

UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 196

GENETIQUE DE L'OBESITE :  
VERS LA COMPREHENSION D'UN SYNDROME COMPLEXE

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

**Mr. Abdellah AMARTINI**

*Né le 08 Septembre 1970 à Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Obésité – Génétique – Proconvertase – Monogénique – Polygénique.

JURY

**Mr. A. CHRAIBI**

Professeur d'Endocrinologie  
et Maladies Métaboliques

**PRESIDENT**

**Mr. O. CHAKAIRI**

Professeur de Génétique, Histologie et Embryologie

**RAPPORTEUR**

**Mr. H. AIT OUAMAR**

Professeur de Pédiatrie

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الْعَلِيمِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى اللَّهُ  
عَلَيْكَ  
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

*UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI*

*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT*

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 - 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

### Mai et Octobre 1981

- |     |                          |                             |
|-----|--------------------------|-----------------------------|
| 5.  | Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid | Cardiologie                 |
| 6.  | Pr. EL MANOUAR Mohamed   | Traumatologie-Orthopédie    |
| 7.  | Pr. HAMANI Ahmed*        | Cardiologie                 |
| 8.  | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 9.  | Pr. SBIHI Ahmed          | Anesthésie -Réanimation     |
| 10. | Pr. TAOBANE Hamid*       | Chirurgie Thoracique        |

### Mai et Novembre 1982

- |     |                              |                             |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali*              | Oto-Rhino-Laryngologie      |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed         | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed         | Anatomie                    |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique        |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie                 |

### Novembre 1983

- |     |                               |                     |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*      | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina            | Pédiatrie           |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie      |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie        |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine       | Cardiologie         |

### Décembre 1984

- |     |                                  |                         |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek *               | Immuno-Hématologie      |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

### Novembre et Décembre 1985

- |     |                                       |   |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes                   | Pathologie Chirurgicale                   |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-phtisiologie                       |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed                    | Oto-Rhino-laryngologie                    |

### Janvier, Février et Décembre 1987

- |     |                                       |                              |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali                         | Radiologie                   |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid                       | Pathologie Chirurgicale      |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 36. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq    | Pneumo-phtisiologie          |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma                   | Cardiologie                  |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah*             | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh                | Traumatologie Orthopédie     |

- |     |                              |                    |
|-----|------------------------------|--------------------|
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan           | Médecine Interne   |
| 42. | Pr. OHAYON Victor*           | Médecine Interne   |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed         | Neurologie         |

Décembre 1988

- |     |                                 |                          |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 48. | Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |     |                                     |                          |
|-----|-------------------------------------|--------------------------|
| 49. | Pr. ADNAOUI Mohamed                 | Médecine Interne         |
| 50. | Pr. AOUNI Mohamed                   | Médecine Interne         |
| 51. | Pr. BENAMEUR Mohamed*               | Radiologie               |
| 52. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali      | Cardiologie              |
| 53. | Pr. CHAD Bouziane                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 54. | Pr. CHKOFF Rachid                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 55. | Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique              |
| 56. | Pr. HACHIM Mohammed*                | Médecine-Interne         |
| 57. | Pr. HACHIMI Mohamed                 | Urologie                 |
| 58. | Pr. KHARBACH Aïcha                  | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. | Pr. MANSOURI Fatima                 | Anatomie-Pathologique    |
| 60. | Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda      | Neurologie               |
| 61. | Pr. SEDRATI Omar*                   | Dermatologie             |
| 62. | Pr. TAZI Saoud Anas                 | Anesthésie Réanimation   |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- |     |                                     |                         |
|-----|-------------------------------------|-------------------------|
| 63. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia             | Anatomie-Pathologique   |
| 64. | Pr. ATMANI Mohamed*                 | Anesthésie Réanimation  |
| 65. | Pr. AZZOUZI Abderrahim              | Anesthésie Réanimation  |
| 66. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM        | Néphrologie             |
| 67. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader            | Chirurgie Générale      |
| 68. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad           | Hématologie             |
| 69. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale      |
| 70. | Pr. BENSOUDA Yahia                  | Pharmacie galénique     |
| 71. | Pr. BERRAHO Amina                   | Ophthalmologie          |
| 72. | Pr. BEZZAD Rachid                   | Gynécologie Obstétrique |
| 73. | Pr. CHABRAOUI Layachi               | Biochimie et Chimie     |
| 74. | Pr. CHANA El Houssaine*             | Ophthalmologie          |
| 75. | Pr. CHERRAH Yahia                   | Pharmacologie           |
| 76. | Pr. CHOKAIRI Omar                   | Histologie Embryologie  |
| 77. | Pr. FAJRI Ahmed*                    | Psychiatrie             |
| 78. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed*         | Chirurgie Générale      |
| 79. | Pr. KHATTAB Mohamed                 | Pédiatrie               |

- |     |                                     |  |
|-----|-------------------------------------|--|
| 80. | Pr. NEJMI Maati                     | Anesthésie-Réanimation                         |
| 81. | Pr. OUAALINE Mohammed*              | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie                                  |
| 83. | Pr. TAOUFIK Jamal                   | Chimie thérapeutique                           |

Décembre 1992

- |     |                                     |                         |
|-----|-------------------------------------|-------------------------|
| 84. | Pr. AHALLAT Mohamed                 | Chirurgie Générale      |
| 85. | Pr. BENOUDA Amina                   | Microbiologie           |
| 86. | Pr. BENSOUADA Adil                  | Anesthésie Réanimation  |
| 87. | Pr. BOUJIDA Mohamed Najib           | Radiologie              |
| 88. | Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza          | Gastro-Entérologie      |
| 89. | Pr. CHRAIBI Chafiq                  | Gynécologie Obstétrique |
| 90. | Pr. DAOUDI Rajae                    | Ophthalmologie          |
| 91. | Pr. DEHAYNI Mohamed*                | Gynécologie Obstétrique |
| 92. | Pr. EL HADDOURY Mohamed             | Anesthésie Réanimation  |
| 93. | Pr. EL OUAHABI Abdessamad           | Neurochirurgie          |
| 94. | Pr. FELLAT Rokaya                   | Cardiologie             |
| 95. | Pr. GHAFIR Driss*                   | Médecine Interne        |
| 96. | Pr. JIDDANE Mohamed                 | Anatomie                |
| 97. | Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 98. | Pr. TAGHY Ahmed                     | Chirurgie Générale      |
| 99. | Pr. ZOUHDI Mimoun                   | Microbiologie           |

Mars 1994

- |      |                                     |   |
|------|-------------------------------------|---|
| 100. | Pr. AGNAOU Lahcen                   | Ophthalmologie                          |
| 101. | Pr. AL BAROUDI Saad                 | Chirurgie Générale                      |
| 102. | Pr. BENCHERIFA Fatiha               | Ophthalmologie                          |
| 103. | Pr. BENJAAFAR Nouredine             | Radiothérapie                           |
| 104. | Pr. BENJELLOUN Samir                | Chirurgie Générale                      |
| 105. | Pr. BEN RAIS Nozha                  | Biophysique                             |
| 106. | Pr. CAOUI Malika                    | Biophysique                             |
| 107. | Pr. CHRAIBI Abdelmjid               | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 108. | Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT     | Gynécologie Obstétrique                 |
| 109. | Pr. EL AOUAD Rajae                  | Immunologie                             |
| 110. | Pr. EL BARDOUNI Ahmed               | Traumato-Orthopédie                     |
| 111. | Pr. EL HASSANI My Rachid            | Radiologie                              |
| 112. | Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne                        |
| 113. | Pr. EL KIRAT Abdelmajid*            | Chirurgie Cardio- Vasculaire            |
| 114. | Pr. ERROUGANI Abdelkader            | Chirurgie Générale                      |
| 115. | Pr. ESSAKALI Malika                 | Immunologie                             |
| 116. | Pr. ETTAYEBI Fouad                  | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 117. | Pr. HADRI Larbi*                    | Médecine Interne                        |
| 118. | Pr. HASSAM Badredine                | Dermatologie                            |
| 119. | Pr. IFRINE Lahssan                  | Chirurgie Générale                      |
| 120. | Pr. JELTHI Ahmed                    | Anatomie Pathologique                   |
| 121. | Pr. MAHFOUD Mustapha                | Traumatologie - Orthopédie              |

- |                                       |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 122. Pr. MOUDENE Ahmed*               | Traumatologie- Orthopédie   |
| 123. Pr. OULBACHA Said                | Chirurgie Générale          |
| 124. Pr. RHRAB Brahim                 | Gynécologie –Obstétrique    |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie                |
| 126. Pr. SLAOUI Anas                  | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- |                                 |                            |
|---------------------------------|----------------------------|
| 127. Pr. ABBAR Mohamed*         | Urologie                   |
| 128. Pr. ABDELHAK M'barek       | Chirurgie – Pédiatrique    |
| 129. Pr. BELAIDI Halima         | Neurologie                 |
| 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane    | Gynécologie Obstétrique    |
| 131. Pr. BENTAHILA Abdelali     | Pédiatrie                  |
| 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  | Gynécologie – Obstétrique  |
| 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  | Traumatologie – Orthopédie |
| 134. Pr. CHAMI Ilham            | Radiologie                 |
| 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophthalmologie             |
| 136. Pr. EL ABBADI Najia        | Neurochirurgie             |
| 137. Pr. HANINE Ahmed*          | Radiologie                 |
| 138. Pr. JALIL Abdelouahed      | Chirurgie Générale         |
| 139. Pr. LAKHDAR Amina          | Gynécologie Obstétrique    |
| 140. Pr. MOUANE Nezha           | Pédiatrie                  |

Mars 1995

- |  |  |
|--|--|
| 141. Pr. ABOUQUAL Redouane               | Réanimation Médicale                           |
| 142. Pr. AMRAOUI Mohamed                 | Chirurgie Générale                             |
| 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz               | Gynécologie Obstétrique                        |
| 144. Pr. BARGACH Samir                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 145. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*             | Urologie                                       |
| 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha               | Gastro-Entérologie                             |
| 147. Pr. CHAARI Jilali*                  | Médecine Interne                               |
| 148. Pr. DIMOU M'barek*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation                         |
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbes               | Chirurgie Générale                             |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila         | Oto-Rhino-Laryngologie                         |
| 152. Pr. FERHATI Driss                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil                  | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid*                 | Cardiologie                                    |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed     | Urologie                                       |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa                  | Ophthalmologie                                 |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz                   | Radiothérapie                                  |
| 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia           | Ophthalmologie                                 |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader*                | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale      |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz               | Génétique                                      |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali              | Réanimation Médicale                           |

