

L'épidémiologie génétique et la génétique moléculaire de l'obésité : les enseignements de l'étude des familles de Québec

**Louis Pérusse
Yvon C. Chagnon
Treva Rice
D.C. Rao
Claude Bouchard**

L'obésité est une maladie complexe qui affecte près d'une personne sur trois dans la plupart des pays industrialisés. Les recherches menées au cours des dix dernières années dans les domaines de l'épidémiologie génétique et de la génétique moléculaire permettent d'affirmer que l'obésité, ainsi que la susceptibilité des individus à prendre ou à perdre du poids, sont en partie déterminées par nos gènes. Dans le cadre de l'étude des familles de Québec, l'héritabilité des divers phénotypes de l'obésité varie de 10 % à 50 % et les analyses de ségrégation suggèrent qu'un (ou quelques) gène(s) à transmission autosomique récessive pourrai(en)t y exercer une influence majeure. La carte génétique de l'obésité, établie à partir des résultats provenant d'études animales et humaines, indique que tous les chromosomes, à l'exception du chromosome Y, contiennent des gènes ou des locus potentiellement impliqués dans l'étiologie de cette maladie.

ADRESSES

L. Pérusse: *professeur*. Y.C. Chagnon: *professeur*. C. Bouchard: *professeur, chaire de recherche sur l'obésité Donald-B.-Brown*. Division de kinésiologie, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval, Sainte-Foy, Québec, G1K 7P4 Canada. T. Rice: *professeur assistant*. Division de biostatistiques, Faculté de médecine, Université de Washington à Saint-Louis. D.C. Rao: *professeur, directeur de la division de biostatistiques*. Division de biostatistiques, Washington University School of Medicine, 660 South Euclid Avenue, Box 8067, Saint-Louis, MO 63110-1093, États-Unis.

TIRÉS À PART

L. Pérusse.

L'augmentation de la prévalence de l'obésité dans la plupart des pays industrialisés et son association à un risque plus élevé de morbi-mortalité ont contribué à susciter l'intérêt de la communauté médicale et scientifique. Depuis l'observation de Davenport en 1923 [1] montrant que l'obésité avait tendance à se concentrer au sein de certaines familles, des progrès importants ont été réalisés au cours des

10 dernières années dans notre compréhension des bases génétiques de l'obésité. Ils sont survenus principalement sur deux fronts, celui de l'épidémiologie génétique et celui de la génétique moléculaire avec le clonage des gènes responsables de l'obésité dans les modèles murins de l'obésité. Pour présenter ces progrès réalisés nous nous appuyerons sur les résultats obtenus dans l'étude des familles de Québec (*Quebec Family Study*, QFS).

Épidémiologie génétique

Les études d'épidémiologie génétique sont utiles, entre autres, pour quantifier l'importance des ressemblances familiales, estimer les contributions relatives des facteurs génétiques et non génétiques pour un phénotype d'intérêt, déterminer si oui ou non ce trait est influencé par la ségrégation d'un gène à effet majeur ou évaluer s'il existe un (ou des) gène(s) pouvant affecter la co-variation entre l'obésité et ses co-morbidités.

Études d'héritabilité

Il est bien établi que l'obésité est caractérisée par des ressemblances familiales. Les premières études effectuées sur ce sujet avec les données de QFS ont confirmé les résultats déjà obtenus au sein d'autres populations et ont montré une agrégation familiale significative pour plusieurs phénotypes [2, 3]. Malgré cette évidence de ressemblances familiales, le risque d'obésité chez un individu présentant des antécédents familiaux d'obésité n'est pas bien connu. Il peut être calculé au moyen du risque relatif standardisé (*standardized risk ratio*, SSR) pour l'âge et le sexe, obtenu en comparant la prévalence de l'obésité au sein de familles d'individus obèses à celle observée dans la population. Des études récentes ont calculé ce risque en utilisant l'indice de masse corporelle (*body mass index* ou BMI = masse corporelle en kg/taille en m²) comme mesure de l'obésité [4, 5]. Elles ont montré que la prévalence de l'obésité était significativement plus élevée au sein des familles d'individus obèses que dans la population. Ce risque augmente de façon linéaire avec la sévérité de l'obésité chez le propositus. Ainsi, on estime que le risque d'obésité sévère (BMI ≥ 40) est multiplié par cinq environ dans les familles dont le propositus a un BMI égal ou supérieur à 30 kg/m² [5], alors que pour un niveau d'obésité plus modéré (BMI ≥ 30), le risque d'obésité familiale est estimé à deux. Ces travaux démontrent la nature familiale de l'obésité et indiquent que la tendance de l'obésité à se concentrer dans les familles augmente avec la sévérité de l'obésité.

En revanche, il n'existe pas de consensus quant à la contribution relative de l'hérédité et de l'environnement familial. Les résultats de certaines études suggèrent que l'environnement familial est plus important que les gènes, alors que d'autres suggèrent que les facteurs génétiques expliquent la majorité des différences interindividuelles. En effet, des valeurs d'héritabilité variant de près de 0 % à 90 % ont été publiées pour le BMI. Ces écarts dans les valeurs d'héritabilité s'expliquent principalement par des facteurs d'ordre méthodologique comme la nature des données familiales (études familiales, études de jumeaux ou études avec adoptés), le nombre et l'âge des sujets et la méthode d'analyse utilisée pour estimer l'héritabilité. De façon générale, les valeurs dérivées des études de jumeaux sont les plus élevées (50 % à 80 %) alors que celles dérivées des études d'adoptés sont les plus faibles (10 % à 30 %). Lorsque les études sont fondées sur des familles nucléaires, les valeurs d'héritabilité varient entre 25 % et 55 %.

Nos propres études fondées sur la cohorte QFS nous ont permis d'estimer la fraction de la variance phénotypique que l'on peut attribuer aux facteurs génétiques pour une série de phénotypes associés à l'obésité ou à la distribution du tissu adipeux. Les phénotypes mesurés au sein de QFS incluent le BMI, la quantité de graisse sous-cutanée évaluée par la somme de plis adipeux mesurés sur six différents sites, la masse maigre, la masse grasse, le pourcentage de graisse dérivé de la pesée hydrostatique et la quantité de graisse viscérale estimée par tomodensitométrie. Les résultats, résumés sur la figure 1, indiquent que l'effet génétique n'est que de 5 % pour le BMI et la graisse sous-cutanée (somme des 6 plis adipeux) alors qu'il atteint 25 % pour la masse grasse et le pourcentage de graisse. La variance résiduelle correspond aux facteurs liés à l'environnement dont certains peuvent faire l'objet de transmission entre les générations. Au sein des familles de QFS, nous avons montré que cette transmission dite culturelle (non génétique) des parents aux enfants (non indiquée sur la figure 1) peut atteindre jusqu'à 30 % de la variance phénotypique [3]. Cette

transmission culturelle est souvent confondue avec l'effet génétique et peut expliquer les niveaux élevés d'héritabilité observés dans certaines études.

Des revues récentes de la littérature sur la génétique de la distribution du tissu adipeux [6, 7] indiquent qu'environ 30 % à 50 % de la variance observée au sein de la distribution du tissu adipeux sous-cutané, après ajustement pour la masse grasse, est explicable par des facteurs génétiques (valeur moyenne de 40 % indiquée dans la figure 1). En appliquant la technique de l'analyse des composantes principales à la mesure des 6 plis cutanés obtenus sur 1 237 sujets provenant de 308 familles de QFS, Li *et al.* [8] ont identifié trois composantes expliquant 88 % de la variance observée et ont montré qu'elles étaient déterminées par des facteurs génétiques dans une proportion de 50 %.

