

suggèrent que les perturbations modifient durablement la régulation de l'expression génique. Comme l'a récemment montré Stéphanie Decherf au sein de notre équipe, des souris exposées *in utero* au TBT ou au TBBPA ont une activité transcriptionnelle modifiée dans l'hypothalamus. Ces expositions perturbent l'expression d'un gène clef de la régulation de la prise alimentaire (le gène codant le récepteur de type 4 de la mélanocortine), ce qui entraîne une satiété altérée (besoin de manger plus pour atteindre la satiété) et des préférences alimentaires différentes (choix d'une alimentation plus grasse ou plus sucrée).

Altération épigénétique au stade fœtal

En d'autres termes, une exposition fœtale peut entraîner des modifications irréversibles. L'organisme dispose de multiples stratégies pour retrouver un équilibre après des changements physiologiques, mais encore faut-il que le « réglage » du métabolisme mis en place lors du développement fœtal, qui restera toute la vie comme référence, soit correct. Si le niveau « normal » enregistré par l'hypothalamus est erroné, le métabolisme s'en trouve modifié à vie.

Comment les perturbateurs endocriniens dérèglent-ils le contrôle central du métabolisme ? Cela implique très probablement des modifications épigénétiques, c'est-à-dire des modifications de l'expression des gènes sans altération des séquences de l'ADN. Le degré de compacité de la molécule d'ADN varie et, avec lui, l'expression des gènes. Selon le moment de l'apparition de ces marques et le type de cellules, ces modifications sont transmissibles de la mère à l'enfant et restent silencieuses tant que la voie de signalisation n'est pas activée (lors de la puberté, par exemple) – une propriété qui caractérise le mode d'action de certains perturbateurs endocriniens.

De nombreuses études ont montré que des changements dans l'environnement nutritionnel, notamment *via* des perturbateurs endocriniens, entraînent des altérations dans le statut de méthylation de gènes, c'est-à-dire du nombre de groupes méthyle (CH_3) qu'ils portent – une forme de modification épigénétique. En particulier, l'utilisation de souris portant le gène *agouti* (un gène qui donne un poil bichrome à dominante jaune) a mis en évidence l'effet de

Comment limiter les perturbations métaboliques ?

Notre exposition aux perturbateurs endocriniens se fait par l'air, l'eau, la nourriture et la peau. Les concentrations de polluants organiques mesurées chez les ours polaires montrent qu'il est vain de penser qu'on peut vivre sans en accumuler certains. Néanmoins, nous pouvons faire quelques gestes simples à l'échelle individuelle pour limiter notre exposition à certaines classes de perturbateurs endocriniens, notamment les pesticides, les plastifiants, les retardateurs de flammes et les imperméabilisants.

Par exemple, éviter de consommer trop de nourriture ayant été en contact direct avec des em-

ballages en plastique, utiliser des matériaux dits inertes pour la préparation ou le stockage des aliments (bocaux ou biberons en verre, poêles en acier inoxydable ou en céramique) ou pour réchauffer au four à micro-ondes. Favoriser l'achat de produits issus d'une agriculture biologique. Éviter l'emploi des bombes aérosols d'imperméabilisants. Ne pas dormir à côté d'un ordinateur ou d'un téléphone portable en fonctionnement. D'une manière générale, éviter la moquette et les revêtements de sol en polychlorure de vinyle dans les chambres d'enfant et renouveler fréquemment l'air des habitations.

Éviter des cosmétiques avec des conservateurs tels que les parabènes. Laver les vêtements neufs avant de les porter. Enfin, limiter sa contribution à la contamination de l'environnement en réduisant le nombre de contenants et l'utilisation de produits ménagers non nécessaires.

À l'échelle des pouvoirs publics, plusieurs polluants ont déjà été interdits depuis parfois plusieurs années, mais persistent dans l'environnement, et d'autres font partie de notre quotidien. Il est urgent de substituer des composés plus sûrs aux substances les plus incriminées encore en circulation.

l'alimentation maternelle sur la méthylation de l'ADN : les souris dont la mère avait reçu un régime pauvre en protéines présentaient une hyperméthylation d'une séquence (un transposon) qui contrôle l'expression du gène *agouti*, et inversement. Les souris hyperméthylées étaient minces et de pelage brun, tandis que les souris hypométhylées présentaient un surpoids et un pelage jaune. D'autres études ont montré qu'une carence en acide

reux axes hormonaux dépendant de l'activation hypothalamo-hypophysaire peuvent être perturbés à de multiples étapes : lors du contrôle central effectué par l'hypothalamus, mais aussi lors de la production des hormones par les glandes endocrines, lors de leur liaison à leur récepteur dans le noyau des cellules cibles ou encore lors de leur transport par le sang. De plus, des changements nutritionnels ou l'exposition prénatale peuvent entraîner des modifications épigénétiques qui perturberont le contrôle du métabolisme énergétique et de l'homéostasie des lipides, conduisant à une prise de poids, voire à une obésité.

