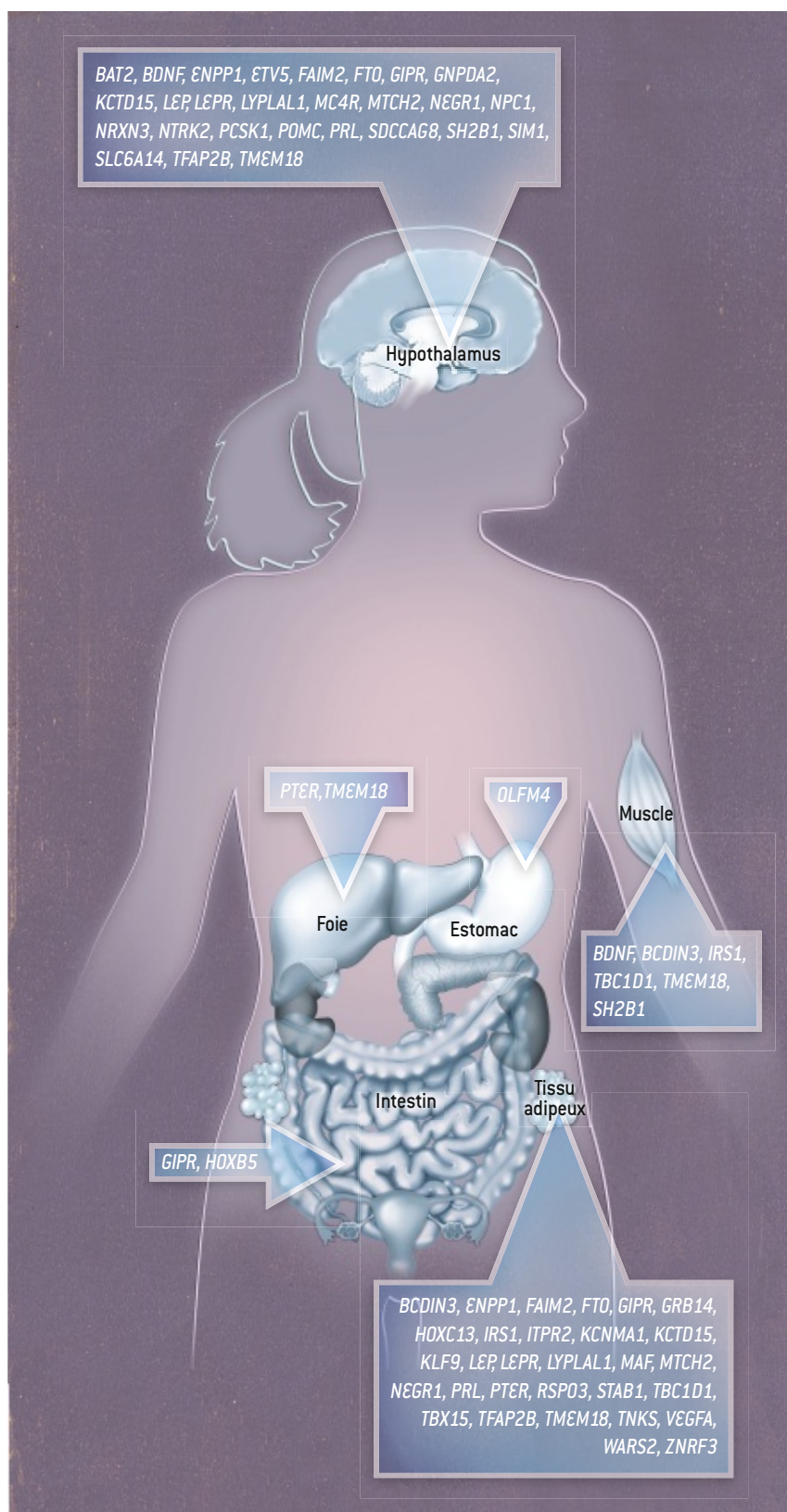




LOCALISATION DES RÉGIONS où s'expriment les gènes de prédisposition à l'obésité répertoriés à ce jour. La plupart de ces gènes contrôlent la sensation de faim ou de satiété dans le cerveau ou sont impliqués dans le développement et le maintien du tissu adipeux gras. Quelques gènes ont aussi un rôle dans 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 Forzani

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.