La quantité de graisse accumulée dans la cavité abdominale (ou graisse viscérale) est souvent considérée comme le dépôt de tissu adipeux le plus étroitement associé au risque de morbidité. La nécessité de recourir à des techniques d'imagerie pour éva-

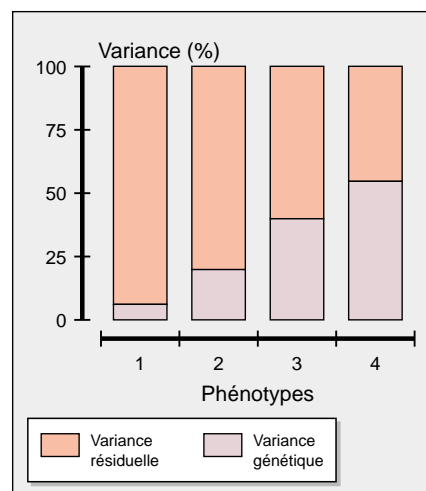


Figure 1. **Fraction de la variance phénotypique attribuable aux effets génétiques et environnementaux pour divers phénotypes de l'obésité mesurés dans l'étude des familles de Québec (QFS).** 1: BMI et quantité de graisse sous-cutanée; 2: pourcentage de graisse et masse grasse; 3: masse maigre et distribution de la graisse sous-cutanée; 4: graisse viscérale. (D'après [4, 9].)

luer la quantité de graisse viscérale rend difficile les études génétiques à son sujet. Dans la cohorte QFS, la graisse viscérale a été estimée par tomomodensitométrie entre les vertèbres L4 et L5. Une étude fondée sur 366 sujets adultes de QFS a rapporté une héritabilité de 56 % pour la graisse viscérale après ajustement pour l'âge, le sexe et la masse grasse totale [9]. Un niveau voisin d'héritabilité (48 %) a été observé au sein d'une autre étude de familles (HÉRITAGE) [10]. Ces résultats suggèrent que la quantité de graisse intra-abdominale, indépendamment de l'adiposité totale, est fortement influencée par les gènes.

Études de ségrégation

À l'aide de l'analyse de ségrégation, il est possible de déterminer si la distribution d'un phénotype est influencée par la présence d'un gène à effet majeur et d'estimer, si tel est le cas, le mode de transmission de ce gène. L'analyse de ségrégation postule que la distribution d'un phénotype est influencée par des contributions additives et indépendantes d'un gène à effet majeur, d'effets polygéniques et d'effets liés à l'environnement non transmissibles (variance résiduelle). Plusieurs études ont testé l'hypothèse de la ségrégation d'un gène à effet majeur pour le BMI et la masse grasse. La plupart des analyses de ségrégation portant sur ces deux phénotypes suggèrent la présence d'un gène à effet majeur (Tableau I). Ainsi, parmi les neuf études réalisées sur le

BMI, seules deux n'ont pu mettre en évidence l'effet d'un gène à effet majeur, alors que sept autres rejetaient l'hypothèse de la contribution d'un tel gène. Parmi ces dernières, quatre concluaient à une transmission mendélienne récessive avec des fréquences géniques variant de 0,20 à 0,25 et des effets polygéniques de l'ordre de 40 % à 45 %. De plus, quatre études de ségrégation ont porté sur des mesures directes de la masse grasse obtenues par pesée hydrostatique ou par bio-impédance. Les résultats de trois de ces études suggèrent que, outre les effets polygéniques qui expliquent 20 % à 30 % de la variance phénotypique, la masse grasse est également influencée par la présence d'un gène à effet majeur, caractérisé par une transmission autosomique récessive, et une fréquence de l'allèle associé à une augmentation de l'adiposité variant de 0,24 à 0,34 au sein des populations étudiées.

Les mêmes études ont été réalisées sur les familles de QFS pour le BMI et la masse grasse et ont révélé la présence d'un gène à effet majeur transmis de façon autosomique récessive [11, 12] dont l'effet variait avec l'âge et le sexe des individus [13]. La distribution de la graisse sous-cutanée, après ajustement pour la masse grasse, était influencée par un gène à effet majeur ayant une transmission autosomique récessive et expliquant environ 35 % de la variance phénotypique [14].

Plus récemment, deux rapports ont conclu que la graisse viscérale était

également influencée par un gène à effet majeur au sein des études familiales de QFS et d'HÉRITAGE [15, 16]. Dans les familles de QFS, le gène à effet majeur, transmis sur le mode autosomique récessif, comptait pour 51 % de la variance au sein de la graisse viscérale et des effets polygéniques contribuaient pour 21 % de la variance. Cependant, après ajustement de la graisse viscérale pour la masse grasse, l'effet du gène à effet majeur n'était plus compatible avec une transmission mendélienne. Ces résultats suggèrent la présence d'un pléiotropisme : le gène à effet majeur, identifié pour la masse grasse [12], pourrait également influencer la quantité de graisse viscérale [15]. Des analyses de même type, effectuées sur les données de la cohorte HÉRITAGE, se sont traduites par des résultats semblables [16].

Dans le but de tester cette hypothèse d'un pléiotropisme génétique, Rice *et al.* [17] ont cherché à déterminer si, outre les effets génétiques spécifiques à la masse grasse et à la graisse viscérale, il n'y aurait pas d'effets génétiques communs aux deux phénotypes. Les résultats de cette étude (figure 2) montrent que la masse grasse et la graisse viscérale sont influencées par des effets génétiques (G1 et G2) et liés à l'environnement (E1 et E2) qui leurs sont propres et que l'héritabilité des deux phénotypes atteint respectivement environ 25 % et 55 %. La figure 2 indique également que la variance commune à ces deux phénotypes au sein de la cohorte de QFS atteint 43 %. Cette co-variation phénotypique est caractérisée par des ressemblances familiales et il existe des facteurs génétiques communs à ces deux phénotypes (G3) qui expliquent environ 30 % de leur co-variation. Ces résultats confirment la présence d'un pléiotropisme génétique et suggèrent la présence de gènes qui affectent simultanément la quantité de masse grasse et la quantité de graisse viscérale.

Interaction génotype-environnement

Une confirmation du rôle de l'hérédité dans la prédisposition à prendre du poids et à accumuler du tissu adipeux fut obtenue en soumettant plusieurs paires de jumeaux homozy-

Tableau I

RÉSUMÉ DES ANALYSES DE SÉGRÉGATION POUR DES PHÉNOTYPES DE L'OBÉSITÉ

9 études pour le BMI	4 études pour la masse grasse
<ul style="list-style-type: none"> - 2 avec absence de gène à effet majeur^a - 3 avec gènes à effets majeurs mais transmission non mendélienne^b - 4 avec gènes à effets majeurs transmis de façon mendélienne transmission récessive ; fréquences géniques ; entre 0,20 et 0,25 ; effets polygéniques entre 40 % et 45 %^c 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 avec gène à effet majeur mais transmission non mendélienne^d - 3 avec gènes à effets majeurs transmis de façon mendélienne ; transmission récessive ; fréquences géniques entre 0,24 et 0,34 ; effets polygéniques entre 20 % et 30 %^e

a. source [50, 51]; b. source [11, 52, 53]; c. source [54, 56-58]; d. source [53]; e. source [12, 16, 55].

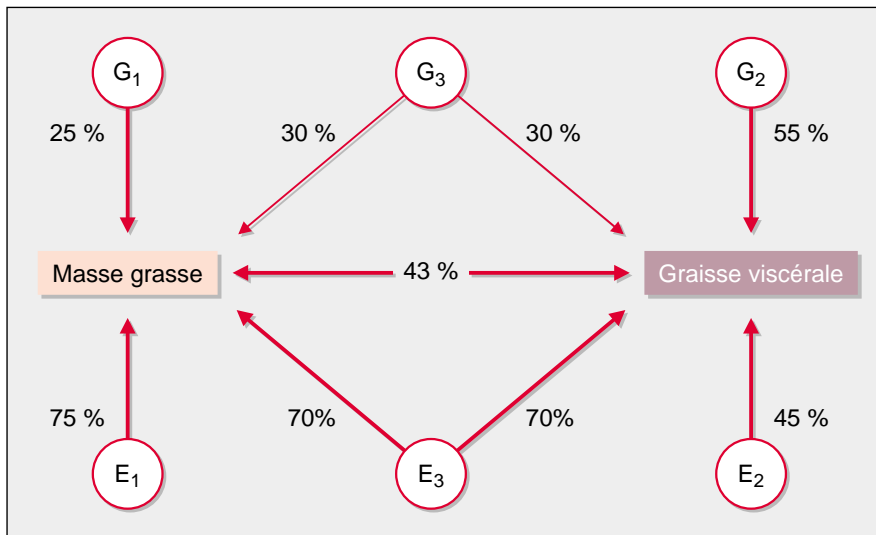


Figure 2. **Représentation schématique des effets génétiques sur la masse grasse et la graisse viscérale (ajustée pour la masse grasse) ainsi que sur la co-variation entre les deux phénotypes au sein des familles de QFS.** G_1 et G_2 représentent respectivement les effets génétiques spécifiques de la masse grasse et de la graisse viscérale, E_1 et E_2 les effets respectifs de l'environnement, spécifiques de la masse grasse et de la graisse viscérale, G_3 et E_3 les effets génétiques et liés à l'environnement commun aux deux phénotypes. (D'après [17].)

