



médicine/sciences 1996 ; 12 : 881-4

OBÉSITÉS HUMAINES ET GÉNÉTIQUE : CERTITUDES ET DOUTES

« Entre voir et pouvoir prouver, il y a cependant une différence,
la même qui sépare l'art de la science »
Konrad Lorenz, *L'agression*, 1963

Bernard Guy-Grand

Comment un clinicien de l'obésité, *a priori* aussi peu compétent en génétique qu'en biologie moléculaire, apprécie-t-il l'abondant et disparate bouquet de données que lui offre – avec une croissance exponentielle – la littérature internationale depuis moins d'une dizaine d'années ?

Telle est la question que lui pose la rédaction de *médicine/sciences*.

Il est évidemment satisfait de constater que la communauté scientifique, grâce aux outils récemment disponibles, s'intéresse à un **problème majeur de santé publique** face auquel il se sait globalement impuissant faute d'en comprendre les multiples ressorts physiopathologiques. Au sein du bouquet hétéroclite, il aperçoit beaucoup de boutons, quelques espèces inconnues jusqu'alors, mais aucune fleur épanouie qu'il puisse penser pouvoir offrir bientôt à ses patients : il les respecte assez pour ne pas leur donner des espoirs prématurés. L'histoire, courte et loin d'être finie, de la leptine illustre ce propos [1].

Nous avons cependant quelques certitudes bien propres à alimenter de nombreux doutes.

La première certitude est que le vaste mouvement de recherche en génétique animale et humaine qui se développe dans le domaine de l'obé-

sité est, comme dans d'autres domaines, indispensable et porteur d'avenir : l'identification de marqueurs moléculaires puis de gènes d'intérêt, la découverte de leurs variants et la connaissance des mécanismes de contrôle de leur expression permettront d'avancer dans la physiologie puis la physiopathologie et enfin le traitement et/ou la prévention. Nous en sommes encore bien loin.

Les preuves que la corpulence et la composition corporelle sont en partie génétiquement déterminées sont convaincantes même si les données de l'épidémiologie génétique sont hétérogènes en fonction des populations étudiées (jumeaux, familles nucléaires...), des facteurs d'ajustement (âge, sexe, génération...) et des méthodes employées. Pour l'essentiel, l'effet génétique constaté (expliquant environ 50 % de la variance phénotypique) semble polygénique (effets additifs d'un grand nombre de gènes, faible contribution – d'un point de vue statistique – de chacun d'eux) ; quelques données (études de ségrégation) suggèrent cependant que la variance phénotypique du BMI* ou de la masse grasse pour-

ADRESSE

B. Guy-Grand : *professeur de nutrition*. Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, France.

* Body mass index : $\text{poids (kg)}/\text{taille}^2 (\text{m}^2)$.

raient être expliquées (pour 20 % à 40 %) par l'effet d'un gène majeur autosomique récessif présent à l'état homozygote chez 5 % des individus de certaines populations.

Une autre certitude est que l'approche génétique de l'obésité humaine est un défi scientifique de première grandeur dont l'aboutissement nécessitera des investissements intellectuels et financiers majeurs. Le problème est en effet d'une extraordinaire complexité, largement autant conceptuelle que technique.

Gènes ou environnement ?

A très vive allure les anomalies génétiques présentes chez les modèles animaux d'obésité monogénique, connus de longue date, livrent leur secret. Inutile d'insister sur les avancées physiologiques considérables qu'ont procuré et procureront l'identification chez la souris des gènes *ob* et *db* (*fa* chez le rat) – la leptine et son récepteur (*m/s* n° 12, vol. 10, p. 1337 ; n° 3, vol. 12, p. 386) – et de leurs mutations pathogènes ; la mutation *fat* (absence de carboxypeptidase E [*m/s* n° 8, vol. 11, p. 1171]) et l'hyperpro-insulinémie qu'elle entraîne offre la possibilité de traiter ces animaux... à l'insuline. Pour *tub* et *A*⁽⁹⁾ dans le locus Agouti les liens moléculaires avec l'obésité sont moins clairs. On connaît leurs régions homologues chez l'homme (5 chromosomes) : autant de pistes qu'il faut explorer même si les modèles animaux qui les ont fournies sont d'expression phénotypique obligatoire (gènes nécessaires et suffisants) et si, pour l'instant, celles qui sont explorées n'ont rien démontré.