Décembre 1996

- |                        |            |
|------------------------|------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
|------------------------|------------|

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| 163. Pr. BELKACEM Rachid               | Chirurgie Pédiatrie                |
| 164. Pr. BELMAHI Amin                  | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim          | Ophthalmologie                     |
| 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale                 |
| 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*           | Parasitologie                      |
| 168. Pr. GAOUZI Ahmed                  | Pédiatrie                          |
| 169. Pr. MAHFOUDI M'barek*             | Radiologie                         |
| 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid          | Chirurgie Générale                 |
| 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed             | Médecine Interne                   |
| 172. Pr. MOULINE Soumaya               | Pneumo-phtisiologie                |
| 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed             | Traumatologie-Orthopédie           |
| 174. Pr. OUZEDDOUN Naima               | Néphrologie                        |
| 175. Pr. ZBIR EL Mehdi*                | Cardiologie                        |

#### Novembre 1997

|                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem   | Chirurgie Générale      |
| 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis    | Urologie                |
| 179. Pr. BIROUK Nazha          | Neurologie              |
| 180. Pr. BOULAICH Mohamed      | O.R.L.                  |
| 181. Pr. CHAOUIR Souad*        | Radiologie              |
| 182. Pr. DERRAZ Said           | Neurochirurgie          |
| 183. Pr. ERREIMI Naima         | Pédiatrie               |
| 184. Pr. FELLAT Nadia          | Cardiologie             |
| 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie              |
| 186. Pr. HAIMEUR Charki*       | Anesthésie Réanimation  |
| 187. Pr. KANOUNI NAWAL         | Physiologie             |
| 188. Pr. KOUTANI Abdellatif    | Urologie                |
| 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale      |
| 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ       | Pédiatrie               |
| 191. Pr. NAZI M'barek*         | Cardiologie             |
| 192. Pr. OUAHABI Hamid*        | Neurologie              |
| 193. Pr. SAFI Lahcen*          | Anesthésie Réanimation  |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal        | Psychiatrie             |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia   | Gynécologie Obstétrique |

#### Novembre 1998

|                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 196. Pr. AFIFI RAJAA              | Gastro-Entérologie       |
| 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie      |
| 198. Pr. ALOUANE Mohammed*        | Oto-Rhino-Laryngologie   |
| 199. Pr. BENOMAR ALI              | Neurologie               |
| 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam        | Chirurgie Générale       |
| 201. Pr. ER RIHANI Hassan         | Oncologie Médicale       |
| 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima        | Néphrologie              |
| 203. Pr. KABBAJ Najat             | Radiologie               |
| 204. Pr. LAZRAK Khalid (M)        | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid\* Hématologie  
206. Pr. KHATOURI ALI\* Cardiologie  
207. Pr. LABRAIMI Ahmed\* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed\* Pneumophtisiologie  
209. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie  
210. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie  
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie  
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie  
213. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie  
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale  
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale  
216. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie  
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\* Neurochirurgie  
218. Pr. EL OTMANYAzzedine Chirurgie Générale  
219. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie  
220. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie  
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation  
222. Pr. ISMAILI Hassane\* Traumatologie Orthopédie  
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie  
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\* Anesthésie-Réanimation  
225. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation  
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia Neurologie  
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie  
229. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie  
230. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale  
231. Pr. BENCHEKROUN Nabihia Ophtalmologie  
232. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie  
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation  
234. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie  
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie  
236. Pr. EL KHADER Khalid Urologie  
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\* Rhumatologie  
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
239. Pr. HSSAIDA Rachid\* Anesthésie-Réanimation  
240. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie  
241. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie  
242. Pr. MAFTAH Mohamed\* Neurochirurgie  
243. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique  
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie  
245. Pr. NASSIH Mohamed\* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale

246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie

Décembre 2001

|                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 247. Pr. ABABOU Adil                 | Anesthésie-Réanimation            |
| 248. Pr. AOUAD Aicha                 | Cardiologie                       |
| 249. Pr. BALKHI Hicham*              | Anesthésie-Réanimation            |
| 250. Pr. BELMEKKI Mohammed           | Ophthalmologie                    |
| 251. Pr. BENABDELJLIL Maria          | Neurologie                        |
| 252. Pr. BENAMAR Loubna              | Néphrologie                       |
| 253. Pr. BENAMOR Jouda               | Pneumo-phtisiologie               |
| 254. Pr. BENELBARHDADI Imane         | Gastro-Entérologie                |
| 255. Pr. BENNANI Rajae               | Cardiologie                       |
| 256. Pr. BENOUCACHANE Thami          | Pédiatrie                         |
| 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil           | Dermatologie                      |
| 258. Pr. BERRADA Rachid              | Gynécologie Obstétrique           |
| 259. Pr. BEZZA Ahmed*                | Rhumatologie                      |
| 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie                          |
| 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida           | Cardiologie                       |
| 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*         | Radiologie                        |
| 263. Pr. CHAT Latifa                 | Radiologie                        |
| 264. Pr. CHELLAOUI Mounia            | Radiologie                        |
| 265. Pr. DAALI Mustapha*             | Chirurgie Générale                |
| 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*         | Radiologie                        |
| 267. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira    | Gynécologie Obstétrique           |
| 268. Pr. EL HIJRI Ahmed              | Anesthésie-Réanimation            |
| 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid    | Neuro-Chirurgie                   |
| 270. Pr. EL MADHI Tarik              | Chirurgie-Pédiatrique             |
| 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid           | Ophthalmologie                    |
| 272. Pr. EL OUNANI Mohamed           | Chirurgie Générale                |
| 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil        | Radiologie                        |
| 274. Pr. ETTAIR Said                 | Pédiatrie                         |
| 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*             | Neuro-Chirurgie                   |
| 276. Pr. GOURINDA Hassan             | Chirurgie-Pédiatrique             |
| 277. Pr. HRORA Abdelmalek            | Chirurgie Générale                |
| 278. Pr. KABBAJ Saad                 | Anesthésie-Réanimation            |
| 279. Pr. KABIRI El Hassane*          | Chirurgie Thoracique              |
| 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar         | Traumatologie Orthopédie          |
| 281. Pr. LEKEHAL Brahim              | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*          | Médecine Interne                  |
| 283. Pr. MEDARHRI Jalil              | Chirurgie Générale                |
| 284. Pr. MIKDAME Mohammed*           | Hématologie Clinique              |
| 285. Pr. MOHSINE Raouf               | Chirurgie Générale                |
| 286. Pr. NABIL Samira                | Gynécologie Obstétrique           |
| 287. Pr. NOUINI Yassine              | Urologie                          |
| 288. Pr. OUALIM Zouhir*              | Néphrologie                       |
| 289. Pr. SABBAAH Farid               | Chirurgie Générale                |

290. Pr. SEFIANI Yasser  
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 294. Pr. AMEUR Ahmed \*  
 295. Pr. AMRI Rachida  
 296. Pr. AOURARH Aziz\*  
 297. Pr. BAMOU Youssef \*  
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 300. Pr. BENZEKRI Laila  
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 310. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 313. Pr. HADDOUR Leila  
 314. Pr. HAJJI Zakia  
 315. Pr. IKEN Ali  
 316. Pr. ISMAEL Farid  
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 318. Pr. KRIOULE Yamina  
 319. Pr. LAGHMARI Mina  
 320. Pr. MABROUK Hfid\*  
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 326. Pr. RACHID Khalid \*  
 327. Pr. RAISS Mohamed  
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 329. Pr. RHOU Hakima  
 330. Pr. SIAH Samir \*  
 331. Pr. THIMOU Amal  
 332. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 333. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

## PROFESSEURS AGREGES :

### Janvier 2004

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| 334. Pr. ABDELLAH El Hassan      | Ophthalmologie                            |
| 335. Pr. AMRANI Mariam           | Anatomie Pathologique                     |
| 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie                    |
| 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*        | Gastro-Entérologie                        |
| 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*       | Chimie Analytique                         |
| 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*      | Anesthésie Réanimation                    |
| 340. Pr. BOULAADAS Malik         | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*         | Neurologie                                |
| 342. Pr. CHAGAR Belkacem*        | Traumatologie Orthopédie                  |
| 343. Pr. CHERRADI Nadia          | Anatomie Pathologique                     |
| 344. Pr. EL FENNI Jamal*         | Radiologie                                |
| 345. Pr. EL HANCHI ZAKI          | Gynécologie Obstétrique                   |
| 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed   | Pédiatrie                                 |
| 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie                               |
| 348. Pr. HACHI Hafid             | Chirurgie Générale                        |
| 349. Pr. JABOUIRIK Fatima        | Pédiatrie                                 |
| 350. Pr. KARMANE Abdelouahed     | Ophthalmologie                            |
| 351. Pr. KHABOUZE Samira         | Gynécologie Obstétrique                   |
| 352. Pr. KHARMAZ Mohamed         | Traumatologie Orthopédie                  |
| 353. Pr. LEZREK Mohammed*        | Urologie                                  |
| 354. Pr. MOUGHIL Said            | Chirurgie Cardio-Vasculaire               |
| 355. Pr. NAOUMI Asmae*           | Ophthalmologie                            |
| 356. Pr. SAADI Nozha             | Gynécologie Obstétrique                   |
| 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*        | Gastro-Entérologie                        |
| 358. Pr. TARIB Abdelilah*        | Pharmacie Clinique                        |
| 359. Pr. TIJAMI Fouad            | Chirurgie Générale                        |
| 360. Pr. ZARZUR Jamila           | Cardiologie                               |

### Janvier 2005

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| 361. Pr. ABBASSI Abdellah      | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale                        |
| 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid   | Microbiologie                             |
| 364. Pr. ALLALI Fadoua         | Rhumatologie                              |
| 365. Pr. AMAR Yamama           | Néphrologie                               |
| 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah     | Ophthalmologie                            |
| 367. Pr. AZIZ Nouredine*       | Radiologie                                |
| 368. Pr. BAHIRI Rachid         | Rhumatologie                              |
| 369. Pr. BARKAT Amina          | Pédiatrie                                 |
| 370. Pr. BENHALIMA Hanane      | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 371. Pr. BENHARBIT Mohamed     | Ophthalmologie                            |
| 372. Pr. BENYASS Aatif         | Cardiologie                               |
| 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  | Ophthalmologie                            |
| 374. Pr. BOUKLATA Salwa        | Radiologie                                |