gotes à un bilan énergétique positif ou négatif et en comparant la réponse intrapaire à la réponse entre les paires de jumeaux. Ainsi, dans une première étude [18], nous avons soumis 12 paires de jumeaux homozygotes de sexe masculin à une suralimentation qui consistait en un apport supplémentaire de 1000 kcal par jour, 6 jours par semaine, pendant 100 jours. Cet excédent fut calculé à partir de l'apport calorique quotidien nécessaire au maintien d'un poids stable pendant une période de 14 jours qui précéda la phase de suralimentation. Dans une seconde étude [19], 7 paires de jumeaux homozygotes de sexe masculin furent soumises à un déficit énergétique de 1000 kcal par jour. Le bilan énergétique négatif était induit par un exercice physique effectué sur ergocycle, deux fois par jour, 9 jours sur 10, pendant une période de 93 jours, tout en conservant l'apport calorique constant, tel qu'il avait été mesuré pendant plus de deux semaines avant le début de l'expérience. En dépit du fait que chaque sujet était soumis au même excédent ou au même déficit calorique, de très grandes différences

interindividuelles dans le gain ou la perte de poids furent observées. Toutefois, comme l'indique la figure 3, les différences notées dans la réponse aux traitements n'étaient pas distribuées de façon aléatoire entre les génotypes, c'est-à-dire entre les paires de jumeaux. Ainsi, en réponse à la suralimentation, on observait environ 3 fois plus de variations (rapport F de l'analyse de variance = 3,4) entre les individus de génotypes différents que chez les individus ayant le même génotype, et la ressemblance intrapaire mesurée par le coefficient intraclass de corrélation atteignait une valeur de 0,55. Dans le cas de la réponse au bilan énergétique négatif, il y avait près de 7 fois plus (rapport F = 6,8) de variations dans la réponse entre les paires qu'au sein des membres d'une même paire de jumeaux, et la corrélation intraclass atteignait 0,74. Cette similitude intrapaire dans la réponse à la suralimentation ou à un bilan énergétique négatif fut également observée pour plusieurs autres phénotypes d'obésité, incluant la quantité de graisse sous-cutanée et sa distribution sous-cutanée, la masse grasse et la graisse viscérale. L'interaction génotype-

environnement est donc importante à considérer dans l'étude de la génétique de l'obésité, la propension à gagner du poids et à accumuler de la graisse corporelle étant influencée par les caractéristiques génétiques de l'individu.

Co-variation génétique entre l'obésité et ses co-morbidités

L'obésité est associée à un risque plus élevé de diabète non insulino-dépendant, d'hypertension artérielle, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de troubles respiratoires, d'arthrose, de certains types de cancer et de modifications du comportement souvent accompagnées de maladies psychiatriques. Même si l'obésité et les facteurs de risque associés à ces maladies semblent tous influencés par des facteurs génétiques, peu d'études ont porté sur les bases génétiques de la co-variation observée entre l'obésité et ses co-morbidités. En utilisant des modèles multivariés d'analyse génétique, nous avons mis en route une série d'études au sein des familles de QFS afin d'établir l'importance des gènes au sein de cette co-variation.

Dans une première étude portant sur la relation entre l'obésité et la pression artérielle, nous avons montré qu'il existait une co-variation génétique entre la susceptibilité à accumuler la graisse au niveau du tronc (mesurée par le rapport entre plis du tronc et plis des membres) et la pression artérielle diastolique [20]. Environ 33% de la covariation entre ces deux caractéristiques semblait compatible avec un pléiotropisme génétique. En revanche, l'étude des relations entre l'obésité et des indicateurs du métabolisme du glucose et de l'insuline a montré qu'à l'exception d'une co-variation génétique de l'ordre de 8% entre la graisse sous-cutanée et le rapport insuline/glucose à jeun, la plupart des corrélations intra-individuelles observées entre les phénotypes d'obésité et de distribution du tissu adipeux, d'une part, et ceux d'insuline ou de glucose, d'autre part, ne pouvaient être expliquées par des facteurs génétiques communs [21]. Dans une autre étude portant sur les relations entre la graisse corporelle et les lipides sanguins, nous avons

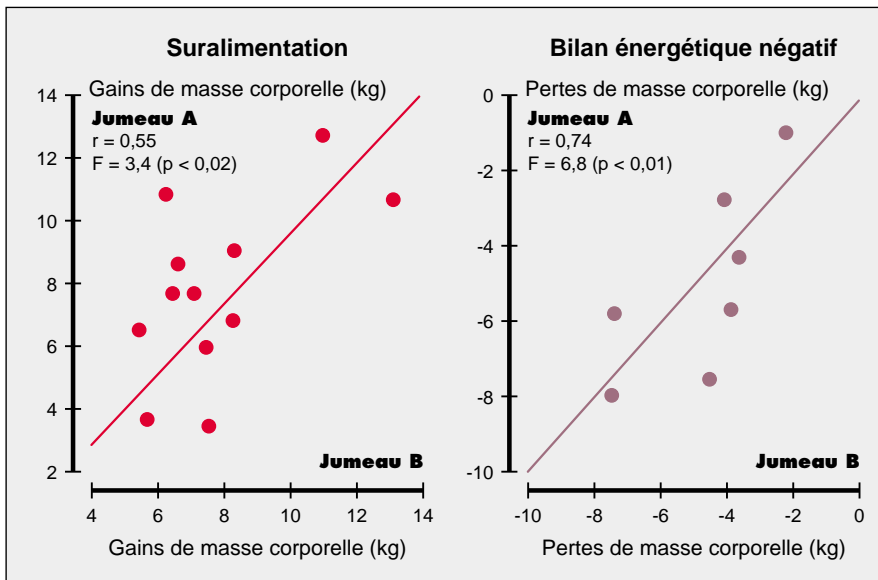


Figure 3. **Comparaison intrapaire du gain ou de la perte de masse corporelle induite par la suralimentation ou un bilan énergétique négatif chez des paires de jumeaux identiques.** Chaque point représente les deux membres d'une paire de jumeaux. F : rapport F de l'analyse de variance ; r : corrélation intraclasse. (D'après [18, 19].)

mis en évidence l'existence de ressemblances familiales au sein de la co-variation entre ces deux classes de phénotypes [22]. Cependant, les corrélations familiales n'étaient significatives qu'au sein des fratries et non chez les époux, de même que chez les parents et leurs enfants, suggérant ainsi que des facteurs environnementaux communs aux membres de la même génération plutôt que des facteurs génétiques seraient responsables de cette co-variation.

En résumé, les études épidémiologiques ont permis d'établir qu'il existe des ressemblances familiales pour l'obésité et dans la propension à accumuler de la graisse corporelle en réponse à des modifications du bilan énergétique. Même si l'importance des facteurs génétiques au sein de ces ressemblances familiales demeure un sujet controversé, les études menées sur les familles de QFS et sur d'autres cohortes disposant d'un nombre substantiel de sujets permettent d'indiquer que l'héritabilité des phénotypes d'obésité varie probablement entre 25 % et 40 %, mais qu'elle atteint près de 50 % pour la graisse viscérale. Contrairement aux études d'héritabilité, les études de ségrégation donnent des résultats plus constants et

suggèrent que la masse grasse est influencée par la ségrégation d'un ou de quelques gènes à effet majeur, probablement transmis de façon autosomique récessive, en plus d'effets polygéniques. Finalement, les études portant sur la co-variation entre l'adiposité et les morbidités qui lui sont associées, suggèrent qu'elle est souvent caractérisée par une concentration familiale au sein de laquelle les gènes ne semblent exercer qu'une influence modérée. Cette dernière observation impliquerait que les obèses seraient davantage atteints par une ou plusieurs maladies associées que les sujets de poids normal, principalement en raison de l'excès de masse grasse plutôt que par les effets pléiotropiques d'un (ou de) gène(s) ayant contribué au développement de leur obésité.

■ Génétique moléculaire

Stratégies d'identification des gènes

La figure 4 présente une schématisation des stratégies que nous avons retenues dans le projet QFS pour identifier et cloner les gènes impliqués dans l'obésité chez l'homme. Notre approche repose sur l'étude de gènes candidats et le criblage sys-

tématique du génome permettant de définir ultérieurement d'autres gènes candidats. Les gènes candidats sont identifiés en premier lieu en fonction de liens physiologiques et biochimiques potentiels avec l'obésité : par exemple, les molécules impliquées dans le contrôle de la dépense énergétique, dans le transport et le stockage des lipides, ou dans la régulation de l'appétit. Certains de ces gènes candidats peuvent avoir été identifiés préalablement chez les rongeurs par suite de l'existence de mutations monogéniques induisant l'obésité, les meilleurs exemples étant les gènes de la leptine et de son récepteur (*m/s n° 2, vol. 12, p. 257*). Des gènes candidats peuvent également apparaître à la suite de recherche, dans les banques de gènes et d'ARN messagers, de similitudes de séquences ou de fonctions avec des gènes candidats connus. Enfin, des techniques purement moléculaires d'hybridation différentielle des génomes d'individus obèses et maigres, ou présentant des caractéristiques phénotypiques potentiellement utiles pour la compréhension des mécanismes prédisposant à l'obésité, devraient permettre de mettre en évidence de nouveaux gènes candidats.

