

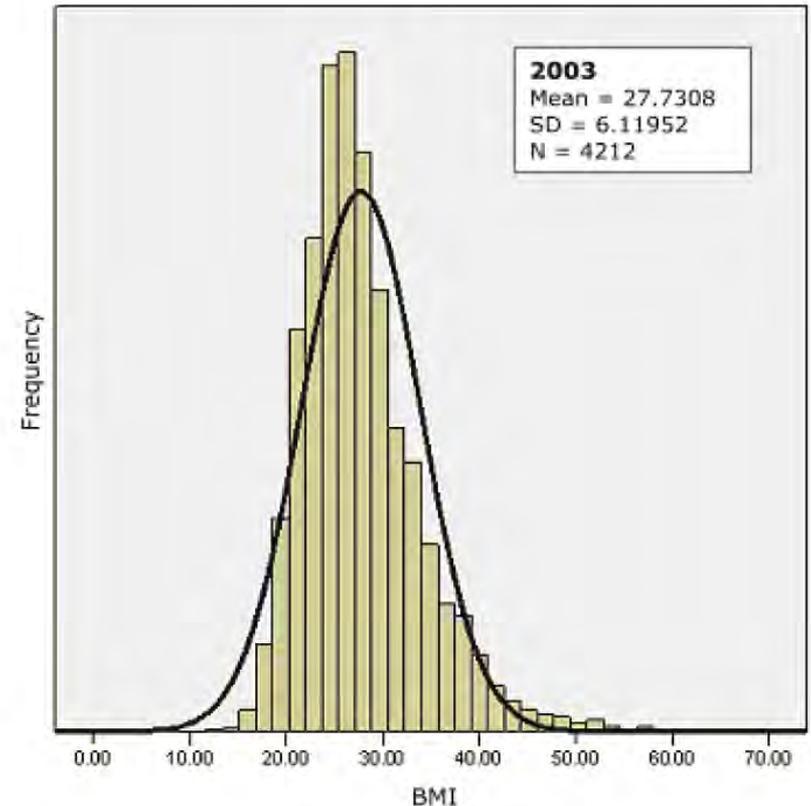
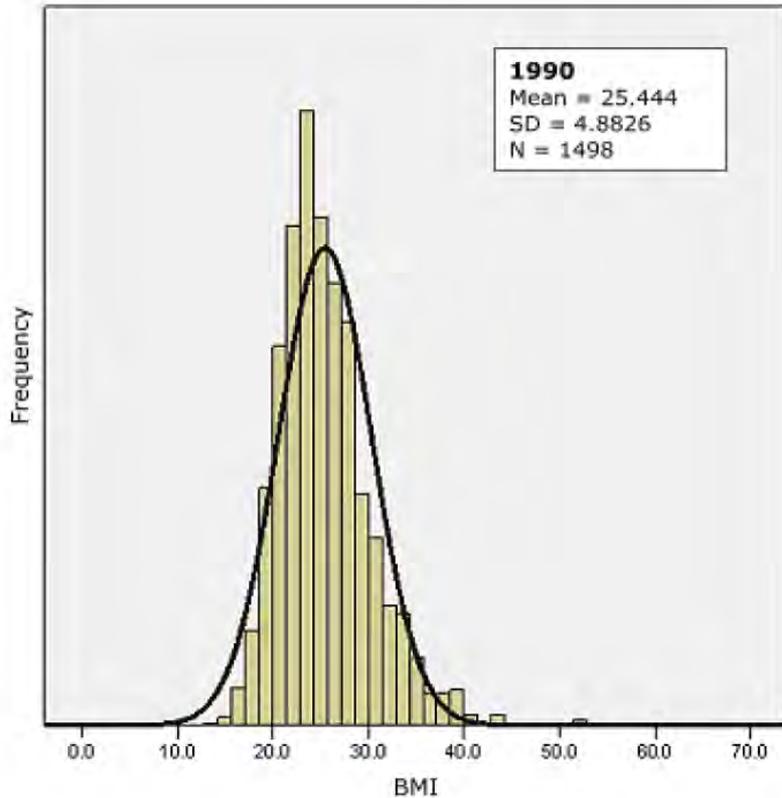
OBESITE HUMAINE : GENETIQUE, ENVIRONNEMENT OU COMBINAISON DES DEUX?



Pr David Meyre (meyred@mcmaster.ca; david.meyre@univ-lorraine.fr)
PU-PH, Université de Lorraine, Faculté de Médecine, CHRU Nancy (Nancy, France)
Professeur Adjoint, Université McMaster (Hamilton, Canada)

ARS, Nancy, 21 Novembre 2023

OBESITE : BIOLOGIE ET/OU ENVIRONNEMENT?



- . Distribution de l'IMC dans la population générale du Mississippi en 1990 et 2003
- . ↑ de l'IMC moyen entre 1990 et 2003 indicatif d'une **composante environnementale**
- . Dispersion de l'IMC en 1990 et 2003 indicative d'une **composante biologique**
- . ↑ de l'assymétrie de la courbe d'IMC entre 1990 et 2003 indicative d'**interactions entre facteurs biologiques et environnementaux**

CAUSES ENVIRONNEMENTALES DE L'OBESITE

LES TROIS GEANTS :

N°1

- apport calorique excessif
- faible niveau d'activité physique
- comportements sédentaires



AUTRES CONTRIBUTEURS :