Faut-il s'en étonner ? Les analyses statistiques sont incapables, par nature, de détecter l'existence d'une anomalie rare lorsqu'on la cherche dans une population hétérogène (aurait-on trouvé *ob* si l'on n'avait pas su distinguer une souris *ob/ob* d'une souris rendue obèse par régime hyperlipidique ?) ; la mutation d'*OB* n'a été recherchée que chez quelques centaines de patients : si quelques pour mille des obèses en étaient atteints, il s'agirait pour eux d'un « gène majeur » et la leptine serait à coup

sûr efficace. D'ailleurs il faudra également considérer qu'un dérèglement dans l'expression d'un produit génique normal peut jouer un rôle étiologique : nos résultats présentés dans ce numéro de *médecine/sciences* par K. Clément et Ph. Froguel en suggèrent la possibilité (voir p. 969 de ce numéro).

En fait, si le déterminisme génétique de l'obésité paraît évident, le rôle de l'environnement – culturel, social, économique, psychologique, incluant tout ce que ces facteurs ont de déterminant sur le comportement alimentaire et l'exercice physique – ne l'est pas moins. La prévalence rapidement croissante de l'obésité à laquelle nous assistons a peu de chance de provenir d'une soudaine mutation génétique.

Mais peut-on concevoir – en dehors des affections monogéniques d'expression obligatoire, et encore pas toujours – que l'expression phénotypique du génome ne dépende pas elle-même de l'environnement – prénatal, passé ou présent – dans lequel l'individu se trouve placé ? Les aborigènes australiens urbanisés deviennent obèses et « guérissent » lorsqu'ils reviennent dans leur milieu d'origine. A l'inverse, l'impact de l'environnement sur un phénotype donné est influencé par le génome. Les élégantes études québécoises [2] ont bien montré (chez des jumeaux monozygotes non obèses) que gain ou perte de masse grasse sous l'influence d'un bilan d'énergie positif ou négatif étaient largement modulés par la constitution génétique.

D'un point de vue pratique, cela indique que des phénotypes comme le BMI ou la masse grasse sont à l'évidence modifiables (au moins temporairement), par exemple par une restriction alimentaire, d'où des difficultés à distinguer sujets atteints et non atteints, condition indispensable, notamment pour les études de liaison. Il est donc nécessaire de connaître les conditions alimentaires des sujets et leur anamnèse pondérale. C'est une des raisons qui nous a conduits à choisir de travailler d'abord sur les obésités sévères (BMI > 35 ou 40) pour lesquelles il est peu probable qu'une incertitude diagnos-

tique existe (les variations d'environnement ayant peu de chance de « normaliser » le phénotype) et pour lesquelles l'agrégation familiale est très forte. La difficulté à reconnaître avec certitude les sujets atteints dès que le BMI est voisin de 30 pourrait expliquer que la liaison BMI/marqueurs microsatellites du gène *ob* (présentée dans ce numéro de *m/s*) décline franchement pour les BMI les plus faibles. C'est la connaissance de l'anamnèse pondérale qui nous a permis de décrire le rôle de la mutation Trp⁶⁴ → Arg du récepteur $\beta 3$ adrénergique dans l'aggravation de l'obésité [3] alors qu'elle n'était pas liée au BMI lui-même.

Du point de vue conceptuel, cela conduit à penser que, dans la plupart des situations courantes, de **nombreux gènes sont impliqués**. Plus de vingt régions chromosomiques, locus ou gènes (et leur liste s'allongera certainement) ont une importance potentielle dans la constitution de l'obésité. Mais il s'agit de gènes de susceptibilité dont les variations alléliques plus ou moins combinées (interactions gène-gène) augmentent le risque de devenir obèse en abaissant les seuils d'intervention des facteurs d'environnement. Au concept de quelques gènes qui seraient « malades » se substitue, maintenant avec force, l'idée que la prévalence croissante de l'obésité résulte de l'inadaptation d'*Homo sapiens* aux conditions de sédentarité et d'abondance alimentaire du monde moderne : les individus sélectionnés au cours des âges pour survivre (sans doute par une série de stratégies biologiques différentes) aux périodes de vaches maigres sont les plus à risque de devenir obèses.

