

COMMUNICATION

Les gènes de l'obésité et leur contribution à la balance énergétique

MOTS-CLÉS : DIABÈTE. OBÉSITÉ. GÈNES. GÉNÉTIQUE. ALIMENTATION ET NUTRITION

Obesity genes and their effect on the energy balance

KEY-WORDS : DIABETES. GENE. GENETICS. DIET, FOOD, AND NUTRITION

Philippe FROGUEL *

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt d'aucune sorte concernant cet article.

RÉSUMÉ

L'obésité, désormais plus prévalente que la malnutrition, touche près de 15 % de la population mondiale, et bien plus dans certaines régions. Même si l'environnement moderne explique cette épidémie d'obésité, elle survient préférentiellement chez des personnes génétiquement prédisposées puisque l'héritabilité de l'index de masse corporelle (IMC) est de 70 %. Les études génétiques ont identifié des obésités monogéniques liées à des mutations de gènes contrôlant l'appétit, et un fond polygénétique d'au moins 100 gènes pour l'obésité commune. Ces découvertes ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de l'obésité et commencent à ouvrir quelques pistes vers une médecine personnalisée de l'obésité.

SUMMARY

Obesity is currently more prevalent than malnutrition, affecting about 15 % of human adult population. At population level, the Westernized environment is responsible for the outstanding epidemics of obesity, but at individual level genetic factors explain most of the differences in body mass index (BMI). Indeed, obesity heritability is around 70 %. Genetic studies have identified a relatively prevalent monogenic component, due to mutations in genes controlling appetite and satiety. Genome-wide association studies (GWAS) have found more than 100 genes increasing the risk for obesity. Next-generation sequencing of obesity genes allows cost efficient molecular diagnosis as a first step towards precision obesity medicine.

* CHRU de Lille, UMR8199 Université de Lille-CNRS-Institut Pasteur de Lille et Imperial College London

Tirés à part : Professeur Philippe FROGUEL, CNRS8199-Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, 1 rue Calmette 59000 Lille, France, froguel@good.ibl.fr

Obésité et diabète : des guerres perdues d'avance ?

« *Diabète de type 2 : Pourquoi sommes-nous en train de gagner la bataille et de perdre la guerre ?* » : par ce titre provoquant, le Professeur Venkat Narayan, de l'Université d'Atlanta, qui vient de recevoir le prix Kelly West de santé publique de l'*American Diabetes Association* a voulu attirer notre attention sur ce qu'il appelle « l'un des plus grands défis du 21^e siècle » [1]. En effet, si la gravité des complications dégénératives et la mortalité des diabétiques baissent du fait de l'amélioration des traitements et de la prise en charge globale des patients, le nombre de diabétiques, et les coûts directs et indirects induits par le diabète s'envolent. Les derniers chiffres de prévalence du diabète sont alarmants : il y avait en 2014, 422 millions de diabétiques dans le monde, soit près de 10 % de la population adulte [2]. Si rien n'est fait pour inverser la tendance, environ 700 millions d'êtres humains seront diabétiques dans quelques décades. Une raison essentielle est l'extraordinaire progression de l'obésité : si depuis 40 ans le nombre de malnutris a diminué de 40 %, le nombre d'obèses a été multiplié par trois [3]. Dans certains états des USA comme au Texas ou au Mexique, près des deux tiers de la population est en surpoids ou obèse.

Tout le monde se demande comment en est-on arrivé là ? Notre environnement bien sûr a été profondément modifié depuis la seconde guerre mondiale et ses privations. L'apport calorique est excessif pour une bonne partie de la population et l'activité physique minimale. Il y a donc un déséquilibre énergétique qui favorise la prise de poids. Est-ce réversible au niveau d'une population entière ? L'exemple historique de Cuba répond à cette question : oui à court terme en cas d'évènements exceptionnels mais hélas non à long terme tant la tendance séculaire à l'obésité de notre espèce depuis le début du xx^e siècle semble irrépessible [4]. À la chute de l'URSS en 1991, Boris Eltsine coupe le robinet des aides alimentaires, financières et en pétrole vers Cuba. Du jour au lendemain le pays se retrouve sans moyens de transport et en pénurie alimentaire. L'apport calorique journalier baisse de 800 calories et la proportion de Cubains actifs passe de 30 à 80 %. Parallèlement, la prévalence de l'obésité baisse de moitié ainsi que l'incidence du diabète dans l'île. Avec le rétablissement économique de la fin des années 90, la prévalence de l'obésité et du diabète a recommencé à croître, effaçant presque totalement les effets « bénéfiques » de la crise alimentaire et énergétique cubaine passée.