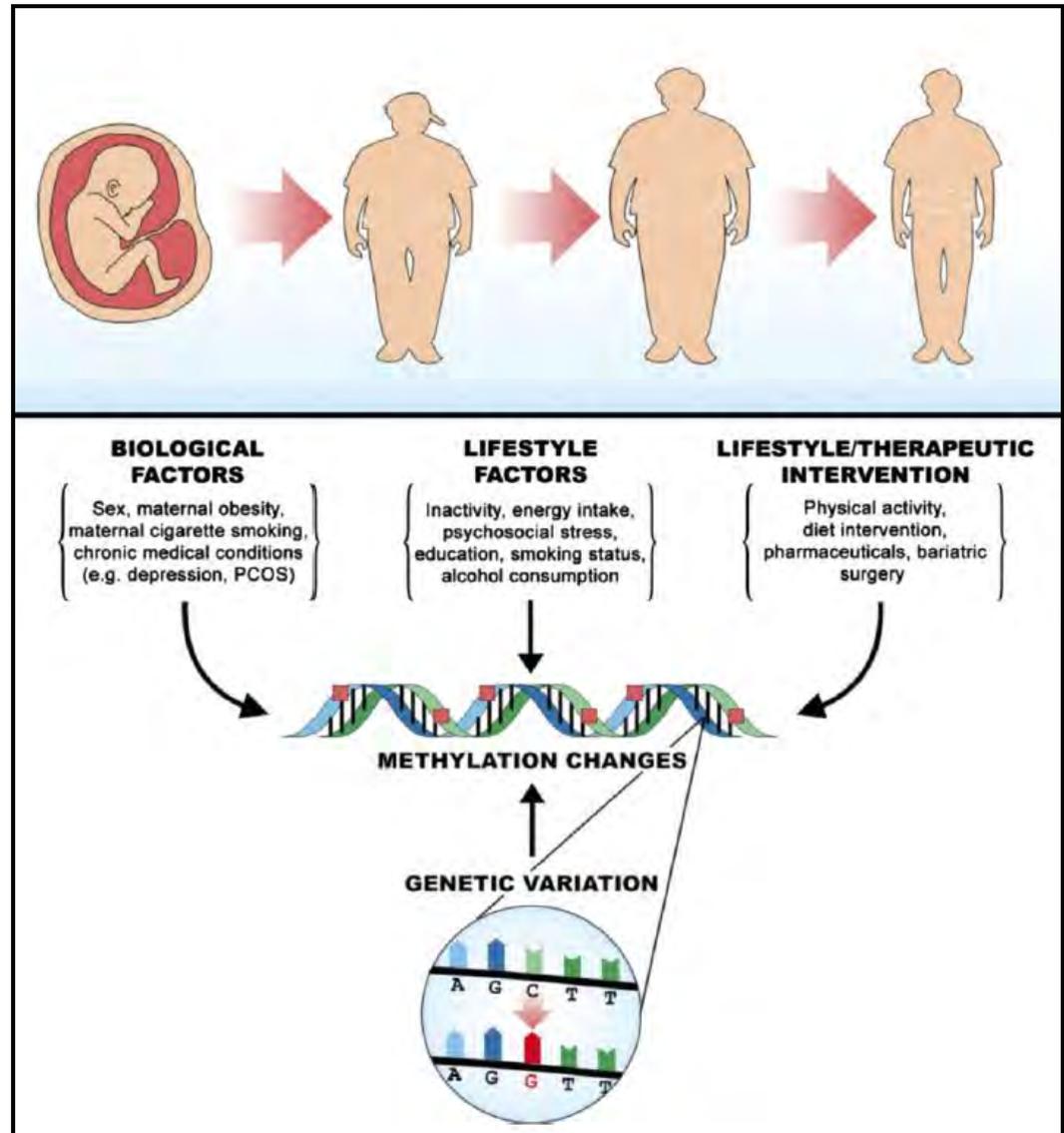
- rythmes de sommeil
- stress psychosocial
- température ambiante contrôlée
- perturbateurs endocriniens
- tissu social
- aménagement urbain
- prise de médicaments
- sevrage tabagique



⇒ FACTEURS MODIFIABLES

CAUSES BIOLOGIQUES DE L'OBESITE

- . Age
- . Sexe
- . Ethnie
- . Comportement
- . Conditions médicales
- . Flore intestinale
- . Programmation foetale
- . Facteurs génétiques
- . Facteurs épigénétiques



L'OBESITE EST UNE MALADIE HEREDITAIRE

Author (Year) Ethnicity Sex Heritability [95% CI]

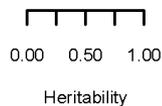
European

Stunkard et al, 1990	Swedish	Females	0.59 [0.48, 0.69]
Stunkard et al, 1990	Swedish	Males	0.66 [0.54, 0.76]
Stunkard et al, 1990	Swedish	Females	0.50 [0.27, 0.73]
Stunkard et al, 1990	Swedish	Males	0.70 [0.50, 0.84]
Korkeila et al, 1991	Finnish	Females	0.58 [0.49, 0.67]
Korkeila et al, 1991	Finnish	Males	0.67 [0.59, 0.74]
Korkeila et al, 1991	Finnish	Females	0.73 [0.68, 0.78]
Korkeila et al, 1991	Finnish	Males	0.71 [0.65, 0.76]
Korkeila et al, 1991	Finnish	Females	0.73 [0.68, 0.77]
Korkeila et al, 1991	Finnish	Males	0.73 [0.69, 0.77]
Korkeila et al, 1991	Finnish	Females	0.68 [0.64, 0.72]
Korkeila et al, 1991	Finnish	Males	0.74 [0.70, 0.78]
Fabsitz et al, 1994	North American	Males	0.71 [0.53, 0.84]
Carmichael et al, 1995	North American	Both	0.82 [0.78, 0.86]
Harris et al, 1995	Norwegian	Females	0.83 [0.80, 0.85]
Harris et al, 1995	Norwegian	Males	0.72 [0.67, 0.77]
Herskind et al, 1996	Danish	Females	0.78 [0.71, 0.84]
Herskind et al, 1996	Danish	Males	0.51 [0.38, 0.64]
Herskind et al, 1996	Danish	Females	0.75 [0.70, 0.80]
Herskind et al, 1996	Danish	Males	0.47 [0.37, 0.57]
Narkiewicz et al, 1999	Polish	Females	0.76 [0.31, 0.96]
Knoblauch et al, 1999	German	Both	0.86 [0.53, 0.97]
Poulsen et al, 2001	Danish	Females	0.90 [0.48, 0.99]
Poulsen et al, 2001	Danish	Males	0.58 [0.40, 0.74]
Baird et al, 2001	UK	Both	0.77 [0.67, 0.85]
Schousboe et al, 2004	Danish	Females	0.58 [0.34, 0.79]
Schousboe et al, 2004	Danish	Males	0.63 [0.35, 0.84]
Souren et al, 2007	Belgian	Females	0.75 [0.67, 0.81]
Souren et al, 2007	Belgian	Males	0.85 [0.79, 0.89]
Silventoinen et al, 2007	Swedish	Males	0.84 [0.80, 0.87]
Hjelmborg et al, 2008	Finnish	Females	0.82 [0.80, 0.83]
Hjelmborg et al, 2008	Finnish	Males	0.80 [0.79, 0.80]
Mustelin et al, 2009	Finnish	Females	0.78 [0.74, 0.81]
Mustelin et al, 2009	Finnish	Males	0.79 [0.75, 0.83]
Ortega-Alonso et al, 2009	Finnish	Females	0.72 [0.62, 0.80]
Ortega-Alonso et al, 2009	Finnish	Females	0.68 [0.60, 0.75]
Ortega-Alonso et al, 2009	Finnish	Females	0.61 [0.52, 0.69]
Ortega-Alonso et al, 2009	Finnish	Females	0.58 [0.48, 0.68]
Ortega-Alonso et al, 2009	Finnish	Females	0.54 [0.42, 0.65]
Watson et al, 2010	North American	Both	0.76 [0.61, 0.87]
Watson et al, 2010	Dutch & Spanish	Both	0.77 [0.72, 0.81]
Carlsson et al, 2013	Swedish	Both	0.65 [0.57, 0.72]
Pooled ($I^2 = 93.0\%$, $p = 5.0 \times 10^{-60}$)			0.72 [0.69, 0.75]