Par ailleurs, le criblage du génome permet de détecter la présence de locus à effets quantitatifs (*quantitative trait loci* ou QTL) et, par le fait même, de régions chromosomiques qui peuvent être étudiées en vue de cerner, sur une base positionnelle puis fonctionnelle, les gènes et ARN messagers candidats pour les QTL détectés, ou de permettre le clonage et la caractérisation des gènes candidats correspondants. Des QTL peuvent être obtenus à partir de modèles animaux polygéniques de l'obésité, généralement des rongeurs. Certains QTL émergent par suite de croisements entre des souches naturellement divergentes pour le phénotype ou en raison de divergences dans la réponse à un régime. D'autres résultent d'actions épistatiques de gènes, associés ou non, à l'origine, à l'obésité mais qui, sur un arrière-plan génétique homogène, permettent leur détection. Les QTL détectés peuvent par conséquent être utilisés pour définir des QTL humains en raison de la synténie entre les génomes. Ces QTL

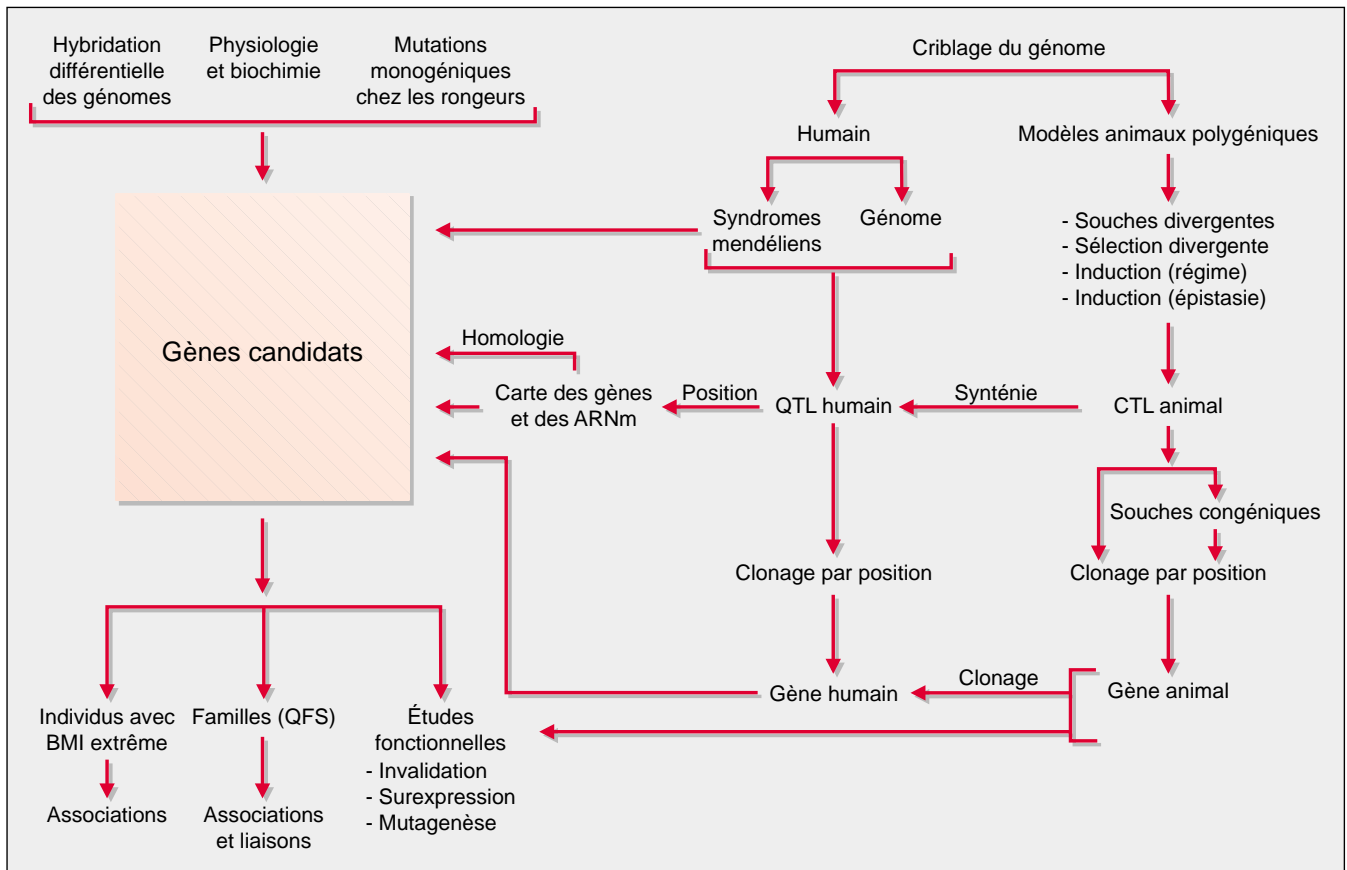


Figure 4. **Représentation schématique des stratégies utilisées pour identifier les gènes de l'obésité dans le projet QFS.**

peuvent aussi être utiles pour le clonage du gène chez l'animal, lequel pourra être caractérisé et validé directement par des études fonctionnelles (invalidation, surexpression, mutagenèse) et servir pour le clonage de son homologue humain.

Les gènes candidats identifiés selon l'une ou l'autre de ces stratégies peuvent par la suite être analysés pour des variations de séquence ou des polymorphismes dont les fréquences et les effets seront comparés entre des individus obèses et maigres (étude d'association), ou serviront dans des études de familles (telles QFS) pour explorer des liaisons génétiques. Le but des études de liaison est de tester l'hypothèse d'une co-ségrégation, parmi les familles, entre un marqueur et un trait phénotypique. Dans ces études, les liaisons observées sont indépendantes des allèles qui co-ségrègent et sont insensibles à l'effet individuel des allèles. En effet, les liaisons ne mesurent que la similitude entre un trait phénotypique au travers des généra-

tions ou entre des apparentés génétiques. Inversement, les associations mettent l'accent sur l'effet d'un allèle donné sur le trait phénotypique. Les études d'association incluent la comparaison des fréquences alléliques et génotypiques entre des groupes de sujets divergents pour le trait, et l'analyse de variance de la variable phénotypique entre les différents génotypes. Les résultats positifs entre un marqueur et un trait peuvent signifier que les allèles de ce marqueur sont à l'origine du phénotype observé, ou, particulièrement pour les analyses de liaison, que les allèles responsables proviennent d'un autre locus que le marqueur mais en déséquilibre de liaison avec celui-ci à cause de leur proximité sur le chromosome. Pour les études d'association, les résultats positifs peuvent aussi résulter d'un artefact provoqué par un mélange récent de sous-populations différentes. Par ailleurs, l'expression d'une variation génétique donnée dépend fortement de l'environne-

ment génétique et non-génétique dans lequel cette variation est exprimée, particulièrement pour des traits complexes comme l'obésité, d'où l'importance d'étudier les mêmes mutations au sein de plusieurs populations.

Un nombre relativement important de gènes candidats ont maintenant été analysés dans QFS et dans d'autres populations d'origine caucasienne ou autre [23]. Nous limiterons cette revue aux gènes étudiés dans QFS tout en les confrontant avec les résultats obtenus pour d'autres populations.

Études exploratoires avec des polymorphismes enzymatiques et antigéniques

Dès le début des travaux sur la cohorte de QFS, plusieurs polymorphismes enzymatiques ont été étudiés, incluant la phosphoglucomutase 1 (PGM1) [24]; l'esterase D (ESD) [25]; l'adénosine désaminase (ADA), l'adénylyl kinase (AK1), et la

phosphatase acide (ACP) [26]. Ces polymorphismes enzymatiques, ainsi que les polymorphismes antigéniques ABO, MNS ou GYP (A et B), Rhésus (C, D, E), Kel, Duffy, et Kidd ont été utilisés par la suite lors d'une étude exploratoire de liaison avec le BMI, la masse grasse, le pourcentage de graisse corporelle, la somme de six plis adipeux et un indicateur de la topographie du tissu adipeux sous-cutané [27]. Cette étude a permis de mettre en évidence de fortes liaisons entre la masse grasse et les marqueurs Kel, localisé sur 7q33, et ADA, localisé sur 20q13, deux locus qui se sont avérés ultérieurement localisés dans des régions chromosomiques voisines des régions contenant, respectivement, les gènes de la leptine (*LEP*) sur 7q31.3 et d'Agouti (*A^g*) sur 20q11.2, deux gènes, qui sous leurs formes mutées, produisent une forte obésité chez la souris.