Le mystère du « plateau » actuel de la prévalence de l'obésité

La croissance des deux « épidémies » sœurs, l'obésité et le diabète est-elle ainsi sans limite ? Ou au contraire un plateau de prévalence maximale va-t-il apparaître ? Certaines données très récentes, portant surtout sur l'obésité infantile des pays développés semblent le montrer [5]. Si ces résultats plutôt encourageants se confirment, la bonne question n'est plus « pourquoi devenons-nous obèse ? » mais « pourquoi ne sommes-nous pas tous obèses ? ». Étant donné notre environnement partagé particulièrement délétère, si l'obésité était d'origine purement environne-

mentale nous devrions tous être tôt ou tard en surpoids. L'alternative est qu'il existerait des facteurs individuels, endogènes, qui limiteraient (à niveau de pression environnementale égal) l'engraissement de certains êtres humains.

L'explication la plus rationnelle réside dans notre hérédité : certains individus seraient protégés génétiquement contre l'obésité alors que d'autres seraient vulnérables aux effets environnementaux obésogènes, car porteurs de mutations favorisant l'engraissement excessif. Les études de jumeaux monozygotes (à ADN identique) montrent en effet une forte concordance du phénotype obèse avec une hérédité d'environ 70 % [6], qui est bien supérieure à celle de la plupart des autres traits complexes. Cette forte composante génétique se retrouve à tous âges et dans tous les groupes ethniques. Même l'évolution du poids avec l'âge semble avoir une forte origine génétique. Avoir eu des parents obèses multiplie par trois le risque d'être obèse à l'âge adulte. Pire, c'est l'obésité des parents qui est le déterminant majeur de l'avenir pondéral des jeunes enfants en surpoids. Parallèlement, le diabète de type 2 (DT2) est aussi une maladie familiale avec une héritabilité de 40 à 70 % [7]. En fait l'héritabilité du DT2 apparaît d'autant plus forte dans les études publiées que la caractérisation biologique de la tolérance au glucose est bonne (mesurée par une hyperglycémie provoquée par voie orale par exemple) car les études de jumeaux par questionnaires ont tendance à sous-estimer le nombre de diabétiques.

La fausse piste du génotype d'épargne

Quelle est l'origine de cette prédisposition génétique à l'obésité et au DT2 ? La théorie très populaire du génotype d'épargne, émise en 1962 par Neel, postule que nous serions tous les heureux descendants des survivants des multiples famines qui ont ravagé l'humanité depuis les débuts de l'agriculture [6]. L'avantage sélectif conféré par la frugalité énergétique en temps de disette serait devenu un handicap métabolique depuis que l'accès à l'alimentation est devenu plus aisé. En fait, il n'y a pratiquement aucun argument scientifique pour soutenir cette hypothèse séduisante : d'une part, il n'est pas prouvé que les famines, à la différence des pandémies infectieuses, aient fait disparaître des pans entiers de l'humanité ce qui en limite les effets sélectifs. D'autre part, les études génétiques n'ont jamais mis en évidence des variants génétiques spécifiques aux populations isolées, par exemple du Pacifique, qui sont passées en 40 ans d'un mode de vie traditionnel au régime alimentaire occidental le plus délétère, avec explosion du nombre d'obèses et de diabétiques. L'existence possible d'un plateau haut de la prévalence de l'obésité va aussi à l'encontre du génotype d'épargne qui devrait concerner le plus grand nombre. D'autres théoriciens comme l'écossais John Speakman ont d'autres hypothèses [8] : ils partent de l'observation que dans la nature 80 % des animaux finissent comme aliment de la chaîne alimentaire, et que le poids des espèces est un compromis entre la nécessaire survie pendant l'hiver et la capacité à échapper aux prédateurs. Concernant notre espèce, cela fait bien longtemps que nos prédateurs directs se sont faits rares, et donc que les « gros » ne se font plus manger par les lions à dent de sabre. Selon Speakman, l'humanité aurait ainsi accumulé pendant des millénaires

