

## 13

## Génétique des obésités

Si la progression rapide de l'obésité chez l'enfant est le fait d'une modification récente de facteurs environnementaux, l'existence d'une prédisposition génétique à l'obésité conduit à se poser la question de l'éventuelle utilisation d'un dépistage génétique permettant d'orienter les programmes de santé publique vers les individus à risque. Une évaluation objective des données actuelles de la littérature s'impose d'autant plus qu'il existe souvent, plus particulièrement dans le cas de l'obésité, une médiatisation excessive de résultats scientifiques préliminaires. Dans ce chapitre, nous faisons donc le point sur les arguments en faveur d'une prédisposition génétique à l'obésité, sur les méthodes utilisées pour rechercher les variants génétiques prédisposant à l'obésité, et sur les résultats obtenus à ce jour chez l'homme.

### Prédisposition génétique à l'obésité : historique et arguments épidémiologiques

Dans son traité de médecine, Hufeland mentionnait dans sa définition de l'obésité « En général, une disposition congénitale a une grande influence ; ainsi certaines personnes restent maigres malgré la nourriture la plus riche, et d'autres deviennent obèses alors qu'elles sont soumises à restriction » (Hufeland, 1852). Au début du siècle, ce sont les travaux de Davenport (1923) qui montrent que l'obésité a tendance à se concentrer au sein de certaines familles (Davenport, 1923).

Depuis la fin des années 1960, les avancées dans le domaine de l'épidémiologie génétique ont permis de fournir de nouvelles méthodes et stratégies de recherche permettant de définir les bases génétiques de caractères quantitatifs et multifactoriels. Ces études d'épidémiologie génétiques visent donc à quantifier l'importance des ressemblances familiales et d'estimer les contributions relatives des facteurs génétiques et non génétiques pour un caractère d'intérêt (obésité, IMC, masse grasse...). Ces études tentent aussi de déterminer si un trait est influencé par la ségrégation d'un gène à effet majeur ou d'évaluer s'il existe un (ou des) gène(s) pouvant affecter la co-variation entre l'obésité et ses co-morbidités.

Le risque d'obésité en fonction de l'existence d'antécédents familiaux d'obésité est estimé par le coefficient  $\lambda_r$  qui peut être défini comme le rapport entre

le risque d'être obèse lorsqu'on a un parent biologique obèse et le risque d'obésité dans la population générale. Le calcul de ce risque montre que la prévalence de l'obésité est significativement plus élevée au sein des familles d'individus obèses que dans la population générale (tableau 13.1). Ce risque augmente de façon linéaire avec la sévérité de l'obésité (Allison et coll., 1996a).

**Tableau 13.1 : Risque ( $\lambda_r$ ) pour différents degrés d'obésité (d'après Allison et coll., 1996a)**

Seuil centile IMC	$\lambda_r$	Min-Max	$\lambda_r$ sans les données des jumeaux monozygotes
85	2,1	1,5-4,0	1,8
90	2,6	1,7-5,7	2,1
95	4,4	1,6-11,7	3,2

L'augmentation du risque d'obésité, lorsqu'on a un parent obèse, peut être due à la génétique mais aussi à l'environnement familial. Les contributions relatives de l'hérédité et de l'environnement familial sont estimées par les études d'héritabilité. Ces études portent sur des jumeaux monozygotes élevés séparément (Allison et coll., 1996b), sur des enfants adoptés (Stunkard et coll., 1986) ou sur des familles nucléaires (Comuzzie et coll., 1996 ; Rice et coll., 1997 ; Rice et coll., 1996 ; Whitaker et coll., 1997). Selon le type d'études, les valeurs d'héritabilité de l'obésité varient de 10 à 80 % ce qui illustre entre autre leur imprécision méthodologique. Cependant, une revue analytique de la littérature portant sur plus de 100 000 individus retrouve une héritabilité de 50 à 90 % (Maes et coll., 1997).

Enfin, des études manipulant l'alimentation de paires de jumeaux monozygotes pendant quelques semaines ont montré que les différences de réponses entre jumeaux de paires différentes sont plus importantes qu'entre les jumeaux de même génotype (intra-paire) confirmant ainsi que l'hérédité, dans des conditions environnementales définies, intervient dans la prédisposition à la prise de poids (Bouchard et Tremblay, 1997 ; Bouchard et coll., 1996b ; Bouchard et coll., 1990).