Gènes candidats

Plusieurs gènes contrôlant les dépenses énergétiques ont aussi été analysés dans QFS. Ainsi, trois gènes ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β) de la Na⁺-K⁺-ATPase ont été analysés pour cinq polymorphismes de restriction; une association ainsi qu'une liaison ont été observées entre le quotient respiratoire et les gènes $\alpha 2$ et β , outre une faible association entre le pourcentage de graisse et le gène $\alpha 2$ [28]. Par ailleurs, une association a été observée entre la graisse sous-cutanée et le récepteur adrénergique $\alpha 2$ [29], mais aucune association (ou liaison) ne fut observée avec des marqueurs des récepteurs adrénergiques $\beta 2$ [29] et $\beta 3$ [30]. Plusieurs autres études ont rapporté des résultats contradictoires pour le récepteur adrénergique $\beta 3$ [31], ce qui laisse penser que ce gène a peu d'effet sur l'obésité humaine. Cependant, dans une étude récente faite sur une population de femmes suédoises, deux polymorphismes différents du récepteur adrénergique $\beta 2$ ont montré, pour l'un, une forte association avec la masse grasse et, pour l'autre, une affinité réduite pour son agoniste sans réduction du nombre des récepteurs présents à la surface de la cellule [32]. Les protéines découplantes (*uncoupling proteins* ou UCP) sont des transporteurs membranaires

de protons retrouvés dans les mitochondries et responsables de la thermogénèse chez les rongeurs. Les deux protéines découplantes, UCP1 et UCP2, ont été analysées dans QFS; un polymorphisme de UCP1 est associé au gain de masse grasse sur une période de 12 ans [33]; le même polymorphisme a montré une association avec le BMI et la perte de poids dans une cohorte française [34]. Une forte liaison entre des marqueurs de la région chromosomique du gène *UCP2* et le métabolisme de repos a été décrite dans QFS [35]. Cependant, cette liaison pourrait aussi être due au gène d'une autre protéine découplante, *UCP3*, préférentiellement exprimée à un niveau élevé dans le muscle squelettique, et localisé à peine à 75-150 kilobases d'*UCP2* [36].

Trois gènes impliqués dans la régulation hormonale ont aussi été étudiés dans QFS. Un nouveau polymorphisme a été observé pour la globuline liante des hormones sexuelles [37]. Pour sa part, la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase a montré – sur une période de 12 ans – une association avec les variations d'un indicateur androïde de l'obésité [38]. Enfin, un marqueur du récepteur des glucocorticoïdes s'est avéré associé à la quantité de graisse abdominale viscérale, particulièrement chez les individus de poids normal [39]. Précédemment, une liaison génétique avait été observée entre des marqueurs localisés dans la région du locus du récepteur des glucocorticoïdes, la surcharge pondérale et l'obésité [40], tandis qu'une association avec l'hyperinsulinémie avait été observée chez les femmes obèses [41]. Enfin, nous avons rapporté que la relation entre les lipoprotéines plasmatiques et la graisse abdominale viscérale était influencée par un polymorphisme dans le gène de l'apolipoprotéine B-100 [42].

L'adénosine désaminase est un agoniste α -adrénergique possédant des effets lipolytiques et vasodilatateurs potentiels qui contribuent à la régulation de la lipolyse et à la sensibilité à l'insuline du tissu adipeux humain. Une liaison entre le pourcentage de graisse dans la masse corporelle et un polymorphisme de ADA sous la forme d'une répétition microsatellite

hautement variable a été observée [43], confirmant les liaisons observées précédemment entre un polymorphisme enzymatique de l'ADA et le BMI et la somme de six plis adipeux [27].

Les régions chromosomiques contenant les homologues de deux gènes murins dont la mutation provoque une obésité prononcée chez les rongeurs ont été étudiées dans QFS. La région 1p32-1p22 contenant potentiellement à son extrémité centromérique le récepteur de la leptine a été sondée avec 7 marqueurs de type microsatellite. Une liaison a été observée avec diverses mesures de l'adiposité comme le BMI, la masse grasse, le pourcentage de gras dans la masse corporelle et la somme de six plis adipeux [44]. Par ailleurs, une région de 52 centimorgans du chromosome 20 contenant le gène codant pour la protéine Agouti a été sondée avec 10 marqueurs microsatellites. Une liaison fut aussi observée avec le pourcentage de graisse, la masse grasse et la quantité de graisse sous-cutanée [43]. Précédemment, une absence de liaison avait été rapportée pour ces deux régions [45, 46]. De plus, comme il est fort probable que la perturbation métabolique causée par la mutation du gène *Agouti* chez la souris implique les récepteurs des mélanocortines, trois de ces gènes codant pour les récepteurs des mélanocortines 3, 4, et 5, ont été étudiés dans QFS. Des liaisons avec des phénotypes de l'obésité ont été observées avec les gènes des récepteurs MC3R [43] et MC5R [47]. Par ailleurs chez les femmes, des associations furent mises en évidence entre *MC4R* et *MC5R* et le BMI, la masse grasse et le pourcentage de graisse dans la masse corporelle [47]. Environ 55 QTL pour des phénotypes ayant des rapports avec l'obésité et engendrés principalement par le croisement sélectif de lignées de rongeurs, mais aussi de cochons, ont été récemment recensés et publiés [23]. Les régions chromosomiques humaines synténiques de deux de ces locus ont été étudiées dans QFS. La région 1p32-p22, contenant le gène du récepteur de la leptine, inclut aussi potentiellement un QTL (*Dob1*) codant pour une obésité induite par un régime riche en lipides. Une analyse de liaison de

cette région avec 7 marqueurs microsatellites a donné des résultats positifs, possiblement avec deux sous-régions différentes pour plusieurs phénotypes reliés à l'obésité [44]. Des études supplémentaires sont en cours afin de préciser si les liaisons observées sont dues à *Dob1*, au gène du récepteur de la leptine, aux deux ou à d'autres locus de cette région. De même, la région du chromosome 20 que nous avons étudiée contient, outre le gène *Agouti*, un QTL (*Mob5*) résultant de l'épistasie entre des gènes de deux souches de souris ayant à l'origine un poids normal [43]. Comme pour la région 1p32-p22, au moins deux sites de liaisons génétiques ont été observés sur ce chromosome [43]. Leur origine

devra être clarifiée par l'étude de marqueurs et de gènes candidats supplémentaires, de nombreux gènes candidats à l'obésité se retrouvant dans ce segment de chromosome [23].

Une autre approche consiste à effectuer un criblage systématique du génome avec une série de marqueurs hautement informatifs, généralement des microsatellites. Deux de ces criblages réalisés jusqu'à présent ont produit des résultats plutôt limités. Chez les Indiens Pima, deux locus ont été détectés dans les régions chromosomiques 11q23 et 3p24-p21 [48]. Par ailleurs, une étude chez les Mexicains-Américains a mis en évidence un locus dans la région 2p24 [49]. Puisque des régions impor-

tantes du génome n'étaient pas couvertes dans ces criblages, particulièrement dans la seconde étude [49], il faut s'attendre à ce que cette stratégie engendre plusieurs autres QTL. Le criblage des sujets de QFS est actuellement en voie d'être complété.