des mutations de gènes de l'appétit qui n'ont pu s'exprimer du fait de l'accès difficile à l'alimentation. Cependant, dans les dernières décades, l'environnement changeant, l'effet phénotypique de ces mutations s'est fait sentir ce qui aurait contribué à l'augmentation très forte de l'incidence de l'obésité [9]. Mais en même temps, cette théorie suggère un seuil maximal de réponse à l'environnement obésogène qui ne concernerait que les porteurs de mutations, et donc une limite dans l'accroissement du nombre d'obèses. Un argument indirect en faveur de cette théorie vient d'une étude française réalisée sur des familles porteuses de mutations du gène le plus fréquemment muté dans l'obésité monogénique, le récepteur 4 de la mélanocortine (MC4R) [10]. MC4R permet à la leptine d'exercer ses effets anorexigènes via la production dans l'hypothalamus de son ligand l'alpha MSH. Nous avons étudié la pénétrance de l'obésité liée à des mutations perte de fonction de *MC4R* dans des familles multigénérationnelles françaises. Nous avons pu montrer que si 80 % des enfants du XXI^e siècle mutés étaient déjà obèses, seule une minorité de leurs parents et de leurs grands-parents porteurs des mêmes mutations étaient en surpoids au moment de l'enquête. De plus, l'interrogatoire a montré qu'environ 10 % des parents et grands-parents étaient en surpoids à l'âge de 20 ans, ce qui montre l'influence fondamentale de l'exposition à l'environnement, pour des mutations probablement présentes depuis très longtemps puissent conduire à une obésité sévère et précoce.

Un autre argument contre l'hypothèse du rendement énergétique supranormal à l'origine de l'obésité a été apporté à nouveau par les études de jumeaux : si l'héritabilité de l'activité physique est très fiable, celle du comportement alimentaire est très forte (jusqu'à 80 % [11]), ce qui suggère une influence prépondérante des gènes régulant l'appétit. Ceci ne veut pas dire que l'activité physique n'a aucun rôle dans la prévention de l'obésité : une étude finlandaise de jumeaux montre que si l'héritabilité globale de la masse grasse est de 80 %, elle baisse à moins de 20 % chez les paires du jumeaux les plus actifs [12], ce qui suggère une exacerbation des effets des gènes prédisposant à l'obésité chez les individus les plus sédentaires.

L'importance de la voie de la leptine-mélanocortine dans l'obésité monogénique

La preuve la plus éclatante du rôle du génome dans la genèse de l'obésité a été apportée par la découverte de formes monogéniques d'obésité non syndromiques [6]. Si l'on connaissait depuis longtemps des syndromes malformatifs souvent associés à un surpoids comme le syndrome de Bardet-Biedl, l'existence de mutations d'un seul gène assez puissantes pour entraîner une obésité sévère n'était pas attendue, l'obésité étant considérée comme un trait trop complexe pour être purement génétique. Pourtant, après la découverte de la leptine dont l'absence crée l'obésité des souris *ob/ob*, puis celle de son récepteur dont les mutations homozygotes causent l'obésité des souris *db/db*, de nombreuses mutations délétères ont été retrouvées chez l'homme : toutes étaient responsables d'une obésité extrême, à début dans la petite enfance, associée à une hyperphagie parfois irrépressible. Tous les gènes mis en évidence jusqu'à présent dans l'obésité monogénique font partie de la voie de la

leptine-mélanocortine. La leptine, hormone normalement produite par les cellules adipeuses circule et se fixe au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus sur son récepteur spécifique, ce qui active le gène *POMC* qui produit l'alpha-MSH. La mélanocortine active à son tour le récepteur membranaire *MC4R* lié aux protéines *G* qui enclenche un processus de contrôle négatif de l'appétit. La liste des gènes responsables d'obésité monogénique comprend donc la leptine et son récepteur, le gène *POMC* et *MC4R* mais aussi le gène *PCSK1* codant l'enzyme Proconvertase 1/3 (*PC1/3*) qui clive la protéine *POMC*. Plus récemment, ont été mises en évidence des mutations du gène *SIMI* gène de développement de l'hypothalamus qui, en plus d'une obésité souvent très sévère, entraînent des retards mentaux et des troubles du comportement tels qu'on les retrouve dans le syndrome de Prader-Willi [13, 14].