### **Prédisposition génétique à l'obésité : combien de gènes, combien de mutations ?**

L'existence d'une prédisposition génétique à l'obésité étant considérée comme acquise, la recherche des variations génétiques responsables de cette prédisposition représente donc désormais l'effort essentiel de la recherche (Barsh et

coll., 2000 ; Comuzzie et Allison, 1998). Les données du problème sont les suivantes : le génome humain comporte 3 milliards de paires de bases dont moins de 10 % codent pour environ 100 000 gènes. A une position donnée, un individu sur 10 000 en moyenne a une séquence différente (allèle). Il existe certaines positions où cette fréquence est plus importante. Ainsi, on estime qu'il existe 250 à 400 000 positions qui diffèrent dans au moins 1 % des individus. A 1/3 de ces positions, cette variation de la séquence d'ADN est présente chez plus de 15 % des individus (allèle fréquent). Parmi les variations présentes dans au moins 1 % des individus, 24 à 40 000 modifient la séquence codante d'un gène (Cargill et coll., 1999).

A priori, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées quant à la nature des variations de l'ADN impliquées dans la prédisposition génétique à l'obésité (Barsh et coll., 2000 ; Comuzzie et Allison, 1998).

Cette prédisposition pourrait être, au moins en partie, le fait d'un nombre limité de gènes dans lesquels des variations additionneraient leurs effets. Certaines études de ségrégation familiales de phénotypes liés à l'obésité ont ainsi proposé l'existence d'un à trois déterminants génétiques majeurs qui seraient transmis de manière mendélienne ou non mendélienne. Quelques unes de ces études suggèrent notamment que la masse grasse et l'indice de masse corporelle (IMC) seraient influencés par la présence d'un seul gène (Bouchard et coll., 1996b). Au plan moléculaire, deux méthodes d'analyse sont susceptibles d'impliquer des variants fréquents dans la physiopathologie du trait considéré, les études d'associations et les études de liaison génétique. Depuis l'établissement d'une carte du génome humain, les études de liaisons génétiques peuvent s'intéresser à l'ensemble du génome sans faire d'hypothèse *a priori* sur les gènes impliqués : il s'agit alors d'études de criblage du génome.

La seconde hypothèse serait que la prédisposition génétique à l'obésité peut être liée à des variants rares dans un nombre important de gènes différents. Un cas extrême serait que pour chaque individu obèse non-apparenté, la prédisposition génétique soit le fait d'une mutation différente et que le nombre total de gènes dont une mutation puisse conduire à l'obésité soit supérieur à 100. Ainsi, dans chaque famille, l'obésité devrait être considérée comme une maladie monogénique ayant une expressivité variable, environnement dépendante. Il existe maintenant plusieurs exemples de telles obésités monogéniques mais celles-ci ne représentent ensemble qu'une faible portion de la prédisposition génétique à l'obésité.

La recherche de variants génétique de prédisposition à l'obésité a débuté au milieu des années 80 (Bouchard, 1995). Au plan méthodologique, cette recherche a suivi les progrès technologiques et en particulier l'évolution de la carte du génome humain. Il est donc souvent nécessaire d'analyser le résultat de ces études dans un contexte historique tout autant que scientifique. Ainsi, les premières études d'associations positives ont eu et ont toujours un impact plus important, indépendamment de leur valeur scientifique réelle.

Une association ou une liaison génétique avec un trait relatif à l'obésité ont été retrouvées pour plus de 200 gènes, marqueurs génétiques ou régions chromosomiques. Un rapport mis à jour annuellement résume l'ensemble de ces données de la littérature (Chagnon et coll., 2000). Une mise à jour à plus court terme de ce rapport est accessible sur le site internet <http://www.obesity.chair.ulaval.ca/genemap.html#Top>. Plutôt que de reprendre ici l'ensemble de ces résultats, nous en offrons une revue analytique critique et sélective.