375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed Ophthalmologie  
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim\* Biophysique  
 377. Pr. EL HAMZAoui Sakina Microbiologie  
 378. Pr. HAJJI Leila Cardiologie  
 379. Pr. HESSISSEN Leila Pédiatrie  
 380. Pr. JIDAL Mohamed\* Radiologie  
 381. Pr. KARIM Abdelouahed Ophthalmologie  
 382. Pr. KENDOouSSI Mohamed\* Cardiologie  
 383. Pr. LAARouSSI Mohamed Chirurgie Cardio-vasculaire  
 384. Pr. LYAGouBI Mohammed Parasitologie  
 385. Pr. NIAMANE Radouane\* Rhumatologie  
 386. Pr. RAGALA Abdelhak Gynécologie Obstétrique  
 387. Pr. SBIHI Souad Histo-Embryologie Cytogénétique  
 388. Pr. TNACHERI OUazzANI Btissam Ophthalmologie  
 389. Pr. ZERAIDI Najia Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\* Rhumatologie  
 424. Pr. AFIFI Yasser Dermatologie  
 425. Pr. AKJOUJ Said\* Radiologie  
 426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra Dermatologie  
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\* Hématologie  
 428. Pr. BENCHEIKH Razika O.R.L  
 429. Pr. BIYI Abdelhamid\* Biophysique  
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine Chirurgie - Pédiatrique  
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\* Chirurgie Cardio - Vasculaire  
 432. Pr. CHEIKHAoui Younes Chirurgie Cardio - Vasculaire  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas Gynécologie Obstétrique  
 434. Pr. DOGHMI Nawal Cardiologie  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa Gastro-entérologie  
 436. Pr. FELLAT Ibtissam Cardiologie  
 437. Pr. FARouDY Mamoun Anesthésie Réanimation  
 438. Pr. GHADouANE Mohammed\* Urologie  
 439. Pr. HARMouCHE Hicham Médecine Interne  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\* Anesthésie Réanimation  
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine Microbiologie  
 442. Pr. JROUNDI Laila Radiologie  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq Urologie  
 444. Pr. KILI Amina Pédiatrie  
 445. Pr. KISRA Hassan Psychiatrie  
 446. Pr. KISRA Mounir Chirurgie - Pédiatrique  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\* Médecine Interne

|                               |                       |
|-------------------------------|-----------------------|
| 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader* | Pharmacie Galénique   |
| 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine* | Parasitologie         |
| 450. Pr. MANSOURI Hamid*      | Radiothérapie         |
| 451. Pr. NAZIH Naoual         | O.R.L                 |
| 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  | Psychiatrie           |
| 453. Pr. SAFI Soumaya*        | Endocrinologie        |
| 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  | Psychiatrie           |
| 455. Pr. SEFIANI Sana         | Anatomie Pathologique |
| 456. Pr. SOUALHI Mouna        | Pneumo – Phtisiologie |
| 457. Pr. TELLAL Saida*        | Biochimie             |
| 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida     | Pneumo – Phtisiologie |

### Octobre 2007

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| 458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  | Anatomie pathologique                         |
| 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid      | Anesthésie réanimation                        |
| 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid     | Anesthésier réanimation                       |
| 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *   | Anesthésie réanimation                        |
| 462. Pr. BAITE Abdelouahed *      | Anesthésie réanimation                        |
| 463. Pr. TOUATI Zakia             | Cardiologie                                   |
| 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *        | Biochimie                                     |
| 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *      | Biochimie                                     |
| 466. Pr. SELKANE Chakir *         | Chirurgie cardio vasculaire                   |
| 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *     | Chirurgie cardio vasculaire                   |
| 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *       | Chirurgie cardio vasculaire                   |
| 469. Pr. EL ABSI Mohamed          | Chirurgie générale                            |
| 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *   | Chirurgie générale                            |
| 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *      | Chirurgie générale                            |
| 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq * | Chirurgie générale                            |
| 473. Pr. GHARIB Noureddine        | Chirurgie plastique                           |
| 474. Pr. TABERKANET Mustafa *     | Chirurgie vasculaire périphérique             |
| 475. Pr. ISMAILI Nadia            | Dermatologie                                  |
| 476. Pr. MASRAR Azlarab           | Hématologie biologique                        |
| 477. Pr. RABHI Monsef *           | Médecine interne                              |
| 478. Pr. MRABET Mustapha *        | Médecine préventive santé publique et hygiène |
| 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *       | Microbiologie                                 |
| 480. Pr. SEFFAR Myriame           | Microbiologie                                 |
| 481. Pr. LOUZI Lhoussain *        | Microbiologie                                 |
| 482. Pr. MRANI Saad *             | Virologie                                     |
| 483. Pr. GANA Rachid              | Neuro chirurgie                               |
| 484. Pr. ICHOU Mohamed *          | Oncologie médicale                            |

|                              |                          |
|------------------------------|--------------------------|
| 485. Pr. TACHFOUTI Samira    | Ophthalmologie           |
| 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine | Ophthalmologie           |
| 487. Pr. MELLAL Zakaria      | Ophthalmologie           |
| 488. Pr. AMMAR Haddou *      | ORL                      |
| 489. Pr. AOUI Sarra          | Parasitologie            |
| 490. Pr. TLIGUI Houssain     | Parasitologie            |
| 491. Pr. MOUTAJ Redouane *   | Parasitologie            |
| 492. Pr. ACHACHI Leila       | Pneumo ptisiologie       |
| 493. Pr. MARC Karima         | Pneumo ptisiologie       |
| 494. Pr. BENZIANE Hamid *    | Pharmacie clinique       |
| 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *  | Pharmacie galénique      |
| 496. Pr. EL OMARI Fatima     | Psychiatrie              |
| 497. Pr. MAHI Mohamed *      | Radiologie               |
| 498. Pr. RADOUANE Bouchaib * | Radiologie               |
| 499. Pr. KEBDANI Tayeb       | Radiothérapie            |
| 500. Pr. SIFAT Hassan *      | Radiothérapie            |
| 501. Pr. HADADI Khalid *     | Radiothérapie            |
| 502. Pr. ABIDI Khalid        | Réanimation médicale     |
| 503. Pr. MADANI Naoufel      | Réanimation médicale     |
| 504. Pr. TANANE Mansour *    | Traumatologie orthopédie |
| 505. Pr. AMHAJJI Larbi *     | Traumatologie orthopédie |

#### Mars 2009

|                            |                                   |
|----------------------------|-----------------------------------|
| Pr. BJIJOU Younes          | Anatomie                          |
| Pr. AZENDOUR Hicham *      | Anesthésie Réanimation            |
| Pr. BELYAMANI Lahcen *     | Anesthésie Réanimation            |
| Pr. BOUHSAIN Sanae *       | Biochimie                         |
| Pr. OUKERRAJ Latifa        | Cardiologie                       |
| Pr. LAMSAOURI Jamal *      | Chimie Thérapeutique              |
| Pr. MARMADÉ Lahcen         | Chirurgie Cardio-vasculaire       |
| Pr. AMAHZOUNE Brahim *     | Chirurgie Cardio-vasculaire       |
| Pr. AIT ALI Abdelmounaim * | Chirurgie Générale                |
| Pr. BOUNAIM Ahmed *        | Chirurgie Générale                |
| Pr. EL MALKI Hadj Omar     | Chirurgie Générale                |
| Pr. MSSROURI Rahal         | Chirurgie Générale                |
| Pr. CHTATA Hassan Toufik * | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| Pr. BOUI Mohammed *        | Dermatologie                      |
| Pr. KABBAJ Nawal           | Gastro-entérologie                |
| Pr. FATHI Khalid           | Gynécologie obstétrique           |
| Pr. MESSAOUDI Nezha *      | Hématologie biologique            |

|                                  |                            |
|----------------------------------|----------------------------|
| Pr. CHAKOUR Mohammed *           | Hématologie biologique     |
| Pr. DOGHMI Kamal *               | Hématologie clinique       |
| Pr. ABOUZAHIR Ali *              | Médecine interne           |
| Pr. ENNIBI Khalid *              | Médecine interne           |
| Pr. EL OUENNASS Mostapha         | Microbiologie              |
| Pr. ZOUHAIR Said*                | Microbiologie              |
| Pr. L'kassimi Hachemi*           | Microbiologie              |
| Pr. AKHADDAR Ali *               | Neuro-chirurgie            |
| Pr. AIT BENHADDOU El hachmia     | Neurologie                 |
| Pr. AGADR Aomar *                | Pédiatrie                  |
| Pr. KARBOUBI Lamya               | Pédiatrie                  |
| Pr. MESKINI Toufik               | Pédiatrie                  |
| Pr. KABIRI Meryem                | Pédiatrie                  |
| Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani * | Pneumo-phtisiologie        |
| Pr. BASSOU Driss *               | Radiologie                 |
| Pr. ALLALI Nazik                 | Radiologie                 |
| Pr. NASSAR Ittimade              | Radiologie                 |
| Pr. HASSIKOU Hasna *             | Rhumatologie               |
| Pr. AMINE Bouchra                | Rhumatologie               |
| Pr. BOUSSOUGA Mostapha *         | Traumatologie orthopédique |
| Pr. KADI Said *                  | Traumatologie orthopédique |

### Octobre 2010

|                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| Pr. AMEZIANE Taoufiq*       | Médecine interne                   |
| Pr. ERRABIH Ikram           | Gastro entérologie                 |
| Pr. CHERRADI Ghizlan        | Cardiologie                        |
| Pr. MOSADIK Ahlam           | Anesthésie Réanimation             |
| Pr. ALILOU Mustapha         | Anesthésie réanimation             |
| Pr. KANOUNI Lamya           | Radiothérapie                      |
| Pr. EL KHARRAS Abdennasser* | Radiologie                         |
| Pr. DARBI Abdellatif*       | Radiologie                         |
| Pr. EL HAFIDI Naima         | Pédiatrie                          |
| Pr. MALIH Mohamed*          | Pédiatrie                          |
| Pr. BOUSSIF Mohamed*        | Médecine aérologique               |
| Pr. EL MAZOUZ Samir         | Chirurgie plastique et réparatrice |
| Pr. DENDANE Mohammed Anouar | Chirurgie pédiatrique              |
| Pr. EL SAYEGH Hachem        | Urologie                           |
| Pr. MOUJAHID MOUNTASSIR*    | Chirurgie générale                 |
| Pr. RAISSOUNI Zakaria*      | Traumatologie orthopédie           |
| Pr. BOUAITY Brahim*         | ORL                                |

Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Ophthalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

## ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Applications Pharmaceutiques  
Génétique Humaine  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Chimie Organique  
  
Biochimie  
Biologie  
Biochimie  
Chimie Organique  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

A decorative border consisting of a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

# Dédicaces



*A Allah*

*Tout puissant*

*Omnipotent, omniscient, sans qui rien n'est possible ! Il a  
toujours guidé mes pas et Sa constante présence à mes côtés  
me permet aujourd'hui d'achever ce travail*

*A mon très cher père El Houssein AMARTINI*

*Trouves dans ce travail le témoignage de mon affection profonde et de mon infinie reconnaissance. Tes principaux soucis ont toujours été la réussite et le bonheur de tes enfants pour lesquels tu a accepté des sacrifices sans bornes.*

*Que le tout puissant te garde longtemps auprès de nous afin que tu puisses goûter aux fruits de tes sacrifices.*

*A ma très chère mère Aïcha HANAFI*

*Maman, comme tous tes enfants aiment t'appeler si affectueusement, c'est bizarre que je ne t'ai jamais dit que je t'aime, pourtant tu es pour moi ce qu'il y a de plus cher au monde.*

*Ce couronnement n'aura peut être jamais vu le jour si tu n'avais été aussi présente et déterminée. Infatigable et tenace, tu as toujours cru en moi, voici le couronnement de tes sacrifices, l'obtention.*

*A Dieu une seule demande ; t'accorder du souffle pour longtemps encore afin de goûter aux délices de tes efforts sur humains consentis pour tes enfants. Maman je te dédie très affectueusement ce travail.*

*A mes grandes sœurs Mina et Fatima*

*Femmes au grand cœur, généreuses, toujours aussi disposées, vous m'avez adopté comme votre propre fils.*

*Rien de si beau, ni trop grand ne suffirait à vous dire ce que je ressente au plus profond de moi. En un mot ; reconnaissance sans fin.*

*A tous mes grands frères :*

- Mohamed et sa femme Mina ainsi que leurs enfants ; Meriem, Naïma, Khadija, Younes et Sophia*
- Abdelkader et sa femme Keltoum ainsi que leurs enfants ; Salma et Sarrah*
- Abdelkrim et sa femme Ursula ainsi que leurs enfants ; Idir et Yassine*
- Abdelaziz et sa femme Nadia ainsi que leurs enfants ; Haïtam et Hiba*
- Abdelouahed et sa femme Habiba ainsi que leurs enfants ; Hakim, Iqbal et Zineb*
- Saïd et mon frère et ami Ismaïm*

*Vous tous m'avez soutenu et encouragé au dépend de votre temps et obligations. Je vous dis aujourd'hui merci.*

*A toute la famille Agouri et spécialement mon beau frère Youssef qui m'a fait aimer le noble métier de médecin, trouves dans ce travail le témoignage de mes sincères remerciements.*

*A ma tendre nièce Miriam Agouri et mes neveux Idir, ayoub et Tachfine Agouri accepter ce travail en témoignage de mon affection.*

*A tous mes cousins, les familles Lotfaoui, RAGHIBI, Oubella et à toute la famille El Haïmadi, l'Hajja Saltana, Noredine, Ali, Abdellatif, Youssef, Bouchra et tous leurs enfants, veuillez accepter ce témoignage de remerciements.*

*A mon très cher ami Rachid El Haïmadi et sa femme Hassania, Toi mon cher ami tu as cru en moi et m'a encouragé, qu'Allah te gratifiés pour ta bonté et ta gentillesse.*

*A toute la famille MHAOUAR et plus spécialement Mohamed mon très grand et cher ami. Tu m'as soutenu, encouragé, remonté le moral quand je déprimais. Ta gentillesse, ta disponibilité et ta patience m'ont été d'un grand secours. Aujourd'hui je te dédie ce travail.*

*A Abderrahim EL KHETTAB et toute sa famille. Toi mon cher ami que je viens de découvrir, tu as finalisé avec moi ce travail et tu as été d'une grande gentillesse et patience, je t'en remercie infiniment.*

*A tous mes amis*

- *Hassan Ali et sa famille*
- *Khalil OULEHYANE et sa famille et feu son père le Dr OULEHYANE que Dieu l'accueil en sa sainte miséricorde.*
- *Brahim IDDANOU LARBI et toute sa famille*
- *Mohamed BREK et toute sa famille*
- *AOMAR ARRAHOUI, et toute sa famille, Rachid KSYAR et sa femme Bouchra, Youssef BENHARBIT et sa femme Hanane, Abdeljalil ELQASSAR et toute sa famille. Mohamed EL HAYEJ et toute sa famille*

*A tous ceux qui de près ou de loin m'ont aidé.*

*Je dédie à vous tous ce travail*



# Remerciements

*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur le professeur Abdelmajid CHRAIBI*

*Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques au CHU*

*IBN SINA de Rabat*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma profonde admiration et mon respect.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*  
*Monsieur le professeur Omar CHOKAIRI*  
*Professeur d'Histologie et Embryologie au CHU IBN SINA de*  
*Rabat*

*Je vous remercie de l'accueil que vous m'avez réservé tout au long de la réalisation de cette thèse.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de ma sincère reconnaissance et ma respectueuse admiration.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur Hassan AITOUAMAR*  
*Professeur de Pédiatrie au CHU IBN Sina de Rabat*

*Vous avez aimablement accepté de siéger parmi ce jury.*

*Veillez trouver ici, l'expression de mes sentiments respectueux*  
*et ma profonde gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur Mimoun ZOUHDI*  
*Professeur de Microbiologie au CHU Ibn Sina de Rabat*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.*

*Veillez, cher maître, me permettre de vous exprimer ma vive  
reconnaissance.*



# Plan

|  |    |
|--|----|
| <b>Introduction</b> .....                                  | 1  |
| <b>Première partie :</b> .....                             | 4  |
| <b>I- DEFINITIONS ET PARAMETRES</b> .....                  | 5  |
| I.1. Excès de masse grasse: .....                          | 5  |
| I.2. Répartition du tissu adipeux: .....                   | 6  |
| I.3. Définitions pondérales: (Notion de poids normal)..... | 8  |
| A. Formule de LORENTZ:.....                                | 8  |
| B. Variantes: .....  | 8  |
| a. Formule de PERRAULT : .....                             | 8  |
| b. Formule de BONHARDT :.....                              | 8  |
| c. Formule de OUETELET et BOUCHARD .....                   | 8  |
| d. Formule de MONNEROT-DUNAINE: .....                      | 9  |
| e. Coefficient thoracique de PENDE: .....                  | 9  |
| f. Formule de BROCA: .....                                 | 9  |
| I.4. Définitions morphologiques: .....                     | 10 |
| I.4.A. Pli cutané: .....                                   | 10 |
| a) Définition: .....                                       | 10 |
| b) Technique de mesure des plis cutanés:.....              | 10 |
| I.4.B. Morphogramme de DECOURT et DOUMIC.....              | 12 |
| a) Morphotype gynoïde.....                                 | 12 |
| b) Morphotype androïde.....                                | 13 |
| I.4.C. Classification de VAGUE.....                        | 13 |
| a) L'obésité gynoïde .....                                 | 13 |
| b) L'obésité androïde.....                                 | 13 |
| I.4.D. Notion d'harmonie corporelle .....                  | 14 |
| a) L'harmonie corporelle de la femme .....                 | 15 |
| b) L'harmonie corporelle de l'homme .....                  | 15 |

|   |    |
|---|----|
| I.5. Autres définitions de l'obésité .....                            | 16 |
| I.5.A. La dissection isotopique: .....                                | 16 |
| I.5.B. Définition histologique de l'obésité.....                      | 17 |
| a. Obésité hyperplasique .....  | 17 |
| b. Obésité hypertrophique .....                                       | 17 |
| II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBÉSITÉ .....                               | 19 |
| 1. RÉGULATION CENTRALE DE LA PRISE ALIMENTAIRE .....                  | 19 |
| A. Les centres diencephaliques .....                                  | 19 |
| a. Le centre de la faim .....   | 19 |
| b. Le centre de la satiété .....                                      | 19 |
| B. Régulation directe par les médiateurs centraux.....                | 20 |
| a. Stimulants centraux de la prise alimentaire .....                  | 20 |
| b. Inhibiteurs centraux de la prise alimentaire .....                 | 20 |
| C. Régulation par la leptine .....                                    | 21 |
| D. Régulation par le goût : inhibiteurs de la prise alimentaire ..... | 22 |
| E. Régulation digestive.....  | 23 |
| a. Inhibiteurs de la prise alimentaire .....                          | 23 |
| b. Stimulants de la prise alimentaire .....                           | 23 |
| F. Sélection des aliments .....                                       | 24 |
| 2. RÉGULATION PÉRIPHÉRIQUE DE LA BALANCE ÉNERGÉTIQUE.....             | 24 |
| A. La thermogenèse musculaire.....                                    | 24 |
| a. Le tonus sympathique est le mécanisme régulateur essentiel .....   | 24 |
| b. Le mécanisme de la thermogenèse musculaire.....                    | 25 |
| B. Le tissu adipeux et la lipolyse .....                              | 25 |
| a. Le tissu adipeux brun (TAB) .....                                  | 25 |
| b. Le tissu adipeux blanc .....                                       | 26 |
| c. L'insuline.....  | 27 |
| d. Les glucocorticoïdes.....  | 27 |