Dans les populations d'origine européenne, les mutations les plus fréquentes, à transmission autosomale dominante (donc actives à l'état hétérozygotes) ont été identifiées dans le gène *MC4R*, comme abordé *supra*. Selon les séries, entre 2 et 5 % des obèses étudiés présentaient des mutations de *MC4R*. Par contre, dans les populations à forte consanguinité, ce sont les mutations de la leptine et de son récepteur qui dominent. Ainsi, dans une cohorte d'obèses Pakistanaise de la région de Lahore, la plupart issus de familles consanguines, 20 % des obèses étudiés portaient des mutations récessives du gène de la leptine, 6,5 % du récepteur de la leptine et 3,5 % de *MC4R* [15] : ainsi près d'un malade sur trois présentait une obésité monogénique connue, soit 6 fois plus que dans les cohortes d'obèses européens. De manière fascinante, alors qu'en Europe une copie mutée du gène *MC4R* est suffisante pour rendre obèse, dans les familles des patients obèses pakistanaïes étudiés les porteurs hétérozygotes des mêmes mutations étaient de poids normal [16]. L'environnement y est certainement différent et moins permissif qu'en France.

En réalité, la relation génotype-phénotype des gènes de l'obésité est très complexe et peut dépendre à la fois du nombre de copies de gènes mutés (transmission co-dominante avec effet dose) et aussi des conséquences de chacune de ces mutations sur la régulation de l'appétit. Ainsi, nous avons montré qu'il existait un large spectre phénotypique témoignant de l'impact fonctionnel des mutations du gène *PCSK1* et du nombre de gènes mutés reçus des parents [17] : le cas princeps décrits en 1997 portait une mutation récessive abolissant totalement l'activité du gène. Outre l'obésité, cet enfant présentait des troubles digestifs sévères rapidement létaux. Un syndrome similaire mais non léthal a été ensuite décrit chez des patients portant 2 mutations moins grave. D'un autre côté, une seule mutation très sévère entraîne une obésité sévère et une intolérance au glucose car l'enzyme *PC1/3* permet le clivage de la proinsuline. De l'autre côté du spectre, des variants codants diminuant légèrement l'activité enzymatique protéolytique ou des polymorphismes non codants modifiant l'expression du gène augmentent simplement le risque relatif de développer une obésité commune.

Ainsi, les études génétiques humaines menées depuis les années 90 ont démontré l'existence d'une obésité monogénique relativement fréquente liée exclusivement à un déficit de contrôle de l'appétit. D'autre part, la forte proportion d'obèses parmi

les enfants ayant un retard mental est connue depuis longtemps. L'explication habituelle était que nombre de ces enfants étaient institutionnalisés, une situation d'isolement propice à la prise de poids. Pourtant, en 2009, nous avons été frappés par la présence d'une anomalie chromosomique chez plusieurs enfants Français, Anglais et Suisses présentant ce phénotype. Ceci a conduit à la démonstration qu'une délétion de 500 000 nucléotides sur le chromosome 16p était responsable d'une nouvelle forme d'obésité extrême, très hyperphagique et souvent associée à un autisme [18]. La pénétrance de cette obésité morbide était de 50 % chez l'enfant, mais pratiquement de 100 % chez l'adulte. Une personne sur 2 000 est porteuse de cette anomalie du nombre de gènes dans cette région. Parallèlement, un nombre équivalent de personnes présentent une duplication chromosomique de cette région qui est associée à une maigreur pathologique, voire à un retard de croissance anorexique chez certains jeunes enfants, avec parfois un développement ultérieur de schizophrénie [19]. Ainsi, ce n'est pas la « qualité » de l'ADN mais sa quantité dans cette région particulière qui va déterminer la corpulence. D'autre part, ces anomalies chromosomiques sont aussi associées à deux maladies psychiatriques opposées. Les mécanismes physiopathologiques en cause restent aujourd'hui mystérieux car il y a 28 gènes différents dans cette région du génome. Un travail expérimental, mené chez le poisson zèbre, a tenté d'exploiter une autre caractéristique clinique de ces patients : un périmètre crânien modifié dans un sens dépendant de la nature de l'anomalie chromosomique. En inactivant ou surexprimant chacun des gènes de la région, une équipe de l'Université de Duke n'a trouvé qu'un seul d'entre eux, *KCTD13*, qui modifiait la taille de la tête de ces poissons [20]. La relevance de ce gène et l'obésité humaine n'est cependant pas encore établie. Au-delà du chromosome 16, plusieurs études ont suggéré un excès d'anomalies du nombre de gènes dans le génome d'enfants obèses de plusieurs populations.