### Etudes de criblage du génome

Ce sont des études de liaisons génétiques qui consistent à étudier la co-ségrégation d'un nombre important de marqueurs régulièrement espacés sur le génome avec un trait qualitatif (obésité) ou quantitatif (IMC) (Comuzzie et Allison, 1998). Elles utilisent des variants génétiques particuliers, très polymorphes tels que les marqueurs microsatellites. Ces travaux ont été rendus possible par la construction d'une carte génétique du génome humain, c'est-à-dire la mise en évidence de nombreux marqueurs génétiques couvrant l'ensemble du génome. Dans ce type d'études, les marqueurs génétiques ne sont donc pas choisis en fonction d'une hypothèse physiopathologique.

De telles études sont utilisées avec succès pour identifier des gènes responsables de maladies monogéniques rares. Dans ce cas, si la maladie est homogène, quelques grandes familles suffisent à localiser le gène responsable avec une précision suffisante. Pour ces études, on utilise des méthodes d'analyses paramétriques classiques de liaison génétique, basées sur l'estimation d'un rapport de vraisemblance de liaison sous l'hypothèse nulle de non liaison (*lod-score*).

Cependant, dans le cas de l'obésité, comme dans de nombreuses autres maladies complexes, la transmission ne se fait pas de manière homogène dans toutes les familles. Dans la mesure où des paramètres comme la fréquence ou la pénétrance du ou des différents gènes de la maladie ne sont pas connus, il est impossible d'utiliser les méthodes classiques de liaison génétique. Un moyen de contourner ces difficultés d'analyses dues à la complexité de la maladie est d'utiliser les méthodes d'analyses non paramétriques de partage d'allèles dans des fratries atteintes. Cette méthode, connue sous le nom d'analyse de *sib-pair*, teste l'hypothèse de liaison en estimant la proportion d'allèles partagés identiques par descendance par des paires de frères et sœurs. Sous l'hypothèse nulle de non liaison, la transmission des allèles d'un marqueur génétique donné, des parents à leurs enfants, se fait au hasard et la moyenne des proportions d'allèles partagés par toutes les paires possibles de germains affectés dans une étude est égale à 0,5. Un excès de partage d'allèles parmi les paires d'affectées (c'est-à-dire une proportion moyenne  $> 0,5$ ) indique une distorsion de la distribution aléatoire due à une liaison génétique entre le marqueur et la maladie. L'avantage essentiel de cette méthode est qu'elle ne nécessite pas d'hypothèses a priori sur les mécanismes génétiques qui jouent un rôle dans le développement

de la maladie. Ces études portent sur plusieurs centaines de fratries dans lesquelles au moins deux individus sont obèses.

Théoriquement, ce type d'études devrait pouvoir localiser sur le génome des gènes connus ou inconnus dans lesquels plusieurs mutations rares ou un variant fréquent prédisposerait au trait considéré. On montre aisément que la détectabilité d'une telle région chromosomique dépend de l'importance qualitative de son implication dans la variation du phénotype et du nombre de familles dans lequel il joue un rôle. Lorsqu'une liaison génétique est observée, cela devrait indiquer la présence, dans la même région chromosomique que le marqueur génétique, d'un gène dont des variations sont impliquées dans le caractère étudié. Le travail de recherche qui consiste à trouver le gène impliqué à partir de sa localisation est le clonage positionnel.

L'un des problèmes de ce type d'étude est la définition du seuil de significativité utilisé pour considérer un résultat comme positif. En effet, ce seuil doit être défini en tenant compte du nombre de tests effectués (nombre de marqueurs génétiques x nombre de phénotypes considérés) afin d'éviter la publication de résultats faussement positifs (Lander et Kruglyak, 1995). En pratique, les investigateurs utilisent souvent le seuil de significativité qui permet de rapporter un nombre de résultats convenable.

Enfin, il faut garder en mémoire que lorsque ce type d'étude aboutit à un résultat positif, il indique simplement une liaison statistique. Seul la démonstration de l'existence de variations génétiques causant cette liaison statistique confirme l'implication du gène dans la maladie.

Malgré la description de nombreuses liaisons génétiques entre divers régions du génome et plusieurs pathologies multifactorielles (diabète de type I, diabète de type II, schizophrénie, alcoolisme), ce type d'études n'a pas encore abouti à la découverte d'un nouveau gène dont une ou des altérations seraient responsables d'une telle maladie.

