

L'obésité sévère une maladie héréditaire du comportement alimentaire

La première carte génétique de l'obésité sévère vient d'être obtenue grâce aux puces à ADN. Ce résultat est publié le 18 Janvier 2009 dans *Nature Genetics* par l'équipe de Philippe Froguel et David Meyre, respectivement directeur de recherche CNRS et chercheur Inserm au laboratoire "Génomique et physiologie moléculaire des maladies métaboliques" (1), associés à leurs collègues britanniques de l'Imperial College. Menée en collaboration avec des chercheurs français, finlandais, suisses, canadiens et allemands, cette étude a permis la découverte de trois nouveaux gènes qui augmentent le risque d'obésité sévère mais aussi la banale prise de poids au sein de la population. Elle souligne qu'il n'y a pas de différence de nature entre le surpoids et les différentes formes d'obésité (modérée, sévère ou massive).

L'obésité progresse partout dans le monde de façon épidémique. Les complications de santé qui y sont liées (diabète de type 2 (2), maladies cardio-vasculaires, cancer) pourraient, pour la première fois dans l'histoire, amener à une espérance de vie de nos enfants plus faible de plusieurs années que celle de leurs parents. Même si l'augmentation du nombre de personnes obèses depuis deux décennies comporte des causes sociétales bien identifiées (sédentarité, "malbouffe"...), l'hérédité joue un rôle important dans la détermination du poids (70% héréditaire) et dans la survenue de l'obésité, d'autant plus lorsqu'elle est sévère et apparaît précocement.

Première carte génétique de l'obésité

L'équipe de Philippe Froguel s'attache depuis 15 ans à mieux comprendre les bases moléculaires du diabète de type 2 et de l'obésité présente chez 80% des diabétiques. Elle a mis ainsi en évidence plusieurs gènes responsables de formes monogéniques d'obésité et a montré leur rôle essentiel dans le contrôle de l'appétit. Depuis l'établissement d'une carte complète des variations génétiques humaines, il est possible d'explorer à grande échelle, via la technologie des puces à ADN, tous les gènes impliqués dans une prédisposition génétique à l'obésité. Grâce aux financements conjoints de l'ANR (3), de la Région Nord Pas-de-Calais et du Medical Research Council, les chercheurs français et britanniques ont balayé le génome entier de 2 796 volontaires français : 1 380 avaient une obésité familiale sévère, comparés à 1 416 sujets minces. Les mutations génétiques les plus susceptibles d'entraîner l'obésité ont ensuite été analysées chez 14 000 échantillons de Français, de Suisses, d'Allemands ou de Finlandais.

Les scientifiques pilotés par Philippe Froguel et David Meyre ont tout d'abord confirmé que les gènes FTO et MC4R (4) jouaient un rôle majeur dans la susceptibilité à l'obésité commune et à la prise de poids en population générale. Ces deux gènes agissent via un contrôle du comportement alimentaire.

Trois nouveaux gènes associés à l'obésité et à la prise de poids sont identifiés

Les chercheurs ont aussi trouvé des variations de l'ADN à proximité des gènes MAF et PTER (5), et directement dans la séquence codante du gène NPC1. Ces polymorphismes génétiques, largement répandus dans les populations européennes, modulent le risque d'obésité sévère et la prise de poids en population générale tout au long de la vie. Le gène NPC1 comporte plus de 200 mutations pathogéniques responsables de la maladie de Niemann-Pick type C, une atteinte neurodégénérative progressive. Les souris privées de NPC1 présentent, en plus de désordres neurologiques, une perte de poids et un manque d'appétit. La mutation associée à l'obésité pourrait donc induire une augmentation de la fonction de la protéine NPC1, celle-ci fonctionnant trop bien dès lors que le gène NPC1 est muté. Le gène MAF, lui, code pour une protéine particulière qui est impliquée dans la différenciation du tissu adipeux (tissu en charge du stockage des graisses) et dans la production d'une hormone d'origine digestive intervenant dans la satiété et la sécrétion de l'insuline. Un dernier gène (PRL) est associé à l'obésité et à la prise de poids plus spécifiquement chez l'adulte. PRL produit la prolactine, une hormone bien connue pour son effet déclencheur de la lactation chez la femme. La prolactine joue aussi un rôle dans le contrôle de la prise alimentaire.

Complétant les approches génétiques menées auprès des populations générales, ces travaux révèlent que l'étude des formes familiales d'obésité sévère est particulièrement utile pour en comprendre les causes génétiques. Ils démontrent le rôle fondamental du comportement alimentaire dans la régulation et l'évolution de la corpulence humaine et dans la survenue des obésités sévères de l'enfant. Ces résultats devraient permettre à plus long terme l'identification précoce des enfants les plus à risque d'obésité ainsi que la mise en place de stratégies médicales préventives et thérapeutiques personnalisées ■

Ces résultats ont été obtenus grâce à des familles bénévoles comportant des enfants et/ou des adultes obèses. Pour poursuivre les recherches, il est indispensable de disposer d'ADN d'un plus grand nombre de sujets français. Un numéro vert est à disposition pour tout renseignement : 0800 02 04 12 (Appel gratuit depuis une ligne fixe).



- (1) CNRS/ Université Lille 2 Droit et Santé/ Institut Pasteur de Lille.
- (2) Il s'agit d'un diabète non insulino-dépendant qui survient lorsque l'organisme est incapable de fournir assez d'insuline pour répondre aux besoins ou bien incapable de répondre comme il convient même si l'insuline est produite.
- (3) Agence nationale de la Recherche.
- (4) Publication par l'équipe lilloise en juin 2007 et en juin 2008 dans *Nature Genetics*.
- (5) Ce gène n'a pas de fonction connue pour l'instant.