Le puzzle complexe des gènes de l'obésité commune

Malgré leur intérêt physiopathologique majeur, ces formes monofactorielles d'obésité n'expliquent à ce jour qu'une minorité d'obésités (du moins dans les populations non consanguines). Les obésités communes sont quant à elles multifactorielles, liées à l'interaction d'un nombre élevé de gènes avec des facteurs de risque environnementaux. L'exposition à cet environnement obésogène augmente le risque d'obésité chez les porteurs d'un nombre élevé d'allèles à risque. Depuis 2007, les études pan génomiques par puces à ADN (*Genome Wide Association Studies*, GWAS en anglais) ont identifié plus d'une centaine de gènes de prédisposition à l'obésité commune [21]. Au départ, les études portaient sur quelques milliers de personnes seulement, et seul un gène augmentant le risque d'obésité et modifiant l'IMC dans des populations générales avait été trouvé et avait été nommé *FaT and Obesity gene* [22]. Puis les travaux du consortium mondial GIANT portant finalement sur plusieurs centaines de milliers de personnes ont identifié plusieurs dizaines d'autres, dont l'impact individuel est cependant très faible, confirmant la nature très polygénique de l'obésité. Autant la fonction des gènes d'obésité monogénique est claire-

ment établie, autant celle d'une grande partie des gènes d'obésité commune reste inconnue. Si certains de ces variants non codants situés à proximité de gènes connus comme *MC4R* sont aussi associés à une modification du comportement alimentaire [23], la plupart n'ont pas d'impact évident sur les paramètres de faim. Pourtant, la très grande majorité est exprimée dans le système nerveux central et particulièrement dans certaines régions du cerveau qui interviennent dans les mécanismes de récompense et d'addiction. Ceci suggère un impact non pas sur la satiété mais plutôt sur les mécanismes de régulation hédoniste de la prise alimentaire.

L'exemple du gène *FTO*, dont l'impact sur l'obésité commune est le mieux établi et le plus important (environ 40 % d'augmentation du risque relatif des porteurs du variant à risque par rapport aux non porteurs), démontre les difficultés de ces études fonctionnelles post GWAS. En effet, cette région génomique comprend 3 gènes (dont *FTO*) et selon les études publiées chacun des 3 gènes pourrait expliquer ou contribuer au développement de l'obésité. L'affaire se complique encore car en plus d'un impact possible sur l'hypothalamus et donc les comportements alimentaires, un effet sur le tissu adipeux et notamment sur la production de chaleur à partir du gras a été proposé [24]. Bref, on ne sait toujours pas la contribution de *FTO* à la physiopathologie de l'obésité. D'un autre côté, l'obésité étant une maladie systémique, il n'est peut-être pas étonnant que des gènes à fonction pléiotrope puissent contribuer de plusieurs manières à la pathogénèse de l'obésité.

Vers une médecine de précision de l'obésité ?