Les études de criblages systématiques du génome de familles d'obèses, effectuées dans plusieurs populations, sont représentées dans le tableau 13.II. Il ressort clairement de l'analyse combinée de ces études qu'il n'existe pas un petit nombre de gènes majeurs prédisposant à l'obésité de manière homogène dans toutes les populations.

La seule région chromosomique retrouvée dans deux études comme étant lié à un trait biologique en rapport éventuellement avec l'obésité (leptinémie) est localisée sur le chromosome 2p21. Aucun variant génétique expliquant cette liaison génétique n'a été caractérisé à ce jour.

### **Etudes sur gènes candidats, liaisons et associations**

Un « gène candidat » est un gène pour lequel on peut faire l'hypothèse de son implication dans un trait complexe sur la base des connaissances que l'on en a (fonction, expression, rôle dans des modèles animaux....). Si le trait est

**Tableau 13.II : Etudes de criblage systématique du génome de familles d'obèses**

Population	Nombre d'individus	Liaison chromosome	Phénotype
Indiens Pimas (Norman et coll., 1997 et 1998)	874	11q21-22 3p24.2-p22 11q23-24	% masse grasse Dépense d'énergie
Méxicains Américains (Comuzzie et coll., 1997)	> 5000	2p21 8q11.1	Leptinémie
Français (Hager et coll., 1998)	514	10p 2p 5 cen-q	Obésité Leptinémie Leptinémie
Américains (Lee et coll., 1999)	513	20q13	Obésité

raisonnablement bien défini et les voies impliquées sont partiellement connues, on peut postuler que les protéines et donc les gènes qui les codent, sont de bons candidats pour ce trait particulier. Une autre source de gènes candidats potentiels provient des régions de synténie d'animaux ayant un trait pathologique identique à celui que l'on veut étudier chez l'homme. Pour l'obésité, le nombre potentiel de gènes candidats est immense. Ainsi, tous les gènes exprimés dans le tissu adipeux, tous les gènes impliqués dans le métabolisme, tous les gènes impliqués dans l'homéostasie énergétique chez la souris sont des candidats potentiels à un rôle dans l'obésité lorsqu'ils sont défectueux chez l'homme.

Lorsque l'on émet l'hypothèse de l'implication d'un gène particulier dans un trait lié à l'obésité, on dispose de plusieurs méthodes pour tenter de démontrer ce rôle.

On peut tout d'abord rechercher une liaison génétique entre un marqueur génétique de la région chromosomique contenant ce gène et le trait considéré. Le principe en est le même que pour les études de criblage du génome mais restreint à une seule localisation chromosomique. Quarante et une études portant sur trente gènes ont mis en évidence des résultats positifs avec des phénotypes aussi différents que la somme des plis cutanés ou le quotient respiratoire (Chagnon et coll., 2000). Comme pour les études de criblage du génome, lorsqu'une liaison génétique est mise en évidence, celle-ci peut correspondre à l'effet d'un variants fréquent ou à l'effet de multiples variants rares dans le gène considéré. La principale critique que l'on peut apporter à toutes ces études est qu'aucune d'entre elles n'a été confirmée par la mise en évidence d'un ou plusieurs variants causals dans le gène considéré dans la population étudiée.

La deuxième méthode utilisée pour démontrer l'implication d'un gène candidat dans l'obésité est de rechercher des variants fréquents dans ce gène chez un petit nombre d'individus puis de comparer la fréquence des variants, chez des obèses et des individus de poids normal (études cas-témoins). De même, on