Jusqu'à présent, les effets ont surtout été observés sur des cellules en culture ou des modèles animaux. Chez l'homme, les études, épidémiologiques, n'ont révélé que des associations entre perturbateurs endocriniens et obésité, qui ne prouvent pas l'existence d'un lien de cause à effet. Néanmoins, avec l'accumulation de tous ces résultats, la question se pose. La nourriture étant l'une des routes privilégiées d'exposition à des perturbateurs endocriniens, il est légitime de s'interroger sur les effets de ces substances sur la préprogrammation de notre devenir métabolique. De tels mécanismes expliqueraient, du moins en partie, pourquoi certaines personnes ont du mal à perdre du poids, et l'incidence accrue des maladies métaboliques. Il est donc primordial de prendre en considération le versant perturbateurs endocriniens dans les plans de lutte contre l'obésité. ■

IL EST PRIMORDIAL de prendre en considération le versant perturbateurs endocriniens dans les plans de lutte contre l'obésité.

folique (vitamine B9), source principale de groupes méthyles *via* l'alimentation, entraîne une déméthylation du transposon, tandis qu'une alimentation riche en acide folique, en vitamine B12, en choline ou en génistéine (composant du soja) empêche le développement du phénotype obèse/pelage jaune. Et une exposition au bisphénol A a l'effet inverse, conduisant à une déméthylation du transposon ainsi qu'à l'apparition du phénotype obèse/pelage jaune. Chez l'homme, une méthylation accrue du promoteur du récepteur RXR α a été associée à une augmentation de la masse grasse des enfants à neuf ans.

Ainsi, une perturbation des mécanismes de régulation lors de leur programmation initiale peut avoir des conséquences à vie sur le métabolisme énergétique. Les diffé-

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

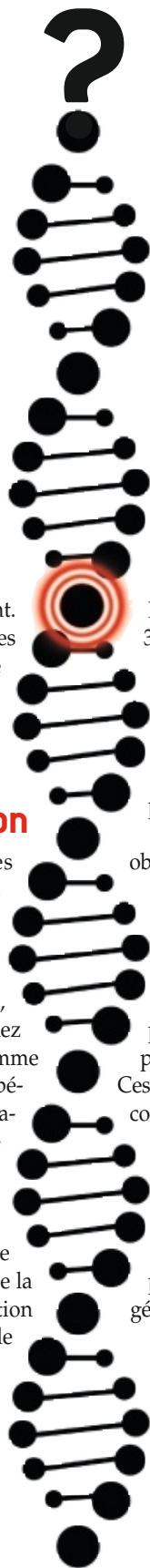
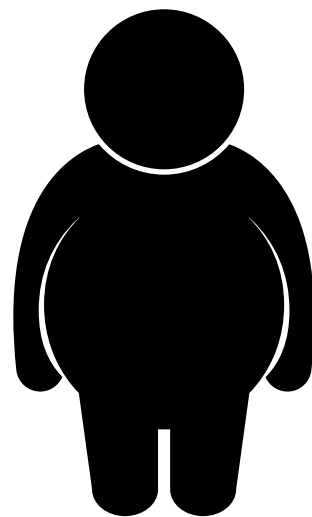
Certaines formes d'obésité dites monogéniques, parfois extrêmes, sont liées à la présence d'une mutation unique sur un gène. Jusqu'à présent, huit gènes (*LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *POMC*, *PCSK1*, *BDNF*, *NTKR2*, *SIM1*) ont été identifiés, d'abord chez la souris, puis chez l'homme, comme responsables 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.