Quelle est l'utilité de la génétique dans la compréhension et la prise en charge de l'obésité ? Les études génétiques animales et humaines des 20 dernières années ont révolutionné les connaissances de cette maladie. Et le séquençage du génome de patients obèses et de leurs familles va probablement apporter de nouvelles données importantes sur les mécanismes de l'homéostasie énergétique. Mais qu'en est-il en diagnostic et prise en charge des patients ? À ce jour, seule la leptine recombinante est enfin parvenue sur le marché pharmaceutique en 2015, mais hélas la plupart des patients qui en auraient besoin (car ils ne produisent pas de leptine) viennent de pays trop pauvres pour s'en procurer. Après des débuts décevants, une nouvelle génération d'agonistes du récepteur *MC4R*, sans effets secondaires majeurs apparents, pourrait être utile dans certaines obésités monogéniques (comme les mutations du gène *POMC*). Cependant, le traitement le plus efficace actuel des obésités morbides est la chirurgie bariatrique. Plusieurs centaines de milliers de patients en ont bénéficié dans le monde en 2015. Mais cette chirurgie mutilante a des effets secondaires fréquents (environ 15 %) et parfois majeurs (allant par exemple jusqu'à des avitaminoses majeures). Certaines données suggèrent que les patients souffrant d'une obésité monogénique, surtout associées à des troubles sévères du comportement alimentaire, auraient un risque post opératoire important et nécessiteraient une prise en charge particulière (par exemple en évitant les techniques de cerclage).

Si l'identification des formes monogéniques d'obésité peut être cliniquement utile, encore faut-il être capable de d'identifier ces patients rapidement, de manière fiable et à un coût raisonnable. En d'autres termes il faut que le rendu du criblage génétique se fasse en quelques semaines de manière à ce que l'information soit utile dans un contexte de médecine de précision. Jusqu'à ces dernières années l'analyse génétique réalisée gène par gène par la technique de Sanger était lente, chère et ne portait que sur un tout petit nombre de gènes (en général MC4R et parfois leptine). Avec l'extraordinaire développement du séquençage de nouvelle génération à haut débit (*Next Generation Sequencing*, NGS en anglais), il a été possible de développer des tests génétiques ciblant tous les gènes connus d'obésité monogénique (y compris les obésités syndromiques) de très forte sensibilité et coûtant moins de 300 € [25].

Les nouveaux horizons des gènes de l'obésité

L'intestin joue un rôle majeur non seulement dans la digestion des aliments mais aussi dans la régulation du métabolisme via les nombreuses hormones produites par le tube digestif et par sa flore bactérienne. Ainsi, des facteurs génétiques qui modifieraient la digestion des nutriments ou leurs voies de signalisation intestinale, pourraient aussi influencer le développement de l'obésité. Ainsi, nous avons pu montrer qu'une mutation délétère du récepteur intestinal aux acides gras à longue chaîne GPR120 augmentait le risque d'obésité sévère et modulait l'équilibre glycémique chez la souris et chez l'homme [26, 27]. Récemment, nous avons étudié le gène de l'alpha amylase salivaire *AMY1* qui contrôle la digestion des hydrates de carbones complexes en dégradant les amidons branché. La région chromosomique des différentes amylases (salivaire et pancréatique) est unique dans le génome car dans l'espèce humaine (et seulement chez elle) ces gènes sont dupliqués. Ainsi, le nombre de copies d'*AMY1* varie selon les individus entre 1 et 20 copies. Il a été proposé qu'à partir du moment où l'agriculture s'est imposée et donc où l'alimentation humaine est devenue riche en amidon, les personnes possédant une grande activité amylase de par la duplication de ce gène avait un avantage génétique sélectif [28]. Nous avons montré que posséder un nombre élevé de copies d'*AMY1* protégeait de l'obésité surtout chez l'enfant [29, 30]. Les mécanismes physiopathologiques en cause sont inconnus mais il est possible que la digestion facilitée des amidons modifie la flore bactérienne qui en retour va générer des acides gras à courte chaîne à fort impact métabolique.

Avec le séquençage complet de l'exome ou même du génome entier, en particulier chez des obèses morbides et leur famille, il est probable que de nouveaux gènes d'obésité vont bientôt apparaître. De la connaissance des voies métaboliques qu'ils contrôlent on peut espérer mieux comprendre la pathogénèse de l'obésité et de ses complications (dont le DT2). Et ainsi progresser vers la médecine de précision de l'obésité.