Enfin, la *figure 5* présente une synthèse des associations et des liaisons observées jusqu'à présent avec des variables d'adiposité chez l'homme et dans divers modèles animaux [23]. Cette synthèse révèle que tous les autosomes et le chromosome X incluent des gènes influençant l'adiposité chez l'homme. L'ampleur de cette carte des locus de l'obésité nous semble être le reflet de la complexité de cette maladie contemporaine en

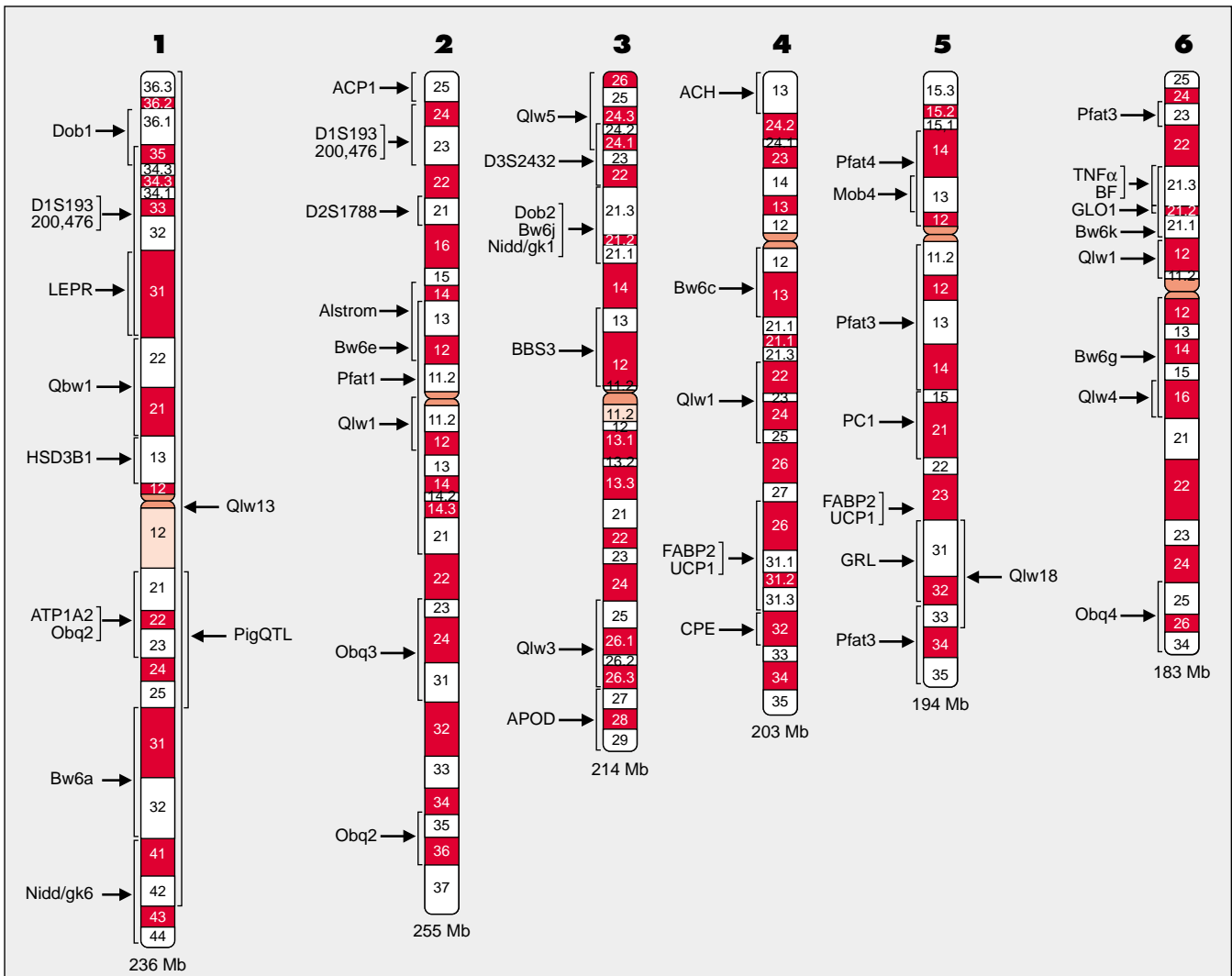


Figure 5. Recensement des locus potentiellement impliqués dans l'obésité chez l'homme. (D'après [23].) Le nom complet des gènes représentés se trouve dans [59].

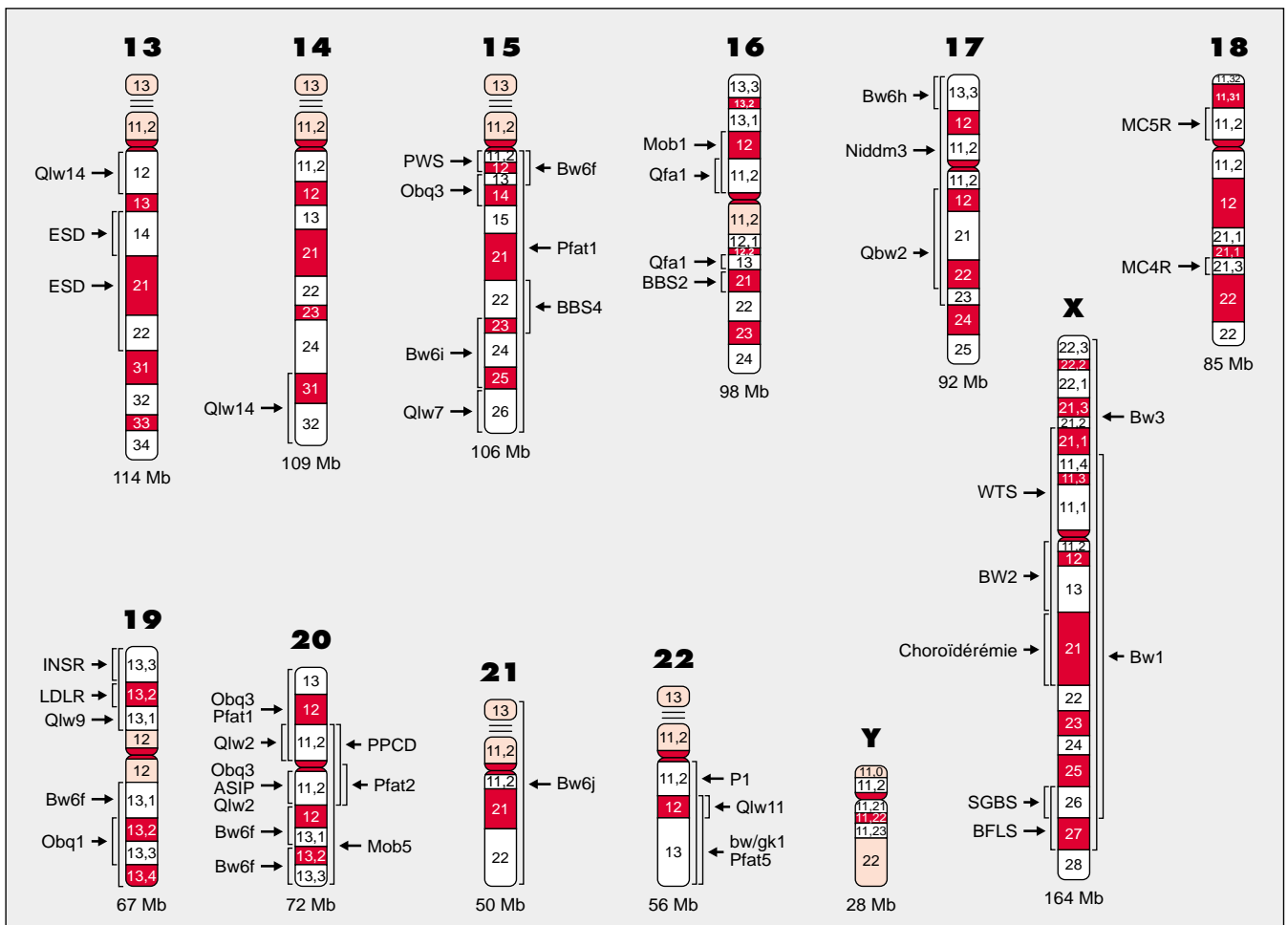
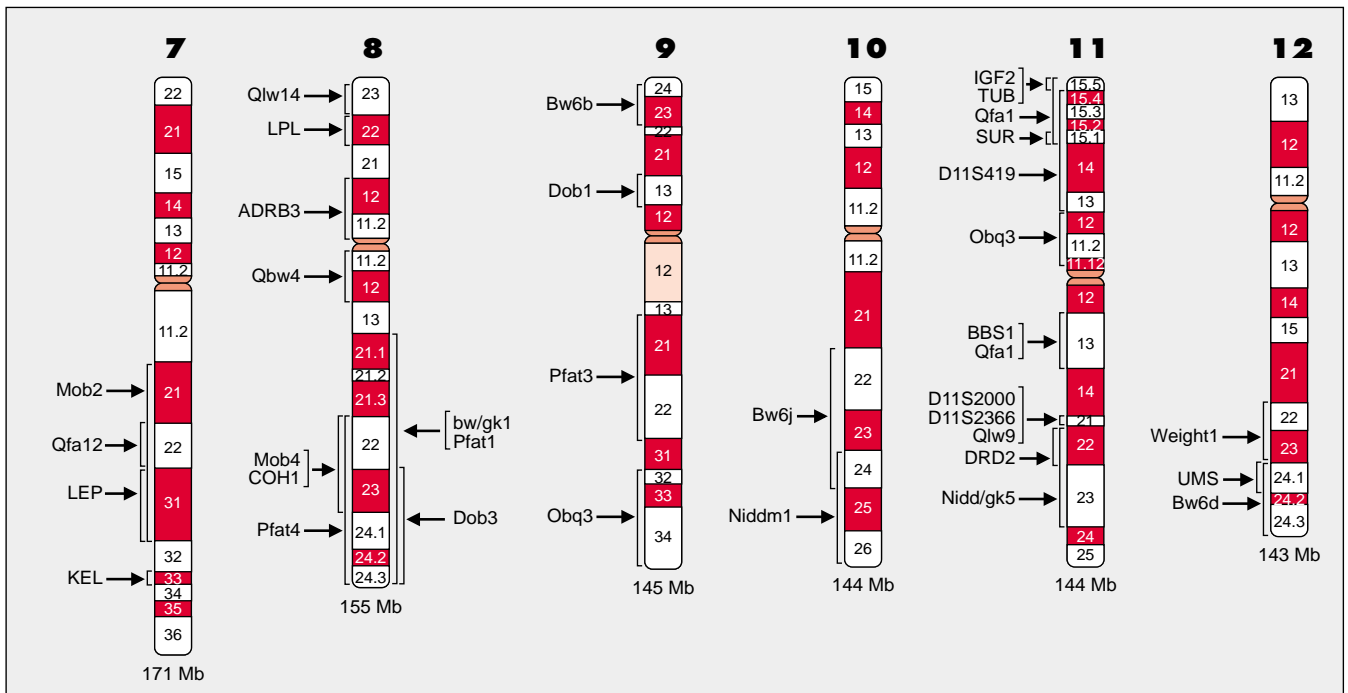