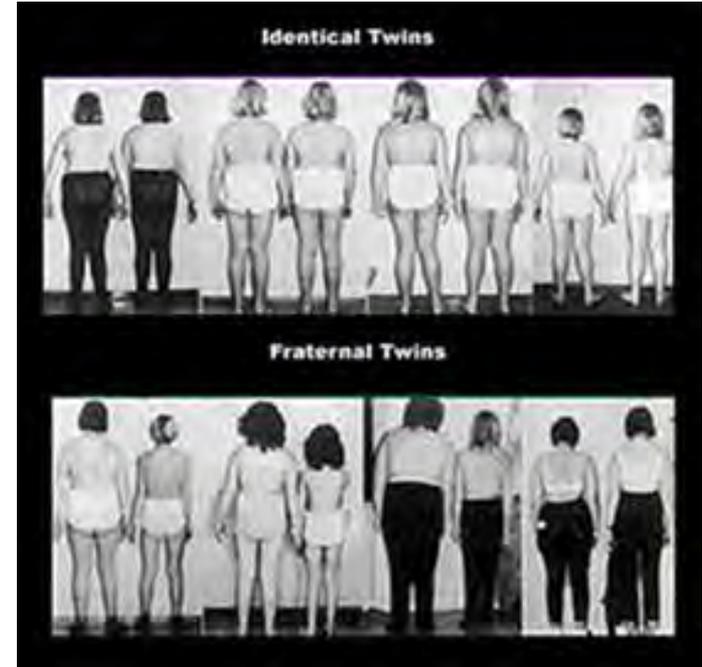
African

Nelson et al, 2006	African American	Females	0.74 [0.62, 0.83]
Nelson et al, 2006	African American	Males	0.74 [0.59, 0.85]
Pooled ($I^2 = 0.0\%$, $p = 1.0 \times 10^0$)			0.74 [0.65, 0.81]

Overall ($I^2 = 93.4\%$, $p = 2.7 \times 10^{-59}$) 0.72 [0.69, 0.75]



ETUDES DE JUMEAUX



→ L'agrégation des études de jumeaux de la littérature estime que l'héritabilité de l'IMC chez les adultes européens est de 72% (69-75%)

CLASSIFICATION DES OBESITES GENETIQUES

Fréquence des obésités génétiques dans les populations obèses d'origine européenne

Monogénique
syndromique à
pénétrance
complète
(< 0.5%)



Monogénique
non-syndromique
à pénétrance
complète
(< 1%)



Monogénique
non-syndromique
à pénétrance
incomplète
(< 9%)



Polygénique
(~ 90%)



A systematic review of genetic syndromes with obesity

Y. Kaur,¹ R. J. de Souza,¹ W. T. Gibson^{2,3} and D. Meyre^{1,4}

. Les formes syndromiques d'obésité obéissent à une hérédité Mendélienne; l'obésité s'accompagne d'autres symptômes cliniques (ex., retard mental, dysmorphies faciales, atteinte d'organes spécifiques)

. 79 syndromes d'obésité distincts ont été décrits dans la littérature:

-14% ont plusieurs noms

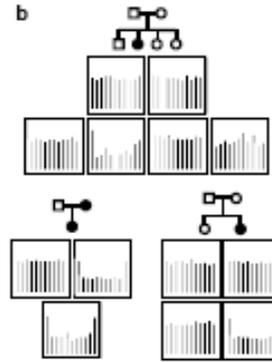
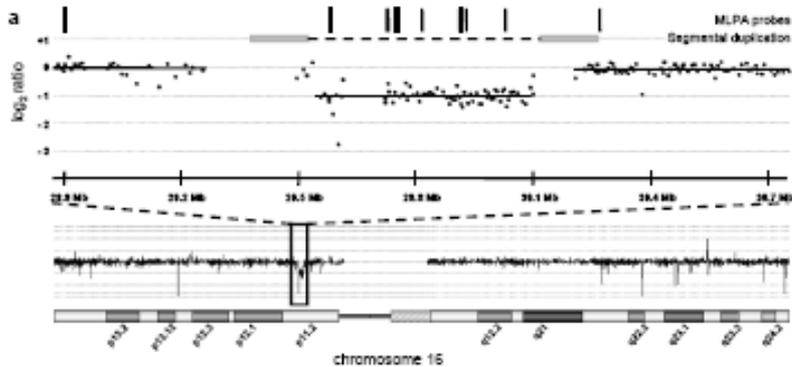
-54% n'ont pas de noms

-24% sont génétiquement élucidés

-fréquence très rare en population: de 1/565 à 1/1,000,000 naissances (effets fondateurs, consanguinité)

. Des collaborations internationales sont souvent nécessaires pour établir un profil clinique et génétique complet au vu de la rareté des cas

LE SYNDROME D'OBESITE 16p11.2



Prévalence: 1/5000

⇒ Une **délétion de 30 gènes** sur le chromosome 16p11.2 est présente chez **0.7%** des patients adultes avec obésité morbide et co-ségrége avec **une hyperphagie alimentaire, une résistance sévère à l'insuline, un retard de développement, et un trouble de l'autisme**