peut comparer les valeurs d'un phénotype quantitatif (IMC, masse grasse....) entre les porteurs et les non porteurs d'un variant (études de cohortes). Ce type d'étude est appelé étude d'association. En fait, ces études consistent simplement à considérer la variation de l'ADN à une position donnée comme un trait qualitatif à deux classes (présence ou non du variant) ou à trois classes (homozygote pour un variant, hétérozygote, homozygote pour le second variant). Les variants étudiés peuvent être situés à l'intérieur des gènes (exons, introns) ou dans les régions régulatrices du gène. Les études d'association sont théoriquement susceptibles de détecter l'effet faible d'un variant sur un phénotype dans une population restreinte. Techniquement simples et peu onéreuses ces études se sont multipliées mais présentent souvent de nombreux biais conceptuels ou méthodologiques. Tout d'abord le choix des individus contrôles est critique et peut être une source de biais majeur par un phénomène de stratification (Altshuler et coll., 1998). Un des moyens pour éviter ce biais est d'utiliser comme contrôle des individus provenant des mêmes familles en utilisant des tests particuliers (tel que le TDT, *Transmission Disequilibrium Test*). Ensuite, le nombre de tests effectués pour chacun des variants dépend du nombre de phénotypes collectés. Souvent, le nombre de tests est important et les auteurs ne corrigent pas leurs résultats en conséquence (Altshuler et coll., 1998). D'autre part, il existe pour ces études un biais de publication tendant à rendre plus visible les études positives. Enfin, il est important de considérer le contexte historique de ces études. Les études d'association sont les premières à avoir été employées pour estimer l'implication d'une variation de la séquence d'ADN dans la prédisposition à l'obésité. Les premiers résultats positifs ont donc été amplement médiatisés et référencés dans la littérature scientifique indépendamment de leur valeur réelle.

L'analyse critique de ces études d'association publiées dans la littérature implique donc de se poser, pour chaque gène candidat et pour chaque variant considéré, les questions suivantes :

- Quelle est la valeur réelle des arguments physiopathologiques pour un rôle du gène considéré dans la pathologie ? En particulier, existe-t-il des modèles animaux transgéniques venant à l'appui de cette hypothèse ?
- Le variant considéré modifie-t-il la fonction du gène et si oui, par quels mécanismes ? Aussi étonnant que cela puisse paraître, la plupart des études d'association publiées dans le domaine de l'obésité s'intéressent à des variants génétiques qui ne modifient pas la séquence codante des gènes considérés et pour lesquelles la preuve d'un rôle potentiel n'est pas démontrée.
- Quelle est la population étudiée, comment a été choisie la population contrôle ?
- Combien de phénotypes ont été étudiés ? Lorsque plusieurs phénotypes ont été étudiés, les résultats ont-ils été corrigés ?
- Le plus important est, bien sûr, pour chaque étude positive de vérifier si d'autres travaux confirment les résultats.

Un exemple qui illustre bien certains des problèmes posés par les variants fréquents est celui du polymorphisme W64R (une substitution tryptophan -> arginine au codon 64) du récepteur  $\beta$ -3 adrenergique, un récepteur aux catécholamines dont la principale fonction, chez les rongeurs, est d'activer la thermogénèse dans la graisse brune. L'hypothèse que ce variant puisse altérer la balance énergétique et conduire à une obésité semble, à première vue raisonnable. Cependant, chez l'homme, la graisse brune n'est présente que chez le nouveau-né. D'autre part, le rôle fonctionnel du variant W64R, qui modifie bien la séquence codante du gène, est discuté (Li et coll., 1996 ; Pietri-Rouxel et coll., 1997). Retrospectivement, on comprend donc mieux, qu'après une première étude impliquant ce variant dans la prise de poids chez des patients ayant une obésité morbide (Clement et coll., 1995), plus de quarante études portant sur plus de 7000 patients aient abouti à des résultats très discordants (Chagnon et coll., 2000). En particulier, deux méta-analyses réévaluant l'ensemble des données publiées trouvent une association significative pour l'une et une absence d'association significative pour l'autre, entre le variant W64R et l'obésité (Allison et coll., 1998 ; Fujisawa et coll., 1998).

Au total, quatre-vingt-dix études portant sur quarante-trois variants dans quarante gènes trouvent des associations positives avec divers phénotypes liés à l'obésité (Chagnon et coll., 2000). Trente-cinq études publiées, portant sur vingt-deux de ces variants décrivent des résultats négatifs.

Parmi les études positives, seules vingt-trois, portant sur 6 gènes, s'intéressent à des variants modifiant la séquence codante d'un gène. Dans deux cas seulement, la fonction du variant a été testée avec des résultats contradictoires dans un cas.