A cet égard il convient d'insister sur l'intérêt que présente le repérage des locus liés à des variables quantitatives (QTL, *quantitative trait locus mapping*) qui permet d'identifier les régions impliquées dans certains modèles multigéniques d'obésité animale. Ainsi on a récemment déterminé [4] quatre locus liés au contenu en graisse, à la graisse sous-cutanée ou à la graisse mésentérique chez les souris BSB obtenue par *back cross* entre *Mus spretus* et *Mus musculus* de lignée C57BL/6j et chez lesquelles la graisse

corporelle varie de 1 % à 50 %. Les régions synténiques chez l'homme sont identifiées.

Finalement, le clinicien constate que l'hétérogénéité et le caractère multifactoriel de l'obésité, notions que ses malades lui ont appris à reconnaître depuis longtemps, ont bien, en contrepoint, leur équivalent génétique.

Quels phénotypes ?

Si le caractère multifactoriel et l'hétérogénéité du symptôme obésité chez l'homme sont maintenant des idées admises, il s'en faut encore de beaucoup pour que leurs conséquences au niveau de la recherche chez l'homme aient été complètement tirées.

En effet l'identification de gènes impliqués dépend du phénotype que l'on cherche à expliquer ; la pertinence de la recherche et ses chances de succès dépendent donc de la précision et du caractère informatif de la détermination du phénotype et de la capacité de fournir à l'analyse des groupes de patients les plus homogènes possibles.

Pour d'évidentes raisons de facilité le BMI (variable continue), qui sert à définir en clinique « l'obésité », a beaucoup été utilisé. Certes, il est lié statistiquement à la masse grasse de façon acceptable en clinique. Il n'est pas pour autant satisfaisant pour une recherche fine fondée sur des différences individuelles : pour un même BMI, la masse grasse totale peut varier du simple au double.

D'autre part, la masse grasse intra-abdominale – que ni le BMI, ni un paramètre clinique comme le rapport taille/hanche ne permettent d'évaluer correctement – est le support reconnu des complications métaboliques ; il s'agit donc d'un phénotype indépendant d'un intérêt médical majeur. Mais, à côté d'obésités « abdominales » pures, presque normopondérales, la quantité de graisse viscérale – et son pouvoir pathogène – est liée à l'adiposité générale : une coupe abdominale de scanner ne suffit donc pas à elle seule à préciser le caractère primitif ou secondaire du phénotype. La physiopathologie de l'obésité abdo-

minale relève sans doute de mécanismes génétiques spécifiques. Sa non-prise en compte peut donc parfaitement expliquer que, par exemple, une liaison très faible entre « obésité » (BMI) et récepteur des glucocorticoïdes ait pu être rapportée [5] alors que l'on sait par ailleurs le rôle que les glucocorticoïdes jouent dans le morphotype androïde. Seules quelques études ont jusqu'à présent eu la possibilité d'aborder les associations génétiques de ce phénotype.

Enfin, la régulation du poids corporel résulte du fonctionnement d'un système intégré auquel participe un grand nombre d'éléments : apports énergétiques et en nutriments, activité physique (donc métabolisme musculaire), dépenses énergétiques, distribution des nutriments dans l'organisme, composition corporelle. La connaissance des déterminants génétiques de ces différents « phénotypes partiels », qui tous peuvent participer en proportion variable à l'obésité (et/ou à ses complications) est une tâche à la fois indispensable et particulièrement complexe. Le problème se complique encore du fait que certains marqueurs trouvés dans l'obésité peuvent, en réalité, être liés à ses complications (insulino-résistance, diabète...). Seules des investigations cliniques pointues permettent d'identifier ces phénotypes partiels. A titre d'exemple : la sensibilité à l'apport en graisses alimentaires semble jouer un grand rôle dans la prise de poids chez l'homme. De faibles capacités d'oxydation des acides gras ou une sensibilité accrue aux facteurs lipidiques qui commandent en partie la différenciation adipocytaire sont des hypothèses. Chez la souris, quelques marqueurs liés à la sensibilité aux régimes gras ont été obtenus par QTL [6]. Les régions homologues chez l'homme, non encore décrites, peuvent être localisées. Les tester suppose que l'on soit capable de détecter des différences phénotypiques.