|   |    |
|---|----|
| e. Le TNF $\alpha$ (tumor Necrosing Factor) .....                   | 27 |
| III- ÉPIDEMIOLOGIE .....  | 29 |
| 1. PRÉVALENCE DE L'OBÉSITÉ: .....                                   | 29 |
| A. Prévalence selon la zone géographique: .....                     | 29 |
| B. Évolution dans le temps: .....                                   | 31 |
| 2. FACTEURS DE RISQUES DE L'OBÉSITÉ: .....                          | 31 |
| A. Variation en fonction de l'âge et du sexe: .....                 | 31 |
| B. Différences raciales et ethniques : .....                        | 32 |
| C. Facteurs génétiques et environnementaux: .....                   | 32 |
| D. Variations en fonction des revenus: .....                        | 33 |
| 3. Mortalité totale: .....  | 34 |
| IV- ASPECTS CLINIQUES .....   | 36 |
| 1. FORMES CLINIQUES DES OBÉSITÉS .....                              | 36 |
| A. Formes symptomatiques de l'obésité selon DECOURT et DOUMIC ..... | 36 |
| a. Obésités masculines .....  | 36 |
| b. Obésités féminines: .....  | 37 |
| B. Formes symptomatiques de l'obésité selon VAGUE .....             | 38 |
| a. Obésité gynoïde : .....  | 38 |
| b. Obésité androïde : .....   | 39 |
| C. Cas Particuliers .....   | 39 |
| 2. FORMES COMPLIQUÉES .....   | 41 |
| A. Complications métaboliques: .....                                | 41 |
| a. De l'obésité au diabète: .....                                   | 41 |
| b. Obésité viscérale et dyslipidémie : .....                        | 42 |
| c. Syndrome X de Reaven : .....                                     | 43 |
| B. Complications cardio-vasculaires: .....                          | 43 |
| a. Insuffisance coronaire .....                                     | 43 |
| b. Insuffisance cardiaque .....                                     | 44 |

|   |    |
|---|----|
| c. Hypertension artérielle .....                        | 45 |
| d. Accidents vasculaires cérébraux .....                | 46 |
| e. Maladies vasculaires périphériques.....              | 46 |
| C. Complications respiratoires:.....                    | 46 |
| a. Modifications ventilatoires .....                    | 46 |
| b. Hématose .....                                       | 47 |
| c. Syndrome d'apnée du sommeil (SAS).....               | 47 |
| d. Syndrome de PICKWICK .....                           | 47 |
| D. Complications ostéo-articulaires : .....             | 48 |
| a. Arthrose .....                                       | 48 |
| b. Ostéoporose - ostéomalacie .....                     | 48 |
| c. Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale .....     | 48 |
| E. Complications hépatobiliaires: .....                 | 49 |
| a. Stéatose hépatique .....                             | 49 |
| b. Lithiase biliaire .....                              | 50 |
| F. Obésité et cancer: .....                             | 50 |
| G. Complications rénales:.....                          | 50 |
| H. Risques opératoires.....                             | 51 |
| I. Obésité et grossesse: .....                          | 51 |
| J. Hypertension intracrânienne bénigne et obésité:..... | 51 |
| V. THÉRAPEUTIQUE .....                                  | 53 |
| 1. GRANDS PRINCIPES: .....                              | 53 |
| A. Objectifs du traitement: .....                       | 53 |
| B. Gestion des différentes phases thérapeutiques :..... | 54 |
| a. La phase de réduction pondérale :.....               | 54 |
| b. La phase de stabilisation pondérale : .....          | 54 |
| 2. EVALUATION INITIALE:.....                            | 55 |
| A. Bilan de l'obésité: .....                            | 55 |

|   |    |
|---|----|
| B. Histoire pondérale:.....   | 56 |
| C. Bilan énergétique : "évaluation des entrées et sorties" .....  | 56 |
| 3. MOYENS THÉRAPEUTIQUES:.....  | 57 |
| A. Traitement diététique: .....   | 57 |
| a. La restriction énergétique: .....  | 57 |
| b. Stratégies diététiques :.....  | 58 |
| B. Activité physique :.....   | 59 |
| C. Traitement médicamenteux: .....  | 60 |
| D. Traitement chirurgical: .....  | 61 |
| Deuxième partie :.....  | 65 |
| Génétique de l'obésité.....   | 65 |
| I- LES ORIGINES EVOLUTIVES DE L'OBESITE .....   | 66 |
| II- FACTEURS EPIGENETIQUES .....  | 67 |
| III- HERITABILITE DE L'OBESITE .....  | 69 |
| A- ETUDES DE JUMEAUX.....   | 69 |
| B- ETUDES D'ADOPTION :.....   | 70 |
| C- ETUDES DE FAMILLES.....  | 71 |
| IV- LES STRATEGIES D'APPROCHE GENETIQUE DE L'OBESITE : .....  | 74 |
| V- LE ROLE DES GENES DANS L'OBESITE.....  | 76 |
| A- LES OBESITES ANIMALES MONOGENIQUES .....   | 76 |
| B- GENES ASSOCIES A UNE OBESITE MONOGENIQUE CHEZ L'HOMME.81   |    |
| 1- La leptine .....   | 83 |
| 2- Le récepteur de la leptine .....   | 88 |
| 3- La proopiomélanocortine (POMC).....  | 91 |
| 4- Les protéines convertases (PCs) : .....  | 93 |
| a- Maturation de substrats par les proprotéines convertases : prédiction des<br>substrats, spécificité et redondance..... | 94 |
| b- Inhibiteurs et régulateurs de PC1/3 .....  | 95 |

|  |            |
|--|------------|
| c- Déficiences en PCSK1 et phénotypes associés: .....            | 96         |
| c.1- Déficiences en PCSK1 chez la souris .....                   | 96         |
| c.2- Déficiences en PCSK1 chez l'homme .....                     | 97         |
| 5- Le récepteur 4 aux mélanocortines (MC4-R).....                | 99         |
| 6- Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) .....                | 100        |
| 7- Gènes de détection des lipides : CD36 et GPR 120.....         | 101        |
| <b>C- GENES DE SUSCEPTIBILITE A UNE OBESITE POLYGENIQUE CHEZ</b> |            |
| <b>L'HOMME.....</b>  | <b>102</b> |
| 1- Les études de liaison .....                                   | 102        |
| 2- Les études de clonage positionnel .....                       | 103        |
| 3- Les approches gènes candidats .....                           | 104        |
| <b>D- GENES ASSOCIES A UNE OBESITE SYNDROMIQUE CHEZ</b>          |            |
| <b>L'HOMME.....</b>  | <b>105</b> |
| <b>Conclusion .....</b>  | <b>109</b> |
| <b>Résumés .....</b>   | <b>113</b> |
| <b>Bibliographie .....</b>                                       | <b>117</b> |



# **Liste des abréviations**

|              |   |
|--------------|---|
| <b>ACTH</b>  | : Adeno-Cortico- Tropic Hormone                       |
| <b>ADNc</b>  | : Acide Désoxyribonucléique complémentaire            |
| <b>ADS</b>   | : Action dynamique spécifique                         |
| <b>AET</b>   | :Apport Energétique Total                             |
| <b>AGRP</b>  | : Agouti- related peptide                             |
| <b>ALMS1</b> | : Astrom Syndrome 1                                   |
| <b>ATP</b>   | : Acide Adénosine Triphosphorique                     |
| <b>AVC</b>   | : Accident vasculaire Cérébral                        |
| <b>BBS</b>   | : Syndrome de Bardet- Biedl                           |
| <b>BDNF</b>  | : Brain derived neurotrophic factor                   |
| <b>BMI</b>   | : Body Mass Index                                     |
| <b>CART</b>  | : Cocaïne and amphetanine related transcript          |
| <b>CCK</b>   | : Cholecystokinine                                    |
| <b>CETP</b>  | : Protéine de transfert des esters de cholestérol     |
| <b>CNR1</b>  | : Cannabinoid receptor 1                              |
| <b>CNTE</b>  | : Ciliary neutrophic factor                           |
| <b>CNTF</b>  | : Ciliary neutrophic factor                           |
| <b>CNV</b>   | : Copy number variation                               |
| <b>CP</b>    | : Circonférence du poignet                            |
| <b>CPC</b>   | : Coeur Pulmonaire Chronique                          |
| <b>CPE</b>   | : Carboxy peptidase E                                 |
| <b>CRH</b>   | : Corticotrophin Releasing Hormone                    |
| <b>DER</b>   | : Dépense Energétique de Repos                        |
| <b>DET</b>   | : Dépense Energétique Total                           |
| <b>DZ</b>    | : Jumeaux fraternels dizygotes                        |
| <b>ENPP1</b> | : Ectonucleotide pyrophosphatase/ phosphodiesterase 1 |
| <b>FH</b>    | : Familial hypercholesterole Mia                      |
| <b>F-S</b>   | : Frères/ sœurs                                       |

|               |   |
|---------------|---|
| <b>GHRH</b>   | : Growth hormone releasing hormone                    |
| <b>GIP</b>    | : Gastrin Releasing Peptide                           |
| <b>GLP</b>    | : Glucagon like peptide                               |
| <b>G-L-P</b>  | : Glucides- Lipides- Protides                         |
| <b>GnRH</b>   | : Gonadotrophin Releasing Hormone                     |
| <b>GnRH</b>   | : Gonadotrophin Releasing Hormone                     |
| <b>GWAS</b>   | : Genome wide association study                       |
| <b>HDL</b>    | : High Density Lipoprotein                            |
| <b>HTA</b>    | : Hypertension Artérielle                             |
| <b>HTAP</b>   | : Hypertension Artérielle Pulmonaire                  |
| <b>HTIC</b>   | : Hypertension Intracrânienne                         |
| <b>IC</b>     | : Insuffisance Cardiaque                              |
| <b>ICD</b>    | : Insuffisance Cardiaque Droite                       |
| <b>IDF</b>    | : International Diabetes Federation                   |
| <b>IMC</b>    | : Indice de Masse Corporelle                          |
| <b>IOTF</b>   | : International Obesity Task Force                    |
| <b>KO</b>     | : Knock out   |
| <b>LCD</b>    | : Low Calorie Diet                                    |
| <b>LCR</b>    | : Liquide Céphalorachidien                            |
| <b>LDL</b>    | : Low Density Lipoprotein d GH: Gonadotrophin Hormone |
| <b>LEP</b>    | : Leptine   |
| <b>LEPR</b>   | : Gène codant le recepteur à la leptine               |
| <b>LPC</b>    | : Lymphoma proprotein convertase                      |
| <b>LPL</b>    | : Lipoprotéine Lipase                                 |
| <b>MBTPS1</b> | : Membrane- bound transcription factor peptidase      |
| <b>MSH</b>    | : Melanocyte- stimulating hormone                     |
| <b>MZ</b>     | : Jumeaux identiques monozygotes                      |
| <b>NAP</b>    | : Niveau d'Activité Physique                          |