En bref, il n'existe pas, pour l'instant, de variant génétique fréquent ayant fait la preuve de sa contribution au déterminisme de l'obésité commune (Barsh et coll., 2000). L'existence même de tels variants reste à démontrer.

### **Formes monogéniques d'obésité**

Sont classées comme telles, les formes d'obésité pour lesquelles des arguments génétiques et/ou moléculaires, démontrent clairement l'implication d'un seul gène dans la maladie. L'existence de telles formes d'obésité confirme le rôle potentiel de la génétique dans cette pathologie mais ce groupe des obésités monogéniques est, en fait, extrêmement hétérogène.

Il comporte tout d'abord les syndromes associant des anomalies du développement et une obésité (tableau 13.III) (Gunay-Aygun et coll., 1997). Dans ces syndromes, l'obésité est souvent au second plan. La co-transmission mendélienne de l'obésité avec les divers anomalies du syndrome démontre son caractère monogénique. La plupart des gènes responsables de ces syndromes n'ont pas encore été caractérisés mais leur localisation chromosomique a été établie et leur clonage positionnel est en cours. La mise en évidence de ces



**Tableau 13.III : Obésités monogéniques associées à des anomalies du développement**

Syndrome	Anomalies associées	Transmission	Gène ou localisation chromosomique
Prader-Willi	Hypotonie musculaire Retard mental Petite taille Hypogonadisme	Autosomique Dominante (empreinte)	15q11 SNRPN
Cubito-mammaire	Anomalies du développement mammaire et des membres supérieurs Retard pubertaire Anomalies dentaires	Autosomique Dominante	12q23-q24.1 TBX3
Bardet-Biedl	Retard mental Rétinite Pigmentaire Polydactylie Hypogonadisme	Autosomique Récessive	5 loci
Cohen	Hypotonie musculaire Retard mental Anomalies faciales	Autosomique Récessive	8q22-q23
Alstrom	Rétinite pigmentaire Surdité Diabète	Autosomique Récessive	2p14-p13

gènes ouvrira probablement de nouvelles perspectives dans la compréhension de la physiopathologie de l'obésité.

Un second sous-groupe d'obésité monogénique comporte les cas pour lesquels la nature des gènes impliqués a été déterminée sur la base d'anomalies endocriniennes associées (tableau 13.IV). Ces obésités sont sévères et débutent dans l'enfance. Elles sont rares et sont toutes récessives. Une des caractéristiques des gènes mutés dans ces obésités est leur implication dans le contrôle

**Tableau 13.IV : Obésités monogéniques associées à des troubles endocriniens**

Gène	Rôle du produit du gène	Symptômes associés à l'obésité	Nombre de cas (Nombre de familles)
LEP ( <i>Leptin</i> )	Défaut de signalisation au cerveau de la masse adipeuse	Hypogonadisme hypogonadotrophique	5 (2) Montague et coll., 1997 ; Strobel et coll., 1998
LEPR ( <i>Leptin receptor</i> )	Défaut de signalisation au cerveau de la masse adipeuse	Hypogonadisme hypogonadotrophique	3 (1) Clement et coll., 1998
POMC ( <i>Pro-opiomelanocortin</i> )	Absence de précurseurs de l'ACTH, de l' $\alpha$ MSH et la $\beta$ endorphine	Insuffisance corticotrope	2 (2) Krude et coll., 1998
PCSK1 ( <i>Protein convertase subtilisin/kexin type 1</i> )	Défaut de maturation de la POMC	Hyperproinsulinémie Hypocortisolisme Hypogonadisme hypogonadotrophique	1 (1) Jackson et coll., 1997

pondéral par la leptine. La découverte de ces mutations a donc aussi permis de démontrer l'importance de cette hormone et de ces neuromédiateurs dans la régulation de l'homéostasie énergétique chez l'homme.