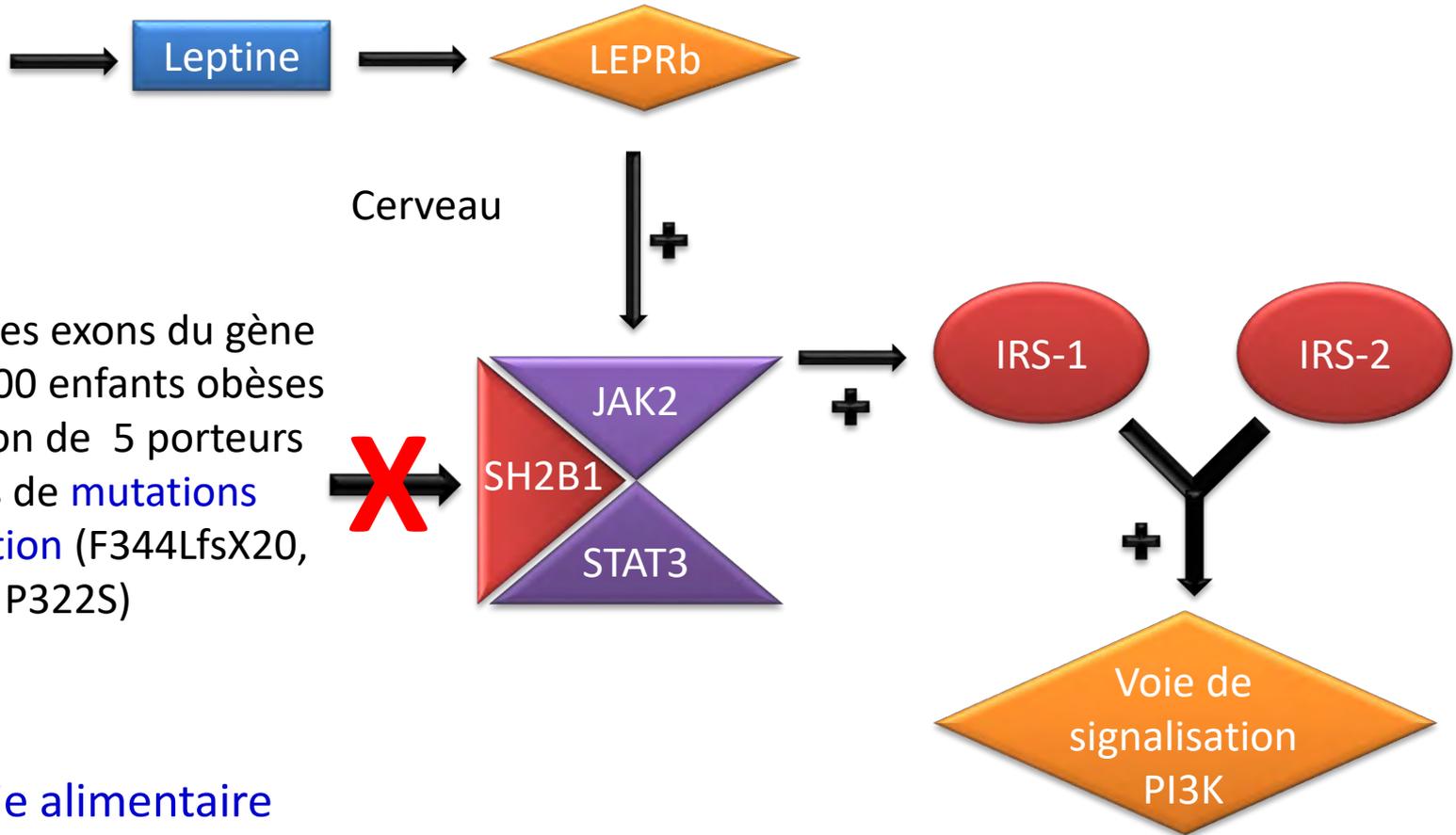
⇒ Les porteurs de la délétion ont **30-fois** plus de chance de développer l'obésité (transmission monogénique)

⇒ Le gène **SH2B adaptor protein 1 (SH2B1)** code pour un régulateur de l'hormone de satiété **leptine** dans le cerveau et est un des 30 gènes présents au niveau de la délétion du chromosome 16p11.2: **gène candidat pour l'obésité**

LE SYNDROME D'OBESITE 16p11.2



Tissu adipeux

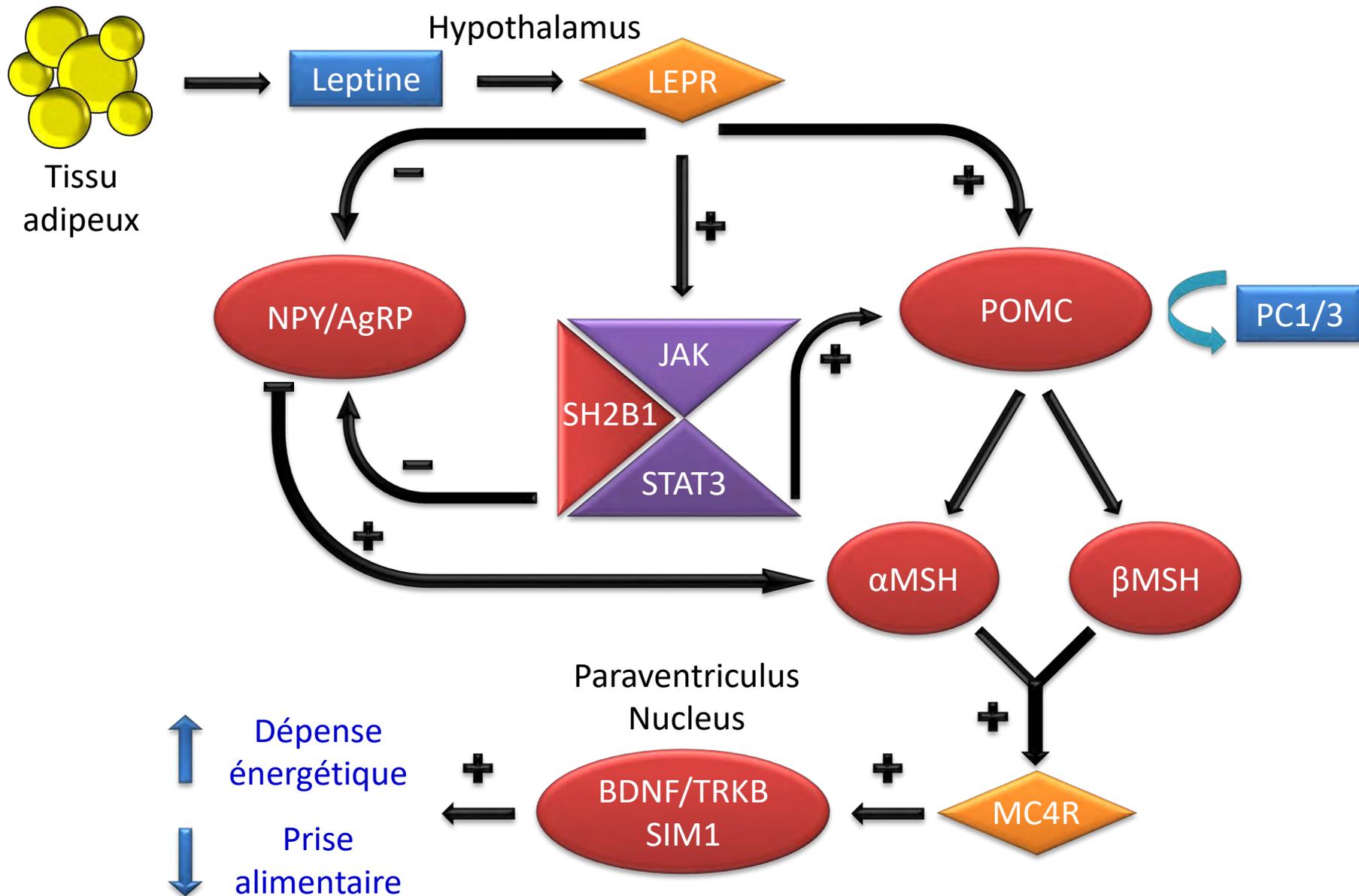


Séquençage des exons du gène **SH2B1** chez 300 enfants obèses et identification de 5 porteurs hétérozygotes de mutations perte de fonction (F344LfsX20, P90H, T175N, P322S)



- . Hyperphagie alimentaire
- . Obésité infantile
- . Résistance à l'insuline
- . Problèmes cognitifs / comportementaux

VOIE DE LA LEPTINE MELANOCORTINE



CLASSIFICATION DES OBESITES GENETIQUES

Fréquence des obésités génétiques dans les populations obèses d'origine européenne

Monogénique
syndromique à
pénétrance
complète
(< 0.5%)