|               |  |
|---------------|--|
| <b>NARC</b>   | : Neural apoptosis regulated convertase              |
| <b>NEAT</b>   | : Dépense d'activité physique non liée à l'exercice  |
| <b>NHANES</b> | : National Health and Nutrition Examination Surveys  |
| <b>NhlhZ</b>  | : Nescient helix-loop-helix Z)                       |
| <b>NHS</b>    | : Nurses Health Studu                                |
| <b>NPY</b>    | : Neuropeptide Y                                     |
| <b>NTRKZ</b>  | : Tyrosine kinase receptor                           |
| <b>OMS</b>    | : Organisation Mondiale de la Santé                  |
| <b>PACE</b>   | : Pairedbasic amino acid converting enzyme           |
| <b>PAI1</b>   | : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène         |
| <b>PAX6</b>   | : Paired box 6                                       |
| <b>PC</b>     | : Prohormone convertase                              |
| <b>PCR</b>    | : Polymerase chain reachon                           |
| <b>PCSK1</b>  | : Prohormone récepteur 4 aux relanocohines           |
| <b>P-E</b>    | : Parents/ enfants                                   |
| <b>PGI2</b>   | : Prostaglandine X                                   |
| <b>POMC</b>   | : Proopiomélanocortine                               |
| <b>PWS</b>    | : Syndrome de prader-Willi                           |
| <b>QFS</b>    | : Quebec family stady                                |
| <b>RTH</b>    | : Rapport tour de Taille/tour de Hanche              |
| <b>SAS</b>    | : Syndrome d'apnée du sommeil                        |
| <b>SIM1</b>   | : Single minded homologue 1                          |
| <b>SLC6</b>   | : Solute carrier family 6                            |
| <b>SNP</b>    | : Single nucleotide polymorphism                     |
| <b>SPC</b>    | : Subtilisin-like proprotein convertase              |
| <b>SSCP</b>   | : Single conformationnal polymorphism                |
| <b>STAT3</b>  | : Signal transducer and activator of transcription 3 |
| <b>STP</b>    | : Site 1- protease                                   |

**TAB** : Tissu Adipeux Brun

**TB** : Tour de bassin

**TBC1D1** (TBC1 domain family, member 1

**TC** : Tour de cheville

**THC** : Tour de haut de cuisse

**TM** : Tour de mollet

**TMC** : Tour de mi-cuisse

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosing Factor

**TP** : Taux de poitrine

**TRKB** : Tyrosine kinase receptor B

**TSH** : Thyroid Stimulating Hormone

**TT** : Tour de taille

**UCP** : Uncoupling Protein

**VLCD** : Very Low Calorie Diet

**VLDL** : Very Low Density Lipoprotein

**WAGR** : Wilms tumor, aniridia, genitautinary malformations and mental retardation

**WNT10B** : Wingleless- type MOTV integration site family, member 10B

A decorative frame consisting of a central rectangular box with a thin black border. The four corners of this box are rounded and feature a stylized, layered, fan-like or feather-like graphic element. The word "Introduction" is centered within this box in a bold, black, serif font.

# **Introduction**

L'obésité est enfin reconnue comme un problème majeur de santé publique partout dans le monde.

On assiste à travers le monde à une augmentation marquée de la prévalence de l'obésité définie par souci d'homogénéité par un  $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ . Plus inquiétant encore, le nombre d'enfants obèses a doublé dans plusieurs pays en quelques années seulement.

Au Maroc, les données épidémiologiques ne sont pas connues avec précision, cependant il se pourrait bien qu'elles soient du même ordre de grandeur que les pays industrialisés.

L'obésité est une maladie grave greffée de nombreuses complications métaboliques et mécaniques qui diminuent nettement l'espérance de vie en altérant gravement sa qualité, c'est particulièrement le cas pour le diabète, l'HTA, l'insuffisance cardiaque etc...

Les connaissances des aspects pathogéniques de l'obésité ont beaucoup évolués durant ces dernières années, parallèlement au mode de vie (caractérisé par la sédentarité à et aux habitudes alimentaires (alimentation trop riche en calories et en matières grasses), des facteurs génétiques entrent aussi en ligne de compte.

Les connaissances actuelles en matière de génétique de l'obésité se concentrent d'une part sur les obésités monogéniques, très rares, mais dont la mise en évidence a permis des avancées significatives dans la compréhension de la physiopathologie de l'obésité et notamment du rôle de la leptine et des proconvertases, et d'autre part sur les obésités polygéniques à l'origine de la majorité des obésités communes.

Notre travail intitulé « génétique de l'obésité : vers la compréhension d'un syndrome complexe » comporte deux volets principaux : l'étude clinique où nous nous attarderons surtout sur les différentes définitions et aspects cliniques de l'obésité. Dans le deuxième volet nous traiterons le rôle indéniable de la génétique dans l'obésité en se référant aux derniers progrès scientifiques dans ce domaine.



# **Première partie**

## **I- DEFINITIONS ET PARAMETRES**

L'obésité correspond à une augmentation excessive de la masse grasse de l'organisme telle qu'elle peut avoir une influence sur l'état de santé de l'individu. La notion de risque pour la santé fait ainsi partie de la définition même de l'obésité au sens médical. La masse grasse représente habituellement environ 10 à 15% du poids corporel chez l'homme et 20 à 25% chez la femme, pour des adultes jeunes en bonne santé.

L'augmentation de la prévalence et de l'incidence de l'obésité, en fonction du changement de mode de vie et de la modernisation, constitue à l'évidence un problème préoccupant de santé publique dans les pays industrialisés et dans beaucoup de pays en voies de développement [1,7,8,9,10]. Les prévisions mondiales d'ici 2015 sont particulièrement inquiétantes. En effet l'obésité augmente le risque de survenu de nombreuses maladies; principalement le diabète de type 2, l'insulinorésistance, les dyslipidémies, la lithiase biliaire, le syndrome des apnées du sommeil mais aussi les coronaropathies, l'hypertension artérielle, la gonarthrose, certains cancers, des maladies des hormones de la reproduction et des lombalgies.

Les risques associés à la maladie peuvent être évalués à l'aide de deux paramètres: l'IMC qui est corrélé à l'excès de la masse grasse et le rapport Taille /hanche (RTH) qui renseigne sur la répartition du tissu adipeux.

### **I.1. Excès de masse grasse:**

L'obésité peut être définie comme un excès de masse grasse susceptible d'avoir des effets néfastes sur la santé [12]. Comme le rôle physiologique du tissu adipeux est d'assurer essentiellement les réserves énergétiques de l'organisme, il

convient de définir clairement la notion d'excès. Le clinicien utilise pour cela des indices anthropométriques, faute de disposer facilement des méthodes de mesure telles que l'hydrodensitométrie ou l'absorbsiométrie biphotonique [13].

L'IMC ou indice de Quételet, a supplanté dans la pratique clinique tous les autres indices anthropométriques, car il est simple et très utilisés dans les études épidémiologiques [1,13,14,15].

**TABLEAU I : Évaluation de la corpulence par l'IMC [1]**

| <b>Classification de l'OMS</b> | <b>IMC en kg/m<sup>2</sup></b> | <b>Risques liés à l'excès de tissu adipeux</b> |
|--------------------------------|--------------------------------|--|
| Maigreur                       | < 18,5                         | Risque de dénutrition                          |
| Valeur normale                 | 18,5 - 24,9                    | -  |
| Excès pondéral                 | 25,0 - 29,9                    | +  |
| Obésité: - modérée             | 30,0 - 34,9                    | +  |
| - sévère                       | 35,0 - 39,9                    | ++   |
| - morbide                      | ≥ 40                           | +++  |

### **I.2. Répartition du tissu adipeux:**

VAGUE [16] avait décrit dès 1947 le caractère bipolaire des obésités. Il est maintenant devenu habituel de distinguer d'un coté l'obésité androïde appelée aussi abdominale ou centrale et de l'autre la forme gynoïde, glutéofémorale ou périphérique.

**TABLEAU II: Répartition du tissu adipeux et risque de comorbidité**

| <b>Obésité androïde en fonction du rapport de la taille/hanche [1]</b> |        |
|--|--------|
| Homme  | > 1    |
| Femme  | > 0,85 |
| <b>Obésité gynoïde en fonction du rapport de la taille/hanche [1]</b>  |        |
| Homme  | < 1    |
| Femme  | < 0,85 |
| <b>Risque en fonction de la circonférence de la taille [1,17,18]</b>   |        |
|  | Risque |
| Homme $\geq 94\text{cm}$   | +      |
| $\geq 102\text{cm}$  | ++     |
| Femme $\geq 80\text{cm}$   | +      |
| $\geq 88\text{cm}$   | ++     |

La mesure de référence internationale actuelle est l'indice de masse corporelle (IMC) - ou indice de Quételet ou Body Mass Index (BMI) -, égal au rapport du poids (en kg) sur le carré de la taille (en mètres) ( $\text{IMC} = P/T^2$  en  $\text{kg/m}^2$ ).

Devant un état clinique si évident, on s'étonne de la multiplicité des définitions de l'obésité, multiplicité qui reflète les différences de préoccupations: morbidité, esthétique, recherche scientifique.

### **I.3. Définitions pondérales: (Notion de poids normal)**

Plusieurs formules de définitions de poids normal ont été proposées:

#### **A. Formule de LORENTZ:**

Chez l'homme, la formule proposée par Lorentz est la suivante:

$$\text{Poids en kg} = \text{Taille en cm} - 100 - \frac{\text{Tcm} - 150}{2}$$

Chez la femme, la formule est corrigée:

$$\text{Poids en kg} = \text{Taille en cm} - 100 - \frac{\text{Tcm} - 150}{4}$$

#### **B. Variantes:**

La formule de Lorentz connaît plusieurs variantes:

##### ***a. Formule de PERRAULT :[2]***

M. Perrault introduit une correction en fonction de l'âge:

$$\text{Poids en kg} = \text{Tcm} - 100 + \frac{\text{Age}}{10} \times \frac{9}{10}$$

##### ***b. Formule de BONHARDT :***

Cet auteur fait intervenir le tour de poitrine (TP)

$$P = T \times \frac{TP}{240}$$

##### ***c. Formule de OUETELET et BOUCHARD***

$$\text{Chez la femme: } \frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille en dm}} \leq 3,5$$

$$\text{Chez l'homme : } \frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille en dm}} \leq 4$$

Pour ces auteurs cités par Gilbert Dreyfus et C. Alexandre [3], l'obésité commence si le rapport poids en kg sur taille en dm est supérieur à 4 chez l'homme, à 3,5 chez la femme,

Mais on conçoit aisément le caractère arbitraire de toutes ces formules: elles prennent en considération la charpente ostéo-musculaire. Ainsi, logiquement chez l'enfant, la surcharge pondérale s'exprime non par rapport à la taille, mais par rapport à l'âge.[4]

D'autres formules ou indices ont essayé d'introduire des corrections dans ce sens.