RÉFÉRENCES

- [1] Narayan KMV. Type 2 Diabetes: Why We Are Winning the Battle but Losing the War? 2015 Kelly West Award Lecture. *Diabetes Care*. 2016 Jan 5;39(5):653-63.
- [2] Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1513-30.
- [3] Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19— 2 million participants. *The Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1377-96.
- [4] Franco M, Bilal U, Orduñez P, Benet M, Morejón A, Caballero B, et al. Population-wide weight loss and regain in relation to diabetes burden and cardiovascular mortality in Cuba 1980-2010: repeated cross sectional surveys and ecological comparison of secular trends. *BMJ*. 2013 Apr 9;346:f1515.
- [5] Bourgeois N, Brauer P, Simpson JR, Kim S, Haines J. Interventions for prevention of childhood obesity in primary care: a qualitative study. *CMAJ Open*. 2016 May 9 ; 4(2):E194-9.
- [6] El-Sayed Moustafa JS, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Jul;9(7):402-13.
- [7] Bonnefond A, Froguel P. Rare and Common Genetic Events in Type 2 Diabetes: What Should Biologists Know? *Cell Metab*. 2015 Mar;21(3):357-68.
- [8] Speakman JR. A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the “predation release” hypothesis. *Cell Metab*. 2007 Jul;6(1):5-12.
- [9] Speakman JR. Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the “drifty gene” hypothesis. *Int J Obes* 2005. 2008 Nov;32(11):1611-7.
- [10] Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J, et al. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes*. 2008 Sep;57(9):2511-8.
- [11] Carnell S, Haworth CMA, Plomin R, Wardle J. Genetic influence on appetite in children. *Int J Obes* 2005. 2008 Oct;32(10):1468-73.
- [12] Silventoinen K, Hasselbalch AL, Lallukka T, Bogl L, Pietiläinen KH, Heitmann BL, et al. Modification effects of physical activity and protein intake on heritability of body size and composition. *Am J Clin Nutr*. 2009 Oct;90(4):1096-103.
- [13] Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghossaini M, Ramachandrapa S, Bersten DC, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *J Clin Invest*. 2013 Jul 1;123(7):3037-41.
- [14] Montagne L, Raimondo A, Delobel B, Duban-Bedu B, Noblet FS, Dechaume A, et al. Identification of two novel loss-of-function SIM1 mutations in two overweight children with developmental delay. *Obesity*. 2014;22(12):2621-4.
- [15] Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Philippe J, Durand E, Arshad M, et al. Novel LEPR mutations in obese Pakistani children identified by PCR-based enrichment and next generation sequencing. *Obesity*. 2014;22(4):1112-7.
- [16] Saeed S, Butt TA, Anwer M, Arslan M, Froguel P. High prevalence of leptin and melanocortin-4 receptor gene mutations in children with severe obesity from Pakistani consanguineous families. *Mol Genet Metab*. 2012 May;106(1):121-6.