Monogénique
non-syndromique
à pénétrance
complète
(< 1%)



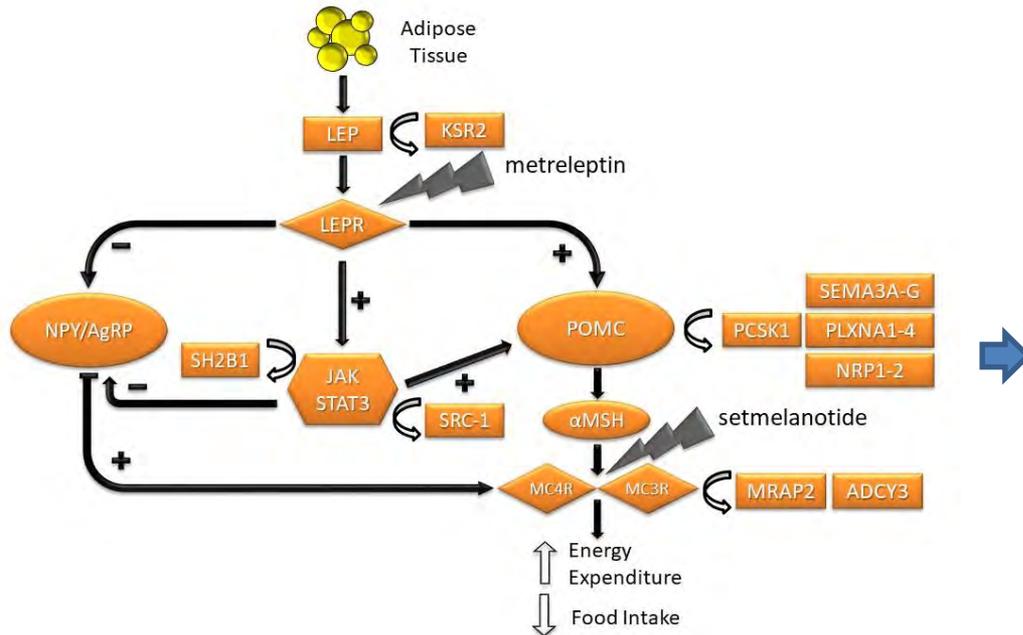
Monogénique
non-syndromique
à pénétrance
incomplète
(< 9%)



Polygénique
(~ 90%)



OBESITE MONOGENIQUE / OLIGOGENIQUE

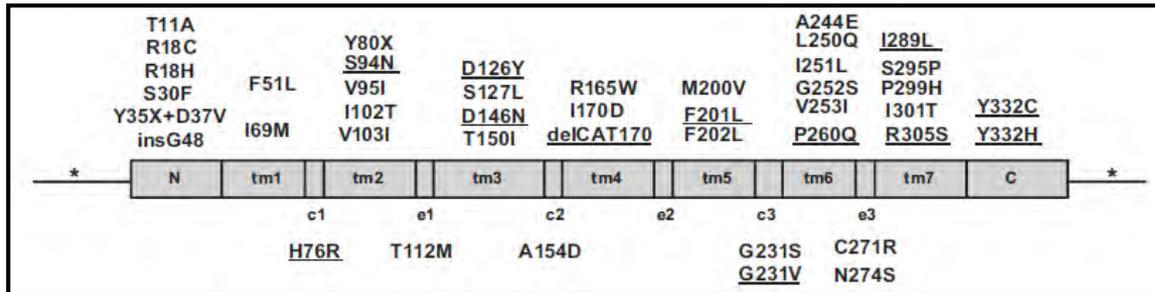


. Les gènes qui contribuent aux formes monogéniques non-syndromiques d'obésité hyperphagique (ex. *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *PCSK1*, *MC4R*, *MC3R*, *MRAP2*, *ADCY3*, *KSR2*) ont été identifiés par **approche gène candidat**, à partir des observations faites sur les modèles génétiques murins d'obésité.

. Ils font partie de la voie de signalisation moléculaire **leptine / mélanocortine**. Cette voie régule **la prise alimentaire** dans l'hypothalamus.

. Les mutations **hétérozygotes** (pénétrance incomplète) et **homozygotes** (pénétrance complète) dans ces gènes expliquent **10-50% des cas d'obésité** selon l'ethnie.

DEFICIENCE EN MC4R ET OBESITE



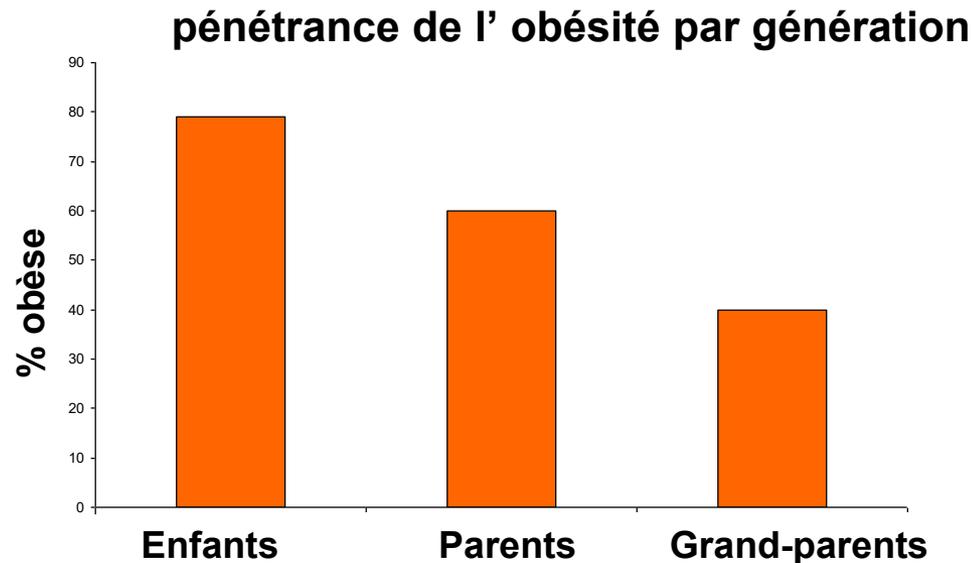
Prévalence: 1/337

- Séquençage de l'exon *MC4R* chez 2257 participants obèses et 2677 de poids normal (tous d'origine européenne)
- 24 mutations codantes non-synonymes et une insertion conduisant à une perte de fonction partielle ou totale de l'activité du MC4R en réponse à l'agoniste alpha-MSH identifiées chez 4 contrôles hétérozygotes et 37 cas hétérozygotes, 2 cas homozygotes et 1 cas hétérozygote composite (1,72% cas vs 0,15% contrôles)
- La pénétrance de l'obésité est de 63.5% chez les porteurs hétérozygotes, et de 100% chez les porteurs homozygotes / hétérozygote composite (tous obèses morbides)
- Les porteurs de mutations montrent moins d'inhibition / contrôle en présence de nourriture et en consomment plus durant les repas
- L'obésité monogénique résultant d'une déficience partielle / complète en MC4R suit un mode de transmission autosomal additif