Figure 5 (suite). **Recensement des locus potentiellement impliqués dans l'obésité chez l'homme.** (D'après [23].) Le nom complet des gènes représentés se trouve dans [59].

voie d'atteindre des proportions épidémiques dans les pays industrialisés. Tout comme il ne fait maintenant plus de doute que l'obésité et la propension à accumuler du tissu adipeux dans la région abdominale sont influencées en partie par les gènes, il devient de plus en plus évident que le nombre de gènes impliqués est élevé.

Cependant, il est important de noter que les études moléculaires réalisées jusqu'à présent ne rejoignent pas la conclusion des études de ségrégation démontrant la contribution de gènes à effets majeurs dans l'obésité humaine ■

Remerciements

L'Étude des familles de Québec (QFS) est soutenue par le Conseil de recherche médicale du Canada (PG-11811 et MT-13960). Les études sur le bilan énergétique des jumeaux identiques ont été subventionnées par le *National Institutes of Health* (DK-34624) des États-Unis. Nos remerciements s'adressent aux collègues et collaborateurs du Laboratoire des sciences de l'activité physique de l'Université Laval et du Centre de recherche sur les maladies lipidiques et de l'Unité de recherche sur le diabète du Centre hospitalier universitaire de Québec, Pavillon CHUL, qui sont impliqués dans le projet QFS. Nous sommes particulièrement reconnaissants envers les familles qui ont participé et à celles qui continuent depuis 20 ans de participer à l'étude.

RÉFÉRENCES

- Davenport CB. *Body build and its inheritance*. Washington: Carnegie Institution, 1923.
- Savard R, Bouchard C, Leblanc C, Tremblay A. Familial resemblance in fatness indicators. *Ann Hum Biol* 1983; 10: 111-8.
- Bouchard C, Pérusse L, Leblanc C, Tremblay A, Thériault G. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. *Int J Obes* 1988; 12: 205-15.
- Allison DB, Faith MS, Nathan JS. Risch's lambda values for human obesity. *Int J Obes* 1996; 20: 990-9.
- Lee JH, Reed D, Price RA. Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes* 1997; 21: 935-40.
- Bouchard C, Pérusse L, Rice T, Rao DC. The genetics of obesity. In: Bouchard C, Bray G, James P, eds. *Handbook of obesity*. New York: Dekker, 1998: 157-90.
- Bouchard C, Després JP, Mauriège P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocrinol Rev* 1993; 14: 72-93.
- Li Z, Rice T, Pérusse L, Bouchard C, Rao DC. Familial aggregation of subcutaneous fat patterning: principal components of skinfolds in the Quebec Family Study. *Am J Hum Biol* 1996; 8: 535-42.
- Pérusse L, Després JP, Lemieux S, Rice T, Rao DC, Bouchard C. Familial aggregation of abdominal visceral fat level: results from the Quebec family study. *Metabolism* 1996; 45: 378-82.
- Rice T, Després JP, Daw EW, Gagnon J, Borecki I, Pérusse L, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. Familial resemblance for abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study. *Int J Obes* 1997; 21: 1024-31.
- Rice T, Borecki I, Bouchard C, Rao DC. Segregation analysis of body mass index in an unselected French-Canadian sample: the Quebec family study. *Obes Res* 1993; 2: 288-94.
- Rice T, Borecki IB, Bouchard C, Rao DC. Segregation analysis of fat mass and other body composition measures derived from underwater weighing. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 967-73.
- Borecki IB, Bonney GE, Rice T, Bouchard C, Rao DC. Influence of genotype-dependent effects of covariates on the outcome of segregation analysis of the body mass index. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 676-87.
- Borecki I, Rice T, Pérusse L, Bouchard C, Rao DC. Major gene influence on the propensity to store fat in trunk versus extremity depots: evidence from the Quebec Family Study. *Obes Res* 1995; 3: 1-8.
- Bouchard C, Rice T, Lemieux S, Després JP, Pérusse L, Rao DC. Major gene for abdominal visceral fat area in the Quebec Family study. *Int J Obes* 1996; 20: 420-7.
- Rice T, Després JP, Pérusse L, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. Segregation analysis of abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study. *Obes Res* 1997; 5: 417-24.
- Rice T, Pérusse L, Bouchard C, Rao DC. Familial clustering of abdominal visceral fat and total fat mass: the Quebec Family Study. *Obes Res* 1996; 4: 253-61.
- Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, Dussault J, Moorjani S. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990; 322: 1477-82.
- Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Thériault G, Nadeau A, Lupien PJ, Moorjani S, Prud'homme D, Fournier G. The response to exercise with constant energy intake in identical twins. *Obes Res* 1994; 2: 400-10.
- Rice T, Province M, Pérusse L, Bouchard C, Rao DC. Cross-trait familial resemblance for body fat and blood pressure: familial correlations in the Quebec family study. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 1019-29.
- Rice T, Nadeau A, Pérusse L, Bouchard C, Rao DC. Familial correlations in the Quebec Family Study: cross-trait familial resemblance for body fat with plasma glucose and insulin. *Diabetologia* 1996; 39: 1357-64.
- Pérusse L, Rice T, Després JP, Bouchard C, Rao DC. Cross-trait familial resemblance for body fat and blood lipids: familial correlations in the Quebec Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3270-7.
- Chagnon YC, Pérusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1997 update. *Obes Res* 1998; 6: 76-92.
- Chagnon YC, Bouchard C, Allard C. Isoelectric focusing of red cell phosphoglucomutase (E.C.: 2.7.5.1) at the PGM1 locus in a French-Canadian population. *Hum Genet* 1981; 59: 36-8.
- Couture L, Chagnon M, Allard C, Bouchard C. Esterase D polymorphism in a French-Canadian population. *Hum Genet* 1986; 73: 276.
- Couture L, Chagnon M, Allard C, Bouchard C. Adenosine deaminase, adenylate kinase and acid phosphatase polymorphisms in a French-Canadian population. *Hum Genet* 1987; 75: 188.
- Borecki IB, Rice T, Pérusse L, Bouchard C, Rao DC. An exploratory investigation of genetic linkage with body composition and fatness phenotypes: the Quebec Family Study. *Obes Res* 1994; 2: 213-9.
- Dériaz O, Dionne FT, Pérusse L, Tremblay A, Vohl MC, Côté G, Bouchard C. DNA variation in the genes of the Na,K-adenosine triphosphatase and its relation with resting metabolic rate, respiratory quotient, and body fat. *J Clin Invest* 1994; 93: 838-43.
- Oppert JM, Tourville J, Chagnon M, Mauriège P, Dionne FT, Pérusse L, Bouchard C. DNA polymorphisms in the α_2 - and β_2 -adrenoceptor genes and regional fat distribution in humans: association and linkage studies. *Obes Res* 1995; 3: 249-55.
- Gagnon J, Mauriège P, Roy S, Sjöström D, Chagnon YC, Dionne FT, Oppert JM, Pérusse L, Sjöström L, Bouchard C. The Trp64Arg mutation of the beta3 adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Quebec Family Study and Swedish Obese Subjects cohorts. *J Clin Invest* 1996; 98: 2086-93.
- Chagnon YC, Pérusse L, Bouchard C. Familial aggregation of obesity, candidate genes and quantitative trait loci. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 205-11.
- Large V, Hellström L, Reynisdóttir S, Lönnqvist F, Eriksson P, Lannfaelt L, Arner P. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Res* 1997; 100: 3005-13.
- Oppert JM, Vohl MC, Chagnon M, Dionne FT, Cassard-Doulcier AM, Ricquier D, Pérusse L, Bouchard C. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes* 1994; 18: 526-31.
- Fumeron F, Durack-Bown I, Betoulle D, Cassard-Doulcier AM, Tuzet S, Bouillaud F, Melchior JC, Ricquier D, Apfelbaum M. Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and β_3 -adrenoceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. *Int J Obes* 1996; 20: 1051-4.