***d. Formule de MONNEROT-DUNAINE:***

Cet auteur cité par BOUR[2] tient compte de la circonférence du poignet (CP)

$$P = \frac{T - 100 + 4CP}{2} \quad \text{ou} \quad \frac{T - 100 + 8CP}{3}$$

***e. Coefficient thoracique de PENDE:***

Pende cité par Gilbert - Dreyfus et C. Alexandre [3], prend en compte le périmètre thoracique. Chez un sujet obèse, le rapport taille en cm sur le périmètre thoracique en cm doit être compris entre 1,8 et 2.

$$\frac{\text{Tcm}}{\text{Per thor. (cm)}} \quad \text{entre 1,8 et 2 er}$$

Certes Lorentz a proposé une autre formule appelée indice d'adiposité de Lorentz qui tient compte du périmètre thoracique et du périmètre abdominal et selon laquelle:

$$\text{Périmètre thoracique} - \text{Périmètre abdominale} > 14$$

***f. Formule de BROCA:***

Selon celle-ci le chiffre des centimètres de la taille est suffisamment indicatif du poids en kg

$$\text{Poids en kg} = \text{Taille en cm} - 100$$

Ainsi un homme de 1,75 m devrait idéalement peser 75 kg. Cette formule est peut être quelque peu simpliste et dans la plupart des traités consacrés à la question, on s'en tient à la formule de Lorentz en fonction de la taille. D'après celle-ci, l'obésité peut être affirmée lorsque la surcharge pondérale atteint ou dépasse 10% du poids idéal de l'adulte.

#### **I.4. Définitions morphologiques:**

##### **I.4.A. Pli cutané:**

###### ***a) Définition:***

La mesure du pli cutané constitue l'approche clinique et épidémiologique la plus valable de l'obésité. Le pli cutané se définit comme "la masse dermique qu'il convient de prendre entre le pouce et l'index pour la séparer du plan aponévrotique sous-jacent [11]. Il permet d'apprécier l'épaisseur du pannicule adipeux habituellement à l'aide d'un compas (type Harpender Caliper) dont la pression est indépendante de l'écartement. Le pli cutané mesuré en différents points du corps permettrait, selon APPELBAUM [5], d'en calculer la teneur en graisse, mais les formules proposées sont assez complexes puisqu'elles font intervenir plusieurs coefficients.

###### ***b) Technique de mesure des plis cutanés:***

Un pli cutané est saisi bien profondément entre le pouce et l'index de la main gauche, de telle façon que le tissu sous-cutané (sans muscle) se trouve pris. Le compas est tenu dans la main droite de l'opérateur, à une hauteur approximativement égale à la hauteur du pli cutané. Celle-ci est légèrement maintenue pendant toute la mesure: l'épaisseur du pli cutané est directement lisible en millimètres sur le cadran du compas. On peut étudier le pli cutané aux points suivants:

- Tricipital
- Bicipital
- Supra iliaque
- Pectoro-axillaire
- Médio axillaire.

Les plis cutanés tricipital et sous-scapulaire sont les plus communément utilisés.

➤ **Le pli cutané tricipital**

La mesure se fait en un point choisi à la face postérieure du bras à mi-hauteur entre l'extrémité de l'acromion et l'olécrane, étant donné que l'épaisseur de graisse dans cette région n'est pas uniforme. La mesure est faite comme précédemment décrit, le bras pendant au repos sur le côté. Des variations considérables existent selon l'âge, le sexe et les pays. Cependant d'après JELIFFE [82], on peut retenir que le pli cutané tricipital est égal à 12,5 mm chez l'homme et à 16,5 mm chez la femme.

➤ **Le pli cutané sous-scapulaire**

Il est mesuré juste au dessous et à coté de l'angle de l'omoplate gauche. Il doit suivre une direction formant un angle de 45° environ sur la colonne vertébrale, sur la ligne naturelle de clivage de la peau. Il offre l'avantage de présenter une couche uniforme de graisse sous-cutanée, n'exigeant pas une localisation précise. Il sert souvent de point auxiliaire de mesure chez les adultes.

### **I.4.B. Morphogramme de DECOURT et DOUMIC**

J. DECOURT et J. M. DOUMIC [43,44] ont entrepris l'étude morphologique des obésités en utilisant leur morphogramme. Cette étude a permis non seulement d'apprécier l'obésité mais aussi les caractéristiques sexuelles de l'individu, grâce à cinq paramètres:

- la taille
- la hauteur du grand trochanter
- le diamètre bi huméral
- le diamètre bi-trochantérien
- le périmètre thoracique

Ces paramètres ont été reportés sur une grille qui représente le morphotype de DECOURT - DOUMIC. Il existe une grille de la femme adulte et une grille de l'homme adulte.

Les auteurs distinguent ainsi deux types principaux d'obésité: le morphotype androïde et le morphotype gynoïde. Ces deux types se subdivisent en sous-types sous forme d'obésité ortho et hypergynique, ortho et hyperandrique, parfois obésité mixte associant les caractères de l'obésité gynoïde et de l'obésité androïde.

#### ***a) Morphotype gynoïde***

Il est caractérisé par une augmentation du périmètre thoracique et surtout du périmètre bitrochantérien; le diamètre bi huméral est aussi augmenté mais en proportion moindre.

### ***b) Morphotype androïde***

Ici, c'est essentiellement le périmètre thoracique et surtout le diamètre bi-huméral qui sont augmentés, Le diamètre bitrochantérien est aussi augmenté mais en proportion moindre.

### **I.4.C. Classification de VAGUE**

La classification de J, VAGUE apparaît comme une démultiplication de la précédente, en même temps que l'auteur se préoccupe de physiopathologie. En effet, selon lui, l'obésité est "une altération du biotype dans ses trois aspects: morphologique, physiologique et psychologique, caractérisée par une prédominance de l'anabolisme sur le catabolisme, quelque soit la valeur absolue de ces derniers, prédominance qui atteint surtout les réserves adipeuses mais frappe aussi plus ou moins les autres constituants de l'organisme et notamment ses réserves hydriques" [45].

VAGUE individualise aussi l'obésité gynoïde et l'obésité androïde avec leurs sous-types. Nous rapportons sa description de l'obésité gynoïde et de l'obésité androïde. [45,46,47,48,49]

#### ***a) L'obésité gynoïde***

C'est celle qui, plus fréquente chez la femme et chez l'homme peu viril, prédomine dans la partie inférieure du corps: hanche, fesse, abdomen sous ombilical, cuisse, jambes et dont l'indice de différenciation masculine est bas. Elle expose à des complications mécaniques.

#### ***b) L'obésité androïde***

Elle est plus fréquente chez l'homme et chez la femme porteuse d'autres caractères virils anatomiques et fonctionnels; elle prédomine sur la partie

supérieure du corps: nuque, cou, poitrine, abdomen au dessus de l'ombilic. Elle expose à des complications métaboliques.

#### **I.4.D. Notion d'harmonie corporelle**

Une préoccupation esthétique fait définir l'obésité comme "la perte d'harmonie imposée au corps par une surcharge graisseuse sur telle ou telle partie ou sur l'ensemble du corps" J. MORON [50].

L'harmonie correspond à des constantes de proportions entre les mensurations. Selon MORON [50], hormis des dispositions squelettiques peu fréquentes au demeurant pathologiques, le corps normal de la femme ou de l'homme, quelque soit la race, répond à des constantes de proportions entre les mensurations. Il montre que, pris horizontalement sur le sujet debout, le tour de poitrine (TP) passant par le creux des aisselles, le tour de taille (TT) au niveau de son apparente existence (sous les côtes), le tour de bassin (TB) bitrochantérien sont liés par un certain rapport harmonieux.

Ces trois mensurations de base sont complétées par des mesures du membre inférieur prises sur le sujet couché, perpendiculaire à l'axe du membre.

- Tour de haut de cuisse (THC) la racine du membre.
- Tour de mi-cuisse (TMC) à 20 cm au dessus de la pointe de la rotule au repos.
- Tour de mollet (TM) à 10 cm au dessous de la pointe de la rotule.
- Tour de cheville (TC).

Ainsi donc MORON utilise sept mensurations liées à une formule de proportionnalité variable en fonction du sexe.

### ***a) L'harmonie corporelle de la femme***

Selon MORON, chez la femme, le tour de bassin est égal au tour de poitrine plus cinq, au tour de taille plus trente et au tour de haut de cuisse plus quarante. La formule de définition de l'harmonie corporelle de la femme serait alors:

$$TB = TP + 5 = TT + 30 = THC + 40$$

Toutefois on ajoutera au tour de taille 1 cm par grosseur antérieure.

Précision supplémentaire: le tour de haut de cuisse sera inférieur de 10 cm au tour de taille; les valeurs de mesure du membre doivent être de 11 cm en 11 cm inférieures à la mesure sus-jacente.

### ***b) L'harmonie corporelle de l'homme***

Chez l'homme le tour de poitrine est égal au tour de bassin plus cinq et au tour de taille plus quinze, et la formule de l'harmonie corporelle masculine serait:

$$TP = TB + 5 = TT + 15$$

On le voit, la notion d'harmonie corporelle fait abstraction du rapport entre le poids et la taille, ce dernier rapport étant souvent sans signification sémiologique selon MORON [50]. Par exemple une femme de 1,60 m pesant 70 kg est certes obèse.

