risque 20 fois plus important de développer une maigreur extrême.

La région du chromosome 16 touchée compte une trentaine de gènes, parmi lesquels le gène *SH2B1* émerge pour expliquer le phénotype d'obésité. Il code une protéine qui interagit avec un régulateur de la sensibilité à la leptine. En outre, des souris dont le gène est inactivé se nourrissent beaucoup plus, développent une résistance grave à l'insuline et présentent une surabondance de leptine – des caractéristiques que l'on retrouve chez les patients obèses porteurs de la délétion. Au contraire, la surexpression de *SH2B1* chez la souris induit une résistance à l'obésité en réponse à un régime gras. Un variant génétique dans la région de *SH2B1* a aussi été associé à l'obésité commune.

## Du sport pour lutter contre son génome

Les nouvelles générations de séquenceurs à très haut débit (qui séquentent les 3,5 milliards de nucléotides du génome en une semaine) permettront de faire un inventaire exhaustif de ces désordres structuraux et d'évaluer leur contribution au risque génétique d'obésité. À côté de cette approche génétique de l'obésité, les généticiens étudient si l'environnement influe sur la prédisposition à l'obésité liée aux variants génétiques répertoriés. Les résultats les plus spectaculaires concernent l'impact du sport sur la prise de poids liée à des mutations du gène *FTO*: les effets des gènes *FTO* mutés sur la prise de poids sont marqués dans un contexte de sédentarité, mais abolis par la pratique intense d'un sport, et ce aussi bien chez les adolescents que chez les adultes. Une étude récente portant sur 20000 sujets anglais et 12 gènes de prédisposition à l'obésité a confirmé l'effet bénéfique du sport pour lutter contre la prise de poids due à des causes génétiques: chaque allèle à risque supplémentaire aboutit en moyenne à une prise de poids de 592 grammes chez les individus sédentaires contre 370 grammes seulement chez les sportifs.

Après la découverte de plus de 70 gènes ou régions associés à l'obésité, plusieurs

conclusions se dessinent. D'abord, cette pathologie est avant tout une maladie génétique du comportement alimentaire. Nous ne sommes donc pas tous égaux dans notre ressenti de la faim, les individus génétiquement programmés pour être affamés étant plus vulnérables aux sollicitations de nos sociétés modernes, caractérisées par un accès quasi illimité à la nourriture. Notre comportement alimentaire semble être influencé bien plus par des processus biologiques que par notre simple volonté, ce qui devrait conduire nos sociétés à considérer les obèses d'un regard moins accusateur.

Les récentes découvertes de la génétique mettent aussi à mal le dogme de l'obèse qui ne mange pas plus qu'un autre, mais à qui tout profite: même dans le cas extrême d'une déficience monogénique de type *MC4R*, un contrôle strict de la prise alimentaire prévient le développement de l'obésité. En outre, il n'y a pas de différence majeure d'architecture génétique entre obésité infantile et obésité adulte. Les mêmes gènes conduisent aux deux. C'est donc l'environnement qui fait la différence.

Autre fait marquant, la différence entre un individu en léger surpoids et un individu obèse morbide s'explique plus par le nombre de variants génétiques à risque accumulés que par des variants génétiques distincts. De plus, les caractéristiques de l'obésité dépendent plus de la nature du variant génétique (plus ou moins délétère, polymorphisme *versus* délétion) que de celle du gène en cause. Enfin, les effets de la pratique régulière d'une activité sportive ou d'une alimentation équilibrée sur la prise de poids sont d'autant plus bénéfiques que le patrimoine génétique est à risque.

Dans les prochaines années, la carte génétique de prédisposition à l'obésité devrait se préciser. De nouvelles voies biochimiques impliquées dans la régulation de l'appétit devraient être mises au jour. Les espoirs se concentrent sur le dépistage précoce des individus à haut risque, par des approches combinant l'information du génome, mais aussi de l'épigénome (l'ensemble des modifications épigénétiques du génome), du transcriptome (les produits de la transcription de gènes), du microbiome (les bactéries de la flore intestinale) et de l'environnement. Une médecine préventive et une prise en charge personnalisées pourront alors être mises en place pour ces sujets – voire, qui sait, de nouvelles stratégies thérapeutiques... ■

## LES AUTEURS



David MEYRE est directeur de recherche INSERM en détachement à l'Unité CNRS UMR8199 à Lille. Il est professeur associé au Département d'épidémiologie clinique et biostatistiques de l'Université McMaster à Hamilton, au Canada.

Philippe FROGUEL est professeur à l'Université Lille 2 Droit et Santé où il dirige l'Unité CNRS UMR8199. Il est aussi professeur de médecine génomique au Collège impérial de Londres, en Angleterre.

## BIBLIOGRAPHIE

A. Ichimura *et al.*, Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human, *Nature*, vol. 483, pp. 350-354, 2012.

S. Jacquemont *et al.*, Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus, *Nature*, vol. 478, pp. 97-102, 2011.

D. Meyre *et al.*, Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations, *Nat. Genet.*, vol. 41, pp. 157-159, 2009.

A. J. Walley *et al.*, The genetic contribution to non-syndromic human obesity, *Nat. Rev. Genet.*, vol. 10, pp. 431-442, 2009.