L'importance primordiale de la détermination éclairée du phénotype des patients – en amont mais aussi en aval des études du génotype, que l'on adopte une stratégie « gène candidat » ou une approche « au

hasard » – est donc évidente. C'est la tâche des cliniciens. Elle demande autant d'efforts que celle des biologistes. On ne peut que s'étonner de voir l'essentiel des financements – sans parler des postes – faire tourner les paillasses alors que les moyens (qui existent pourtant !) d'évaluer la composition corporelle, la distribution du tissu adipeux, la dépense énergétique, la fiabilité des enquêtes alimentaires... sont très peu disponibles. La pertinence de la recherche en génétique des obésités exige à l'évidence un partenariat équilibré entre généticiens, biologistes moléculaires et cliniciens.

Conclusions... en 1996

La recherche sur les racines génétiques des obésités humaines vient, depuis très peu de temps, de connaître un tournant majeur et prometteur. La biologie moléculaire en est indiscutablement à l'origine, de même qu'elle alimente un foisonnement de recherches fondamentales de biologie cellulaire et de physiologie générale. Bien que peu de données soient pour l'instant disponibles, résumées dans deux revues récentes [7, 8], il y a encore beaucoup de chemin pour aller du gène aux lèvres.

Quelques équipes françaises appartenant à l'Association Française d'Études et de Recherche sur l'Obésité (AFERO) réussissent à occuper une place non négligeable dans le concert international. L'avance prise par la clinique dans ce domaine n'y est peut-être pas pour rien. Souhaitons qu'elle ne fonde pas, que s'institutionnalisent les partenariats multidisciplinaires (toutes les sciences de la vie sont concernées), indispensables à l'abord d'un phénomène aussi complexe et dont l'importance en termes de santé va croissant. Souhaitons aussi que la recherche publique n'abandonne pas le terrain aux grandes multinationales dont l'apport est toutefois indispensable.

Dernières certitudes enfin : sans phénotype, pas de génétique ; sans clinicien averti doté de moyens adéquats, pas de phénotype ■

RÉFÉRENCES

1. Wurtman RJ. What is leptin for, and does it act on the brain? *Nature Med* 1996 ; 2 : 492-3.
2. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, Dussault J. The response to long term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1477-82.
3. Clément K, Vaisse C, Maning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruis J, Silver K, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg D. Genetic variation in the $\beta 3$ -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 352-4.
4. Warden C, Fislser JS, Shoemaker SM, Ping-Zi Wen, Svenson KL, Pace MJ, Lusk AJ. Identification of four chromosomal loci determining obesity in a multifactorial mouse model. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 1545-52.
5. Clément K, Philippi 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 : 507-19.
6. West DB, Gondey-Lefèvre J, York B, Truett GE. Dietary obesity linked to genetic loci on chromosomes 9 and 15 in a polygenic mouse model. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1410-6.
7. Bouchard C, Perusse L. Current status of the human obesity gene map. *Obes Res* 1996 ; 4 : 81-90.
8. Roberts SB, Greenberg AS. The new obesity genes. *Nutr Rev* 1996 ; 54 : 41-9.

Accès à la base de donnée internationale en Immunogénétique : IMGT/LIGM-DB

La base de données IMGT/LIGM-DB (Immunoglobulines et Récepteurs T) qui, avec HLA-DB (Julia Bodmer, ICFR, Londres), appartient à la base de données internationale ImMunoGeneTics IMGT, est accessible, depuis le 10 juillet 1995, sur le serveur WWW du CNUSC (<http://imgt.cnusc.fr:8104>). IMGT/LIGM-DB contient à ce jour plus de 9 000 séquences (6 860 séquences d'immunoglobulines et 2 410 de récepteurs T) de 61 espèces différentes. Les fichiers à plat des séquences annotées (900) sont accessibles sur les serveurs ftp anonyme (<ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/imgt>) et WWW (<ftp://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/imgt>) d'EMBL-EBI, depuis le 24 juin 1995.

Contact :

Pr. Marie-Paule Lefranc, Coordinateur de IMGT
Tél. : 67.61.36.34. Fax : 67.04.02.31/45.
E-mail : lefranc@ligm.crbm.cnrs-mop.fr

TIRÉS À PART

B. Guy-Grand.