Enfin, récemment, des mutations dans le récepteur de type 4 de la mélanocortine ont été identifiées comme causant une obésité commune débutant dans l'enfance (Vaisse et coll., 1998 ; Yeo et coll., 1998). Ces mutations seraient retrouvées chez 2 à 5 % des enfants obèses (Hinney et coll., 1999) et constituent donc la première cause fréquente d'obésité commune. L'étude de la ségrégation de chacun de ces variants et l'étude de l'expressivité des phénotypes liés au métabolisme énergétique chez les porteurs de ces mutations devrait permettre de préciser la place respective de l'environnement dans l'apparition de l'obésité chez ces sujets génétiquement prédisposés.

**En conclusion**, même si l'existence d'une prédisposition génétique à l'obésité semble établie, il n'y a pas actuellement d'élément permettant de prédire quelle en sera la complexité c'est-à-dire de prédire le nombre de gènes impliqués, le nombre de variants dans chacun de ces gènes, leurs effets respectifs et leurs éventuelles interactions. Il n'existe à ce jour qu'un seul gène dans lequel de nombreuses mutations ont été impliquées dans une prédisposition à l'obésité commune chez l'enfant. Ce gène est le gène MC4-R. Il semble que des mutations dans MC4-R soient retrouvées chez 1 à 3 % des enfants obèses. L'hétérogénéité de la fonction de chacune des mutations retrouvées dans ce gène ainsi que la complexité de l'interaction de chacune de ces mutations avec l'environnement pourra éventuellement servir de paradigme à la complexité de la prédisposition génétique à l'obésité. L'utilisation de la génétique comme outil de santé publique est donc, dans le cas de l'obésité, actuellement illusoire.

## BIBLIOGRAPHIE

ALLISON DB, FAITH MS, NATHAN JS. Risch's lambda values for human obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996a, 20 : 990-999

ALLISON DB, KAPRIO J, KORKEILA M, KOSKENVUO M, NEALE MC, HAYAKAWA, K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996b, 20 : 501-506

ALLISON DB, HEO M, FAITH MS, PIETROBELLI A. Meta-analysis of the association of the Trp64Arg polymorphism in the beta3 adrenergic receptor with body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998, 22 : 559-566

ALTSHULER D, KRUGLYAK L, LANDER, E. Genetic polymorphisms and disease [letter ; comment] *N Engl J Med* 1998, 338 : 1626

BARSH GS, FAROOQI IS, O'RAHILLY S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000,

BOUCHARD C, TREMBLAY A, DESPRES JP, NADEAU A, LUPIEN PJ, THERIAULT G, DUSSAULT J, MOORJANI S, PINAULT S, FOURNIER G. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990, **322** : 1477-1482

BOUCHARD, C. The genetics of obesity : from genetic epidemiology to molecular markers *Mol Med Today* 1995, **1** : 45-50

BOUCHARD C, RICE T, LEMIEUX S, DESPRES JP, PERUSSE L, RAO DC. Major gene for abdominal visceral fat area in the Quebec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996a, **20** : 420-427

BOUCHARD C, TREMBLAY A, DESPRES JP, NADEAU A, LUPIEN PJ, MOORJANI S, THERIAULT G, KIM SY. Overfeeding in identical twins : 5-year postoverfeeding results. *Metabolism* 1996b, **45** : 1042-1050

BOUCHARD C, TREMBLAY A. Genetic influences on the response of body fat and fat distribution to positive and negative energy balances in human identical twins. *J Nutr* 1997, **127** : 943S-947S

CARGILL M, ALTSHULER D, IRELAND J, SKLAR P, ARDLIE K et coll. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. [published erratum appears in *Nat Genet* 1999, **23** : 373] *Nat Genet* 1999, **22** : 231-238

CHAGNON YC, PERUSSE L, WEISNAGEL SJ, RANKINEN T, BOUCHARD, C. The human obesity gene map : the 1999 update. *Obes Res* 2000, **8** : 89-117

CLEMENT K, VAISSE C, MANNING BS, BASDEVANT A, GUY-GRAND B et coll. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *New England J Med* 1995, **333** : 352-354

CLEMENT K, VAISSE C, LAHLOU N, CABROL S, PELLOUX V et coll. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction [see comments. *Nature* 1998, **392** : 398-401

COMUZZIE AG, BLANGERO J, MAHANEY MC, HAFFNER SM, MITCHELL BD et coll. Genetic and environmental correlations among hormone levels and measures of body fat accumulation and topography. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 597-600