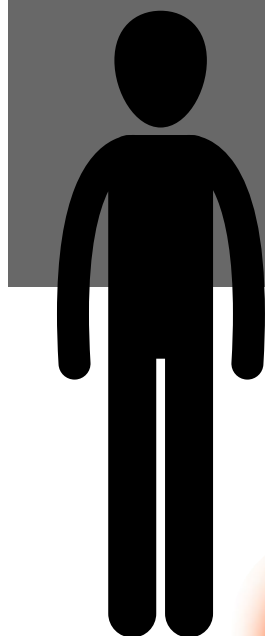
Plus de 60 gènes identifiés en cinq ans

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).

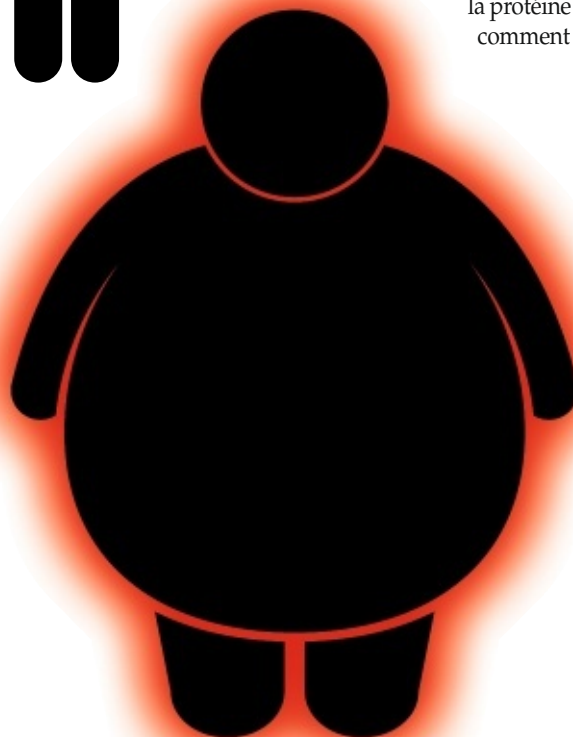
Si cette approche a donné peu de résultats, c'est en partie à cause de la multitude des gènes potentiellement impliqués et des effets modestes de chacun des gènes en cause dans les obésités polygéniques.

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.