- [17] Philippe J, Stijnen P, Meyre D, De Graeve F, Thuillier D, Delplanque J, et al. A nonsense loss-of-function mutation in PCSK1 contributes to dominantly inherited human obesity. *Int J Obes* 2005. 2015 Feb;39(2):295-302.
- [18] Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, de Smith AJ, Martinet D, Andersson J, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature*. 2010 Feb 4; 463(7281):671-5.
- [19] Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, Harewood L, Walters RG, Kutalik Z, et al. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature*. 2011 Oct 6;478(7367):97-102.
- [20] Golzio C, Willer J, Talkowski ME, Oh EC, Taniguchi Y, Jacquemont S, et al. KCTD13 is a major driver of mirrored neuroanatomical phenotypes of the 16p11.2 copy number variant. *Nature*. 2012 May 16;485(7398):363-7.
- [21] Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015 Feb 12;518(7538):197-206.
- [22] Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 2007 Jun;39(6):724-6.
- [23] Stutzmann F, Cauchi S, Durand E, Calvacanti-Proença C, Pigeyre M, Hartikainen A-L, et al. Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. *Int J Obes* 2005. 2009 Mar;33(3):373-8.
- [24] Herman MA, Rosen ED. Making Biological Sense of GWAS Data: Lessons from the FTO Locus. *Cell Metab*. 2015 Oct 6;22(4):538-9.
- [25] Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Muller J, Saeed S, Arslan M, et al. Highly sensitive diagnosis of 43 monogenic forms of diabetes or obesity through one-step PCR-based enrichment in combination with next-generation sequencing. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):460-7.
- [26] Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy O, Bonnefond A, Hara T, Yengo L, et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature*. 2012 Mar 15;483(7389):350-4.
- [27] Bonnefond A, Lamri A, Leloire A, Vaillant E, Roussel R, Lévy-Marchal C, et al. Contribution of the low-frequency, loss-of-function p.R270H mutation in FFAR4 (GPR120) to increased fasting plasma glucose levels. *J Med Genet*. 2015 May 29 ; jmedgenet-2015-103065.
- [28] Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, Lee AS, Fiegler H, Redon R, et al. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet*. 2007 Oct;39(10):1256-60.
- [29] Falchi M, El-Sayed Moustafa JS, Takousis P, Pesce F, Bonnefond A, Andersson-Assarsson JC, et al. Low copy number of the salivary amylase gene predisposes to obesity. *Nat Genet*. 2014 May;46(5):492-7.
- [30] Mejia-Benítez MA, Bonnefond A, Yengo L, Huyvaert M, Dechaume A, Peralta-Romero J, et al. Beneficial effect of a high number of copies of salivary amylase AMY1 gene on obesity risk in Mexican children. *Diabetologia*. 2015 Feb;58(2):290-4.

QUESTIONS — RÉPONSES — COMMENTAIRES

(Q) : dans les formes monogéniques d'obésité, est-ce que le type de mutation faux-sens influence le phénotype ?

(R) : on peut penser que si aucune protéine n'est fabriquée, l'effet est sévère. Sur PCSK1 et MC4R on a montré qu'il existe une relation linéaire entre l'activité des

mutations et la sévérité du phénotype. Ce qui est fait en pratique et en routine est relativement simple par rapport à la complexité des mécanismes en jeu.

Professeur ISRAËL (Q) : dans une population de patients de très grande maigreur, avez-vous trouvé des gens ayant des mutations ?

(R) : le seul exemple connu à ce jour est la duplication du chromosome 16 retrouvé chez les enfants qui ne grossissaient pas. Des collègues travaillent sur des anorexies, des maigreurs constitutionnelles sans résultat probant jusqu'ici.

François TRIVIN (Q) : d'autres pathologies endocriniennes se traduisent par une obésité n'impliquant pas la voie de la leptine, notamment le syndrome des ovaires polykystiques. Peut-on identifier des anomalies génétiques ou est-ce simplement l'aspect nutritionnel ou l'accumulation de glucose ?

(R) : le syndrome des ovaires polykystiques est dû à une insulino-résistance. Les généticiens n'ont rien trouvé de probant lié à ce type de syndrome.

Philippe BOUCHARD (R) : le syndrome des ovaires polykystiques qui touche 15 à 25 % des femmes est une maladie de fabrication des androgènes dans l'ovaire pour laquelle des gènes ont été identifiés. Cette maladie est responsable d'une infertilité. L'obésité sur le syndrome est amplifiée par l'insulino-résistance.

(Q) : les facteurs environnementaux qui modulent l'expression génique sont-ils indépendants du génome ou agissent-ils après l'intermédiaire d'une modification épigénétique ?

(R) : lorsqu'on n'a pas de preuve, les généticiens disent que c'est épigénétique. En fait, les arguments épidémiologiques sont prédominants. Sur le diabète gestationnel, par exemple, je pense que ce sont les changements de l'environnement, de l'éducation qui représentent des arguments plus solides que les facteurs épigénétiques.

(Q) : y-a-t-il des études menées sur la maladie de Bardet-Biedl, maladie récessive autosomique, se traduisant par une rétinopathie pigmentaire et par une obésité ?

(R) : dans cette maladie, 15 gènes ont été trouvés. Les mutations MC4R rendent obèses car elles interagissent avec les protéines ciliaires. Les anomalies génétiques seraient apparentées à des maladies ciliaires. Le modèle des maladies ciliaires est fascinant. Ce sont des maladies très rares.