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence of Melanocortin-4 Receptor Deficiency in Europeans and Their Age-Dependent Penetrance in Multigenerational Pedigrees

Fanny Stutzmann,¹ Karen Tan,² Vincent Vatin,¹ Christian Dina,¹ Béatrice Jouret,³ Jean Tichet,⁴ Beverley Balkau,⁵ Natascha Potoczna,⁶ Fritz Horber,⁶ Stephen O'Rahilly,² I. Sadaf Farooqi,² Philippe Froguel,^{1,7} and David Meyre¹



. Prévalence de l' obésité chez les porteurs de mutations pathogéniques du gène *MC4R*: 40% chez les grand-parents (~63 ans), 60% chez les parents (~37 ans) and 80% chez les enfants (~10 ans) ⇒ effet générationnel (interaction gène-environnement)

CLASSIFICATION DES OBESITES GENETIQUES

Fréquence des obésités génétiques dans les populations obèses d'origine européenne

Monogénique
syndromique à
pénétrance
complète
(< 0.5%)



Monogénique
non-syndromique
à pénétrance
complète
(< 1%)



Monogénique
non-syndromique
à pénétrance
incomplète
(< 9%)



Polygénique
(~ 90%)



FTO, ACTEUR MAJEUR DE L'OBESITE POLYGENIQUE?

L'association entre les polymorphismes de l'intron 1 du gène *FTO* et l'obésité dans les populations européennes a été découverte à partir de 2007 par des stratégies distinctes:



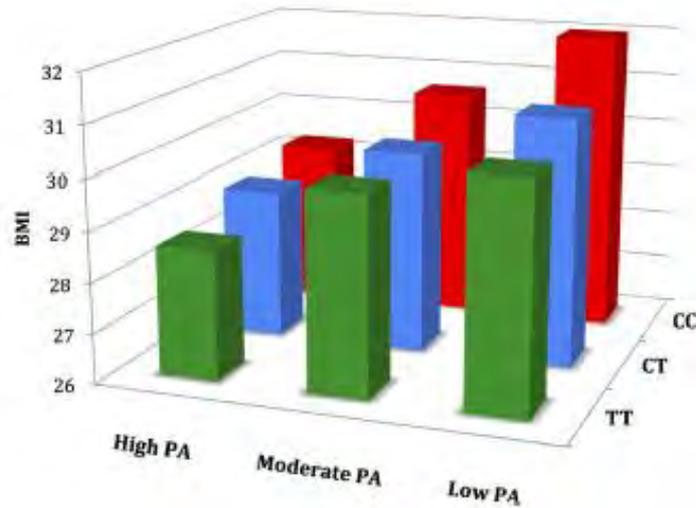
1) génétique des populations; 2) GWAS du diabète de type 2; 3) GWAS de l'IMC; 4) GWAS de l'obésité infantile; 5) GWAS de l'obésité morbide adulte

→ Avril 2007: '*FTO*, gène de fonction inconnue dans une voie moléculaire inconnue'

→ Novembre 2007: *FTO* est une RNA N(6)-methyladenosine (m(6)A) déméthylase

→ Août 2015: le variant génétique rs1421085 T>C dans l'intron 1 de *FTO* modifie un motif conservé pour le répresseur ARID5B, double l'expression des gènes *IRX3* et *IRX5* dans les pré-adipocytes, et conduit à une réduction de la thermogénèse mitochondriale d'un facteur 5.

INTERACTION ENTRE LE GENOTYPE *FTO* ET L'ACTIVITE PHYSIQUE



RAPID COMMUNICATION

Combined effects of *MC4R* and *FTO* common genetic variants on obesity in European general populations

Stéphane Cauchi • Fanny Stutzmann • Christine Cavalcanti-Proença • Emmanuelle Durand • Anneli Pouta • Anna-Liisa Hartikainen • Michel Marre • Sylviane Vol • Tuija Tammelin • Jaana Laitinen • Arturo Gonzalez-Izquierdo • Alexandra IF Blakemore • Paul Elliott • David Meyre • Beverley Balkau • Marjo-Riitta Järvelin • Philippe Froguel

Physical activity and genetic predisposition to obesity in a multiethnic longitudinal study

Hudson Reddon¹, Hertzel C. Gerstein^{1,2,3}, James C. Engert⁴, Viswanathan Mohan⁵, Jackie Bosch², Dipika Desai^{1,2}, Swneke D. Bailey⁴, Rafael Diaz⁶, Salim Yusuf^{1,2,3}, Sonia S. Anand^{1,2,3} & David Meyre^{1,2,7}

⇒ L'effet génétique du polymorphisme de l'intron 1 du gène *FTO* est atténué de 25-75% chez les participants **physiquement actifs**

INTERACTION ENTRE LE GENOTYPE *FTO* ET L'ACTIVITE PHYSIQUE

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

OPEN ACCESS Freely available online

GENETICS

Integrated Genetic and Epigenetic Analysis Identifies Haplotype-Specific Methylation in the *FTO* Type 2 Diabetes and Obesity Susceptibility Locus

Christopher G. Bell^{1,2,3}, Sarah Finer^{2,3}, Cecilia M. Lindgren^{3,9}, Gareth A. Wilson¹, Vardhman K. Rakyan², Andrew E. Teschendorff¹, Pelin Akan⁴, Elia Stupka^{2,5}, Thomas A. Down^{6,7}, Inga Prokopenko³, Ian M. Morison⁸, Jonathan Mill⁹, Ruth Pidsley⁹, International Type 2 Diabetes 1q Consortium, Panos Deloukas⁴, Timothy M. Frayling¹⁰, Andrew T. Hattersley¹⁰, Mark I. McCarthy^{3,1}, Stephan Beck¹¹, Graham A. Hitman^{2,1}

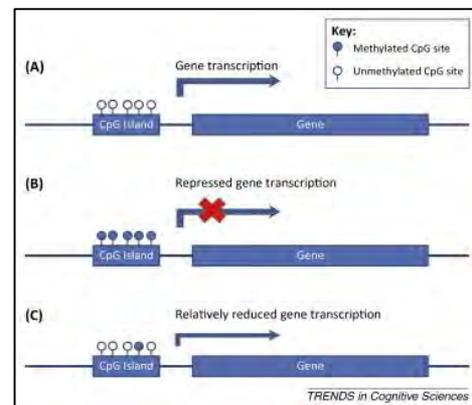
A Six Months Exercise Intervention Influences the Genome-wide DNA Methylation Pattern in Human Adipose Tissue

Tina Rönn^{1*}, Petr Volkov¹, Cajsa Davegårdh¹, Tasnim Dayeh¹, Elin Hall¹, Anders H. Olsson¹, Emma Nilsson¹, Åsa Tornberg², Marloes Dekker Nitert³, Karl-Fredrik Eriksson⁴, Helena A. Jones⁵, Leif Groop⁶, Charlotte Ling^{1*}