RÉFÉRENCES

35. Bouchard C, Pérusse L, Chagnon YC, Warden C, Ricquier D. Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in humans. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1887-9.
36. Solanes G, Vidal-Puig A, Grujic D, Flier JS, Lowell BB. The human uncoupling protein-3. Genomic structure, chromosomal localization, and genetic basis for short and long form transcripts. *J Biol Chem*. 1997; 272: 25433-6.
37. Vohl MC, Dionne FT, Dériaz O, Chagnon M, Bouchard C. Detection of a Msp I restriction length polymorphism for the human sex hormone-binding globulin (SHBG) gene. *Hum Genet* 1994; 93: 84.
38. Vohl MC, Dionne FT, Pérusse L, Dériaz O, Chagnon M, Bouchard C. Relation between BglII polymorphism in β -hydroxysteroid dehydrogenase gene and adipose tissue distribution in humans. *Obes Res* 1994; 2: 444-9.
39. Buemann B, Vohl MC, Chagnon M, Chagnon YC, Gagnon J, Pérusse L, Dionne FT, Després JP, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Abdominal visceral fat is associated with a BclI recombination fragment length polymorphism at the glucocorticoid receptor gene locus. *Obes Res* 1997; 5: 186-92.
40. Clément K, Philipi A, Jury C, Pividal R, Hager J, Demenais F, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel P. Candidate gene approach of familial morbid obesity: linkage analysis of the glucocorticoid receptor gene. *Int J Obes* 1996; 20: 507-12.
41. Weaver JU, Hitman GA, Kopelman PG. An association between a BclI restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor locus and hyperinsulinaemia in obese women. *J Mol Endocrinol* 1992; 9: 295-300.
42. Pouliot MC, Després JP, Dionne FT, Vohl MC, Moorjani S, Prud'homme D, Bouchard C, Lupien PJ. ApoB-100 gene EcoRI polymorphism. Relations to plasma lipoprotein changes associated with abdominal visceral obesity. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 527-33.
43. Lembertas AV, Pérusse L, Chagnon YC, Fislser JS, Warden CH, Purcell-Huynh DA, Dionne FT, Gagnon J, Nadeau A, Lúsis AJ, Bouchard C. Identification of an obesity quantitative trait locus on mouse chromosome 2 and evidence of linkage to body fat and insulin on the human homologous region 20q. *J Clin Invest* 1997; 100: 1240-7.
44. Chagnon YC, Pérusse L, Lamothe M, Chagnon M, Nadeau A, Dionne FT, Gagnon J, Chung WK, Leibel RL, Bouchard C. Suggestive linkages between markers on human 1p32-p22 and body fat and insulin levels in the Quebec Family Study. *Obes Res* 1997; 5: 115-21.
45. Norman RA, Leibel RL, Chung WK, Power-Kehoe L, Chua SC Jr, Knowler WC, Thompson DB, Bogardus C, Ravussin E. Absence of linkage of obesity and energy metabolism to markers flanking homologues of rodent obesity genes in Pima Indians. *Diabetes* 1996; 45: 1229-32.
46. Xu W, Reed DR, Ding Y, Price RA. Absence of linkage between human obesity and the mouse Agouti homologous region (20q11.2) or other markers spanning chromosome 20q. *Obes Res* 1995; 3: 559-62.
47. Chagnon YC, Chen WJ, Pérusse L, Chagnon M, Nadeau A, Wilkison WO, Bouchard C. Linkage and association studies between the Melanocortin receptors 4 and 5 genes and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study. *Mol Med* 1997; 3: 663-73.
48. Norman RA, Thompson DB, Foroud T, Garvey WT, Bennett PH, Bogardus C, Ravussin E, and other members of the Pima Diabetes Gene Group. Genomewide search for genes influencing percent body fat in Pima Indians: suggestive linkage at chromosome 11q21-q22. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 166-73.
49. Comuzzie AG, Hixson JE, Almasy L, Mitchell BD, Mahaney MC, Dyer TD, Stern MP, MacCluer JW, Blangero J. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nat Genet* 1997; 15: 273-6.
50. Karlin S, Williams PT, Jensen S, Farquhar JW. Genetic analysis of the Stanford LRC Family Study data: I. Structured exploratory data analysis of height and weight measurements. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 307-24.
51. Zonta LA, Jayakar SD, Bosisio M, Galante A, Pennetti V. Genetic analysis of human obesity in an Italian sample. *Hum Hered* 1987; 37: 129-39.
52. Tiret L, Andre JL, Ducimetière P, Herbeth B, Rakotovao R, Guegen R, Spyckerelle Y, Cambien F. Segregation analysis of height-adjusted weight with generation- and age-dependent effects: the Nancy Family study. *Genet Epidemiol* 1992; 6: 389-403.
53. Lecomte E, Herbeth B, Nicaud V, Rakotovao R, Artur Y, Tiret L. Segregation analysis of fat mass and fat-free mass with age- and sex-dependent effects: the Stanislas family study. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 51-62.
54. Province MA, Arnqvist P, Keller J, Higgins M, Rao DC. Strong evidence for a major gene for obesity in the large, unselected, total community health study of Tecumseh. *Am J Hum Genet* 1990; 47(suppl): A143.
55. Comuzzie AG, Blangero J, Mahaney MC, Mitchell BD, Hixson J, Samollow PB, Stern MP, MacCluer JW. Major gene with sex-specific effects influences fat mass in Mexican Americans. *Genet Epidemiol* 1995; 12: 475-88.
56. Price RA, Ness R, Laskarzewski P. Common major gene inheritance of extreme overweight. *Hum Biol* 1990; 62: 747-65.
57. Moll PP, Burns TL, Lauer RM. The genetic and environmental sources of body mass index variability: the muscatine ponderosity family study. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1243-55.
58. Ness R, Laskarzewski P, Price RA. Inheritance of extreme overweight in black families. *Hum Biol* 1991; 63: 39-52.
59. Chagnon YC, Pérusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1997 update. *Obes Res* 1998; 6: 76-92.

Summary

Genetic epidemiology and molecular genetics of obesity: results from the Quebec Family Study

Obesity is a complex disease affecting about one third of the adult population in industrialized countries. Research conducted over the past 10 years in the fields of genetic epidemiology and molecular genetics has clearly established that obesity and the susceptibility to gain or lose weight are partly determined by our genes. Based on results from the Quebec Family Study, the heritability of the various obesity phenotypes ranges from about 10 % to 50 % and segregation analyses suggest that one or a few genes, with an autosomal recessive mode of inheritance, have a major effect on these phenotypes. The current human obesity gene map based on results from animal and human studies indicates that all chromosomes, with the exception of the Y chromosome, include genes or loci potentially involved in the etiology of obesity.

CONFÉRENCES JACQUES MONOD 1998

LA THÉORIE SYNTHÉTIQUE DE L'ÉVOLUTION : Bilan et perspectives pour le XXI^e siècle

ROSCOFF (France) - 26-30 octobre 1998

Président : PERIQUET Georges

Université François-Rabelais, Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte (IRBI), Parc Grandmont, F-37200 Tours, France
Phone - Téléphone : + 33 2 47 36 69 67 - Fax - Télécopie : + 33 2 47 36 69 66. E-mail - Courrier électronique : periquet@univ-tours.fr

Conférenciers : Akam M., Ayala F., Bachmann L., Benton M., Boesch C., Bonhomme F., Brakefield P., Cariou M.-L., Carroll S., Cezilly F., Charlesworth D., Coyne J., Eldredge N., Ferrière R., Gautier C., Gayon J., Gingerich P., Gouyon P.-H., Harvey P., Hurst L., Keller L., Kidwell M., Maynard-Smith J., Pasteur N., Périquet G., Philippe H., Radman, Sharp P., Steams S., Thaler L.