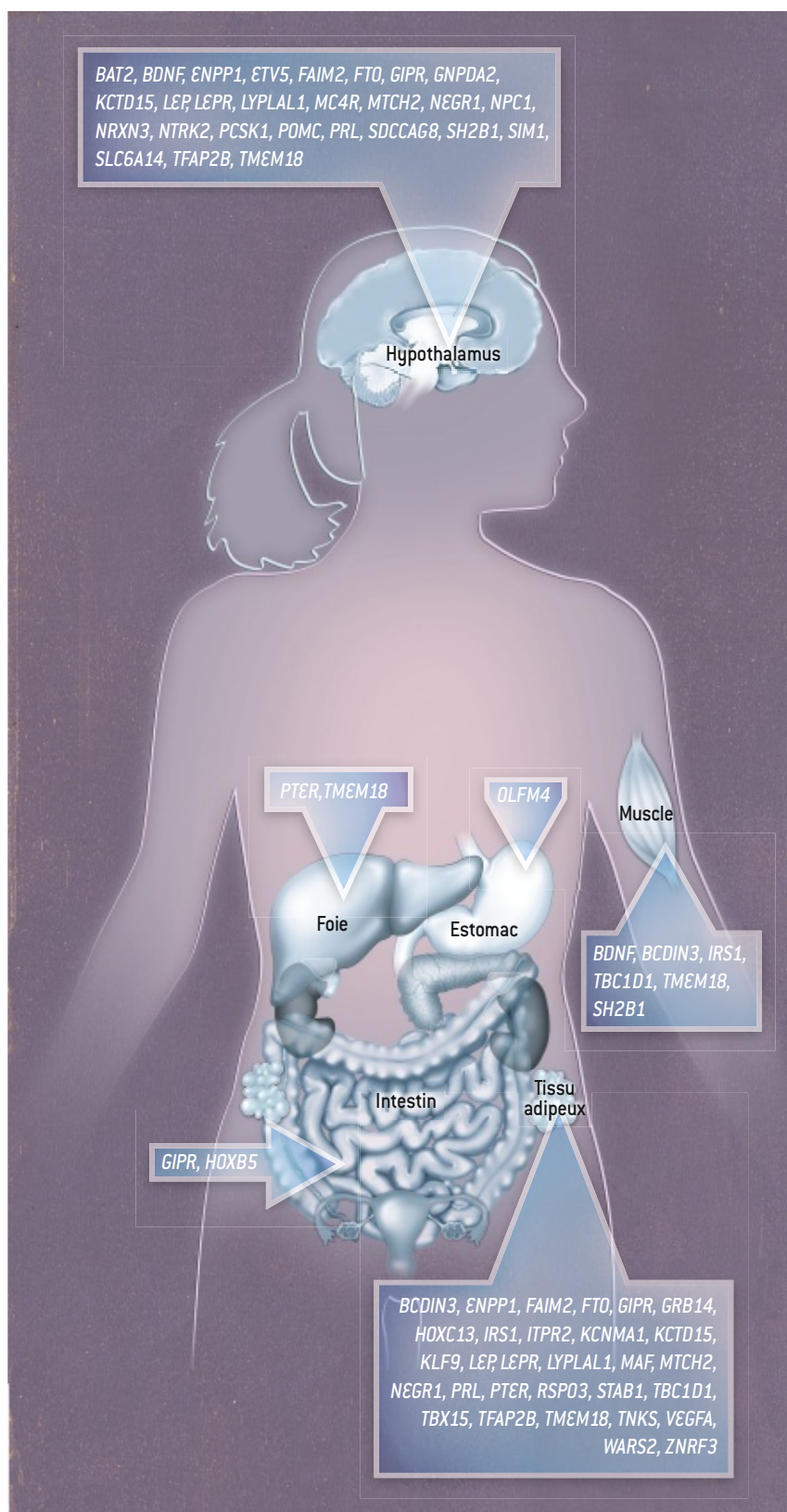
Leremy/Shutterstock.com



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

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

Christelle Fourzale

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 séquent 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 20 000 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.

PLAISIR

la nouvelle carte cérébrale

Morten Kringelbach et Kent Berridge

Les circuits cérébraux associés au plaisir ont été précisés. De meilleurs traitements de la dépendance et de certaines maladies mentales pourraient en découler.

Dans les années 1950, le psychiatre Robert Heath, de l'Université Tulane, aux États-Unis, lança un programme controversé : il consistait à implanter des électrodes dans le cerveau de patients atteints d'épilepsie, de schizophrénie, de dépression et d'autres maladies mentales graves. Son objectif initial était de localiser le siège biologique de ces maladies et de les guérir en stimulant artificiellement les régions cérébrales en cause.

Selon Heath, les résultats furent spectaculaires. Des patients dans un état quasi catatonique – une attitude psychomotrice parfois associée à la schizophrénie et caractérisée notamment par une passivité et une attitude négative exacerbées – ont souri, discuté et même ri. Toutefois, quand la stimulation cessait, les symptômes réapparaissaient.

Heath fournit alors à quelques malades un dispositif permettant de déclencher eux-mêmes la stimulation dès qu'ils en ressentaient le besoin. L'un d'eux, le patient

B-19, était un homosexuel âgé de 24 ans, qu'il tentait de guérir de sa dépression et de priver de son désir pour les hommes : lors d'une séance, B-19 déclencha ses électrodes quelque 1 500 fois en trois heures ! Selon Heath, cette autostimulation obsessionnelle procurait à ce patient des sensations de plaisir ; il se sentait alerte et empli de bienveillance. Le patient protesta vigoureusement contre l'arrêt des stimulations en fin de séance.

Ces expériences ont aidé à définir le « centre du plaisir », un ensemble de structures cérébrales supposé associé à cette sensation. Elles ont également engendré un grand intérêt scientifique et culturel pour les fondements biologiques du plaisir. Au cours des 30 années suivantes, les neurobiologistes ont identifié les composés chimiques que s'échangent ces régions cérébrales. Est ainsi née l'idée de mondes « idéaux » où l'activation de ces aires cérébrales produirait une « béatitude » instantanée.

L'ESSENTIEL

- On a découvert dans le cerveau des « points chauds hédoniques », qui accroissent le plaisir lorsqu'ils sont stimulés.
- Ils diffèrent du circuit dit de la récompense, qui serait le médiateur du désir plus que du plaisir.
- Un découplage des circuits du plaisir et du désir pourrait être à l'origine de la dépendance – une idée susceptible d'inspirer de nouveaux traitements.