COMUZZIE AG, HIXSON JE, ALMASY L, MITCHELL BD, MAHANEY MC et coll. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nat Genet* 1997, **15** : 273-276

COMUZZIE AG, ALLISON DB. The search for human obesity genes. *Science* 1998, **280** : 1374-1377

DAVENPORT CB. Body build and its inheritance. Carnegie Institution, Washington, 1923

FUJISAWA T, IKEGAMI H, KAWAGUCHI Y, OGIHARA T. Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of beta 3- adrenergic receptor gene with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 2441-2444

GUNAY-AYGUN M, CASSIDY SB, NICHOLLS RD. Prader-Willi and other syndromes associated with obesity and mental retardation. *Behav Genet* 1997, **27** : 307-324

HAGER J, DINA C, FRANCKE S, DUBOIS S, HOUARI M et coll. A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. *Nat Genet* 1998, **20** : 304-308

HINNEY A, SCHMIDT A, NOTTEBOM K, HEIBULT O, BECKER I et coll. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 1483-1486

HUFELAND CW. *Enchiridin Medicum : Or Manual of the practice of Medicine, the result of fifty years experience, Revised from the 6th German edition*, NELSON R, Ed., William Radde, New York, 1852

JACKSON RS, CREEMERS JW, OHAGI S, RAFFIN-SANSON ML, SANDERS L et coll. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997, **16** : 303-306

KRUDE H, BIEBERMANN H, LUCK W, HORN R, BRABANT G, GRUTERS A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998, **19** : 155-157

LANDER E, KRUGLYAK L. Genetic dissection of complex traits : guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 1995, **11** : 241-247

LEE JH, REED DR, LI WD, XU W, JOO EJ et coll. Genome scan for human obesity and linkage to markers in 20q13. *Am J Hum Genet* 1999, **64** : 196-209

LI LS, LONNQVIST F, LUTHMAN H, ARNER P. Phenotypic characterization of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3- adrenergic receptor gene in normal weight and obese subjects. *Diabetologia* 1996, **39** : 857-860

MAES HH, NEALE MC, EAVES LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997, **27** : 325-351

MONTAGUE CT, FAROOQI IS, WHITEHEAD JP, SOOS MA, RAU H et coll. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997, **387** : 903-908

NORMAN RA, THOMPSON DB, FOROUD T, GARVEY WT, BENNETT PH et coll. Genome-wide search for genes influencing percent body fat in Pima Indians : suggestive linkage at chromosome 11q21-q22. Pima Diabetes Gene Group. *Am J Hum Genet* 1997, **60** : 166-173

NORMAN RA, TATARANNI PA, PRATLEY R, THOMPSON DB, HANSON RL et coll. Autosomal genomic scan for loci linked to obesity and energy metabolism in Pima Indians. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 659-668

PIETRI-ROUXEL F, ST JOHN MANNING B, GROS J, STROSBERG AD. The biochemical effect of the naturally occurring Trp64--> Arg mutation on human beta3-adrenoceptor activity. *Eur J Biochem* 1997, **247** : 1174-1179

RICE T, DESPRES JP, DAW EW, GAGNON J, BORECKI IB et coll. Familial resemblance for abdominal visceral fat : the HERITAGE family study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997, **21** : 1024-1031

RICE T, PERUSSE L, BOUCHARD C, RAO DC. Familial clustering of abdominal visceral fat and total fat mass : the Quebec Family Study. *Obes Res* 1996, **4** : 253-261

STROBEL A, ISSAD T, CAMOIN L, OZATA M, STROSBERG AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998, **18** : 213-215

STUNKARD AJ, SORENSEN TI, HANIS C, TEASDALE TW, CHAKRABORTY R et coll. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986, **314** : 193-198

VAISSE C, CLEMENT K, GUY-GRAND B, FROGUEL P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998, **20** : 113-114

WHITAKER RC, WRIGHT JA, PEPE MS, SEIDEL KD, DIETZ WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997, **337** : 869-873

YEO GS, FAROOQI IS, AMINIAN S, HALSALL DJ, STANHOPE RG, O'RAHILLY S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 1998, **20** : 111-112