. Une intervention de six mois ciblant une **activité physique soutenue** augmente le niveau de **méthylation du gène *FTO*** dans le tissu adipeux des participants

. Les **polymorphismes** à risque d'obésité dans **l'intron 1 de *FTO*** sont associés au **niveau de méthylation** du gène dans le sang

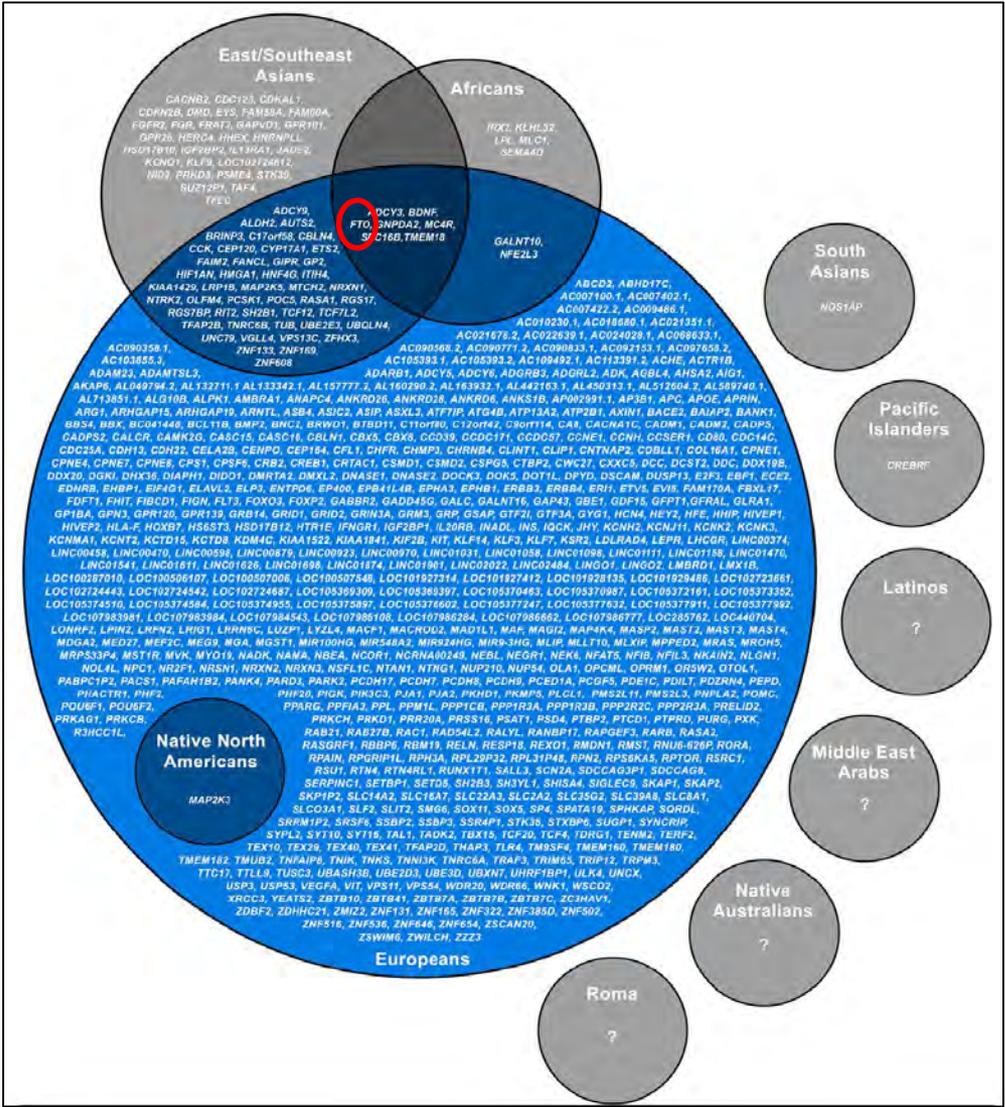
. **Méthylation de l'ADN**: mécanisme **interrupteur** (off/on) pour **l'expression génique**



Combattre ses mauvaises mutations par l'activité physique...



UNE AVALANCHE DE VARIANTS POLYGENIQUES D'OBESITE



. 950 polymorphismes ont été associés à l'IMC / obésité de façon conclusive

. Ces variants expliquent 6.5% des variations de l'IMC dans les populations européennes

. Le locus *FTO* explique 1% des variations de l'IMC

. Polymorphismes identifiés dans / proche d'une grande majorité de gènes d'obésité monogénique

. Les populations d'origine non-européenne ont été peu étudiées

UNE AVALANCHE DE VARIANTS POLYGENIQUES D'OBESITE

Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper



- . En 2015, un GWAS de 340,000 participants d'origine multiethnique a identifié **97 polymorphismes** associés à l'IMC et **405 gènes** à proximité immédiate (500kb)
- . Les analyses bio-informatiques ont démontré un **enrichissement très important** en gènes exprimés dans le **système nerveux central** et faisant partie de la voie de signalisation **leptine / mélanocortine**
- . Un **enrichissement significatif** en gènes / voies de signalisation reliées à la **fonction synaptique**, au **glutamate**, à l'**insuline** (sécrétion et réponse), au **métabolisme énergétique**, à la **biologie des lipides** et à la **différenciation des cellules adipeuses** a également été observé

GENETIQUE DE L'OBESITE : OBJECTIFS ATTEINTS?

1997 : identification du premier gène d'obésité monogénique non-syndromique (*LEP*)

2000 : identification du premier gène d'obésité monogénique syndromique (*MKKS*)

2007 : identification du premier polymorphisme associé à l'obésité polygénique (*FTO*)

2022 : identification de 75 gènes d'obésité monogénique (syndromique et non-syndromique), et de 950 polymorphismes associés à l'obésité polygénique

2050 : identification d'une majorité de gènes de prédisposition à l'obésité dans divers groupes ethniques



OBESITE GENETIQUE ET MEDECINE DE PRECISION



.L'injection de leptine recombinante chez un enfant souffrant d'une déficience congénitale a permis de réguler la prise alimentaire et le poids (gauche : 3a., 42 kg; droite : 7a., 32 kg)

.L'injection de leptine chez des patients obèses porteurs de mutations hétérozygotes *LEP* n'a jamais été réalisée, malgré leur fréquence plus élevée dans la population

OBESITE GENETIQUE ET MEDECINE DE PRECISION

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist

Peter Kühnen, M.D., Karine Clément, M.D., Ph.D., Susanna Wiegand, M.D., Oliver Blankenstein, M.D., Keith Gottesdiener, M.D., Lea L. Martini, M.D., Knut Mai, M.D., Ulrike Blume-Peytavi, M.D., Annette Grüters, M.D., and Heiko Krude, M.D.

Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency

Tinh-Hai Collet^{1,2,12}, Béatrice Dubern^{3,4,12}, Jacek Mokrosinski^{1,12}, Hillori Connors^{5,12}, Julia M. Keogh¹, Edson Mendes de Oliveira¹, Elana Henning¹, Christine Poitou-Bernert^{3,4}, Jean-Michel Oppert^{3,4}, Patrick Tounian^{3,4}, Florence Marchelli³, Rohia Ailli^{3,4}, Johanne Le Beyec^{6,7,8}, Dominique Pépin⁶, Jean-Marc Lacorte^{3,4,8}, Andrew Gottesdiener⁵, Rebecca Bounds¹, Shubh Sharma⁵, Cathy Foister⁵, Bart Henderson⁵, Stephen O'Rahilly¹, Elizabeth Stoner⁵, Keith Gottesdiener⁵, Brandon L. Panaro^{9,10}, Roger D. Cone^{10,11}, Karine Clément^{3,4,12}, I. Sadaf Farooqi^{1,12}, Lex H.T. Van der Ploeg^{5,12}

MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency

Karine Clément^{1,2}, Heike Biebermann^{2,12}, I. Sadaf Farooqi^{3,12}, Lex Van der Ploeg^{4,12}, Barbara Wolters², Christine Poitou¹, Lia Puder², Fred Fiedorek⁴, Keith Gottesdiener⁴, Gunnar Kleinau⁵, Nicolas Heyder⁵, Patrick Scheerer^{5,6}, Ulrike Blume-Peytavi⁷, Irina Jahnke⁷, Shubh Sharma⁴, Jacek Mokrosinski³, Susanna Wiegand⁸, Anne Müller², Katja Weiß⁹, Knut Mai^{6,10}, Joachim Spranger^{6,10}, Annette Grüters¹¹, Oliver Blankenstein², Heiko Krude² and Peter Kühnen^{2*}

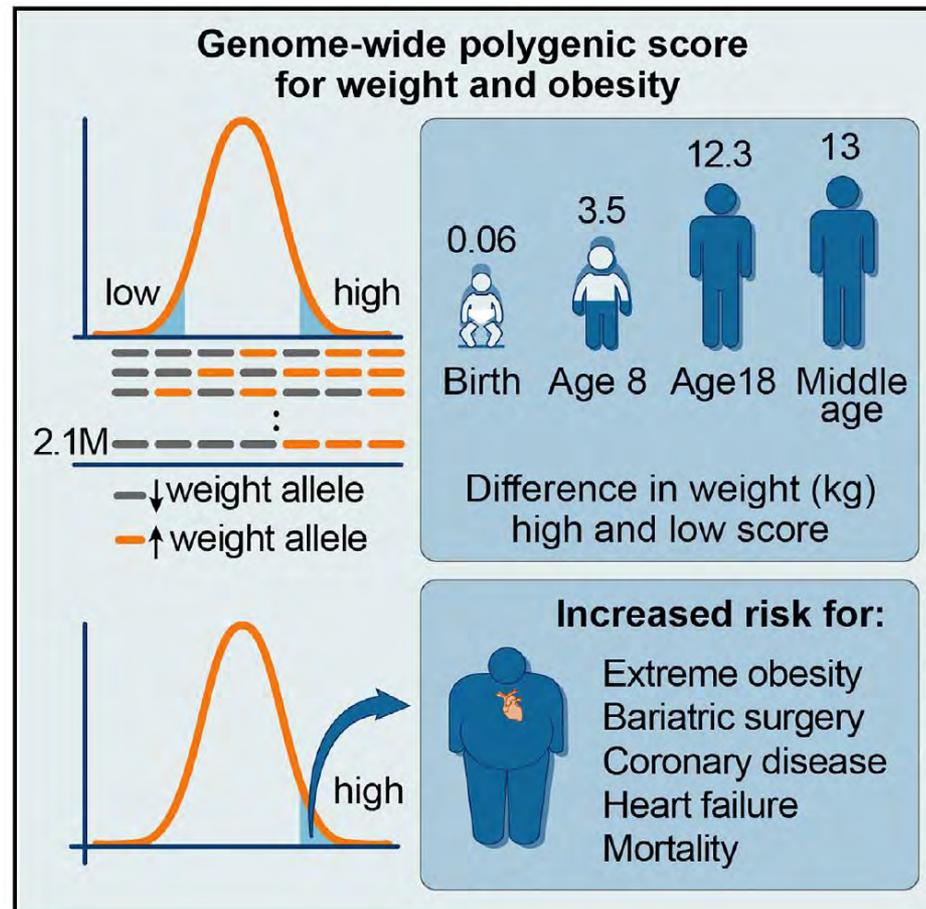
. La setmelanotide (agoniste de MC4R, médicament en **essai clinique** de phase III) conduit à la régulation de la prise alimentaire et à des pertes de poids significatives (jusque 60kg) chez les porteurs de mutations dans les gènes **BBS**, **POMC**, **PCSK1**, **LEPR** et **MC4R**

. La setmelanotide pourrait être considérée pour le traitement de l'obésité chez d'autres patients monogéniques (ex. **MRAP2**, **SH2B1**), syndromiques (ex. **délétions 16p11.2**), et à haut risque polygénique

OBESITE POLYGENIQUE ET APPLICATIONS TRANSLATIONNELLES

Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood

Graphical Abstract



Authors

Amit V. Khera, Mark Chaffin, Kaitlin H. Wade, ..., Nicholas J. Timpson, Lee M. Kaplan, Sekar Kathiresan

Correspondence

avkhera@mgh.harvard.edu (A.V.K.), skathiresan1@mgh.harvard.edu (S.K.)

In Brief

A genome-wide polygenic score quantifies inherited susceptibility to obesity, integrating information from 2.1 million common genetic variants to identify adults at risk of severe obesity.

➔ Risque d'obésité sévère 25 fois plus élevé entre les déciles extrêmes de score polygénique

CONCLUSIONS

- . L'obésité a une importante **composante héréditaire**
- . L'obésité présente un **continuum génétique** allant des formes syndromiques extrêmement rares aux formes polygéniques fréquentes
- . Les gènes de prédisposition à l'obésité peuvent **interagir avec l'environnement** possiblement via des **mécanismes épigénétiques**
- . La fonction des gènes de prédisposition suggère un rôle prépondérant de la voie de signalisation **leptine / mélanocortine**
- . La voie de signalisation leptine / mélanocortine régule **la prise alimentaire au niveau du cerveau**
- . Des **traitements personnalisés** déjà disponibles ou en essais cliniques permettent la **perte de poids** chez certains patients génétiquement prédisposés
- . Les **consultations génétiques d'obésité** sont appelées à se développer en France et dans le reste du monde
- . De nombreux **gènes** de prédisposition à l'obésité **restent à découvrir**: domaine de recherche attractif

Merci pour votre écoute, je suis prêt à répondre à vos questions

JE NE SUIS PAS GROS...
NON MONSIEUR! JUSTE
UN PEU ENVELOPPÉ!!