Mais la femme de 1,60 m peut peser 56 kg et être aussi gravement obèse, en dépit d'un poids théoriquement proportionné à sa taille: il suffit pour cela qu'elle soit maigre au niveau du thorax, qu'elle soit très surchargée sur son bassin et ses cuisses. Ainsi sont prises en considération certaines obésités qui peuvent passer inaperçues parce que limitées à une seule partie du corps.

Enfin la notion d'harmonie corporelle permet la classification sémiologique des obèses en précisant dans le détail les signes physiques que laissaient entrevoir le morphogramme de DECOURT et DOUMIC et la classification de VAGUE. Nous reviendrons sur cet aspect sémiologique au moment de l'étude clinique.

## **I.5. Autres définitions de l'obésité**

### **I.5.A. La dissection isotopique: [5,6]**

La détermination de la masse grasse serait le moyen le plus valable pour apprécier l'obésité. En dehors de la densimétrie, il a été mis au point des techniques précises consistant à mesurer les divers compartiments corporels par des traceurs isotopiques et on obtient la masse de tissu adipeux par soustraction avec le poids corporel.

La dissection isotopique se fait par deux méthodes: la première utilise la mesure de l'eau échangeable totale, la deuxième utilise deux critères: la mesure du potassium échangeable total et mesure du sodium échangeable total (ou la mesure du chlore échangeable total marqué par le Br. 89).

La méthode de dissection isotopique permet une appréciation de la structure corporelle chez l'homme vivant. Elle distingue les poids respectifs du sang circulant, du liquide extracellulaire, de l'eau totale, du tissu noble et du tissu graisseux.

Les diverses méthodes de mesure du tissu adipeux montrent que chez l'obèse le compartiment de tissu adipeux est augmenté en valeur absolue.

Chez l'homme adulte normal la masse grasse est de 19,3% du poids du corps  $\pm 9,4$ ; chez l'homme obèse elle est de 39,4%  $\pm 6,3$ % [81].

Chez la femme adulte normale, la masse grasse est de  $29,5\% \pm 7,4$  : dans l'obésité elle est de  $51,4 \pm 5,3$  [81].

### **I.5.B. Définition histologique de l'obésité**

On considère que le nombre de cellules adipeuses est constant chez un homme normal donné à environ  $3.10^{10}$ . Cependant d'un auteur à l'autre, les chiffres sont variable:  $1,7.10^{10}$  à  $8,4.10^{10}$  [11].

Chez le sujet atteint d'obésité la surcharge graisseuse se fait:

- soit par obésité hyperplasique
- soit par obésité hypertrophique.

#### ***a. Obésité hyperplasique***

Elle est due à une augmentation du nombre des cellules adipeuses.

#### ***b. Obésité hypertrophique***

Elle due à une réplétion excessive de l'adipocyte augmenté en poids et en taille.

On verra sur le plan de la sémiologie et du pronostic l'importance de cette classification histologique.

### **EN RESUMÉ**

L'utilisation de l'IMC pour définir l'obésité a des limites, car elle ne tient pas compte de la composition corporelle qui peut être différente pour un même IMC, notamment en fonction de l'âge, du sexe et de l'activité physique. Par exemple, une valeur élevée de l'IMC chez un travailleur de force ou un sportif de haut niveau correspond à une masse musculaire importante et non à un excès de tissu adipeux.

De plus, cet indice est artificiellement diminué chez les gens de grande taille pour qui les seuils de cette classification ne sont probablement pas adaptés.

Le clinicien utilise préférentiellement les formules, dont celle de LORENTZ surtout, qui tient compte de la taille. Avec de telles formules on ne parle d'obésité que lorsque le surpoids dépasse de 10% le poids idéal.

Le pli cutané est l'élément fondamental dans l'étude épidémiologique tant de l'état nutritionnel en général que de l'obésité précisément.

Avec surtout des préoccupations esthétiques, la notion d'harmonie corporelle de MORON offre l'avantage d'une description sémiologique qui précise les données du morphogramme de DECOURT -DOUMIC et de la classification de VAGUE et insiste sur le pronostic.

Ainsi la formule de LORENTZ, le morphogramme, la mesure du pli cutané, la notion d'harmonie corporelle constituent des instruments d'appréciation individuelle, sémiologique et pronostique de l'obésité.

## **II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBÉSITÉ [42]**

Les raisons pour lesquelles un individu devient obèse sont multiples, mais il existe toujours un excès des apports par rapport aux dépenses énergétiques.

On commence à mieux connaître les mécanismes centraux qui commandent la prise alimentaire et surtout ceux qui en orientent la sélection vers tel ou tel type d'aliment.

### **1. RÉGULATION CENTRALE DE LA PRISE ALIMENTAIRE**

Les apports alimentaires sont régulés de façon complexe: il existe des centres de la faim et de la satiété situés dans le diencephale, soumis à diverses incitations neurohormonales dont le point de départ est central ou périphérique (lingual, digestif, adipocytaire).

#### **A. Les centres diencephaliques**

Ils commandent la faim et la sensation de satiété.

##### ***a. Le centre de la faim***

Il est situé dans l'hypothalamus latéral, dans la région périfomiale. C'est lui qui commande le désir de s'alimenter.

##### ***b. Le centre de la satiété***

Il est situé dans l'hypothalamus ventro-médian et comporte deux noyaux: le noyau paraventriculaire qui commande le noyau dorso-médian. Le noyau paraventriculaire induit le phénomène de satiété qui induit l'arrêt de la prise alimentaire. Le noyau dorso-médian induit la satiété qui est l'absence de besoins de s'alimenter.

## **B. Régulation directe par les médiateurs centraux**

### ***a. Stimulants centraux de la prise alimentaire***

#### **• Peptides opioïdes**

Ils augmentent l'ingestion de la nourriture palatable en réponse aux sensations de plaisir générées par une telle nourriture. Ainsi la dynorphine augmente la durée du repas et donc la quantité de nourriture ingérée; la metenképhaline et les 13 endorphines stimulent considérablement la prise alimentaire; la morphine injectée localement, augmente l'ingestion d'aliments.

#### **• Neuropeptide Y**

Le neuropeptide Y est formé de 36 acides aminés; sa concentration intracérébrale est importante. L'injection centrale de neuropeptide Y stimule fortement la prise alimentaire et principalement de glucides.

#### **• Le système $\alpha$ -adrénergique**

La noradrénaline et l'adrénaline augmentent fortement la prise alimentaire lorsqu'elles sont injectées dans le noyau paraventriculaire.

### ***b. Inhibiteurs centraux de la prise alimentaire***

#### **• Le système $\beta$ -adrénergique**

Injectée dans la région périfornicale de l'hypothalamus, la noradrénaline réduit la taille des repas et la consommation de protéines.

#### **• Le système dopaminergique**

C'est probablement un des systèmes les plus puissants pour inhiber la prise alimentaire. La dopamine agit d'ailleurs plus sur la faim que sur la satiété. On peut souligner que l'action anorexigène des amphétamines résulte de l'activation qu'ils déclenchent au niveau des neurones dopaminergiques.

- **CRH**

A l'inverse des peptides opioïdes et du neuropeptide Y, le CRH, qui stimule normalement la sécrétion d'ACTH hypophysaire, est un puissant agent anorexigène.

- **La sérotonine**

L'administration centrale ou périphérique de sérotonine inhibe la prise alimentaire. La sérotonine a une double action: elle bloque les effets a-adrénergique et stimule la sécrétion de CRH. On peut rapprocher de cet effet deux antidépresseurs qui inhibent la recaptation de la sérotonine et prolongent son action: le floxyfral et la fluoxétine.

Le neuropeptide Y est le plus puissant stimulant de l'appétit, parmi les afférences, la leptine, les œstrogènes et les effets fi-adrénergiques freinent l'appétit et favorisent la perte calorique. L'inverse est provoqué par l'insuline, les effets  $\alpha$ -adrénergiques et les hormones mâles.

### **C. Régulation par la leptine**

La leptine (du grec leptos : mince), hormone de satiété produite par le tissu adipeux, a une action centrale sur l'hypothalamus, centre régulateur des centres de la faim et de la satiété.

Le clonage du gène de la leptine a été initialement réalisé à partir d'ADNc extrait d'adipocytes de la souris ob/ob (homozygote mutante pour ce gène), puis chez l'homme en 1994. Il s'agit d'un gène de 20 kb (3 ex ons séparés par 2 introns), ayant un poids moléculaire de 16 kDa, codant pour une protéine de 146 acides aminés: la leptine.

Entre les séquences primaires des protéines humaine et animale, il existe un degré d'homologie de 84%.

Chez la souris obèse ob/ob, l'injection de leptine dans le sang induit une perte de poids en provoquant une réduction de la prise alimentaire, une augmentation de thermogénèse et du métabolisme basal.

Ce mécanisme s'explique par une inhibition, par la leptine, de la production et la sécrétion d'un neuropeptide hypothalamique NPY.NPY, système de transduction de la leptine, stimule en effet la prise alimentaire, diminue la thermogénèse, augmente l'insulinémie et la cortisolémie via l'action des récepteurs  $\beta$ 3-adrénergiques du système nerveux sympathique. La leptine apparaît comme le régulateur interne du poids corporel.

Cette hormone est elle-même régulée de façon complexe par d'autres hormones également impliquées dans le contrôle de l'équilibre métabolique et énergétique de l'organisme.

#### **D. Régulation par le goût : inhibiteurs de la prise alimentaire**

Les récepteurs du goût sont situés au niveau de la langue. La stimulation alimentaire est transmise par le système nerveux jusqu'au noyau du tractus solitaire dans le tronc cérébral. Les sensations sont intégrées au niveau des aires corticales: il existe trois aires essentielles:

- aire thalamo-corticale : elle intègre la sensation du goût;
- noyau central de l'amygdale où réside la mémoire alimentaire;
- strie terminale où siège les orientations vers la préférence ou l'aversion.

Les médiateurs de cet arc réflexe sont des neuropeptides:

- La substance P : elle est située entre les récepteurs linguaux et le noyau du tractus solitaire; elle inhibe la prise des solutions salées.
- La cholécystokinine : elle inhibe l'ingestion des solutions sucrées.
- Les opioïdes endogènes: ils agissent au niveau de l'intégration des sensations: ils inhibent au niveau de l'amygdale la mémoire alimentaire et les sensations esthétiques (association goût plaisir).

## **E. Régulation digestive**

### ***a. Inhibiteurs de la prise alimentaire***

- La distension gastrique et intestinale et surtout la sécrétion de peptides intestinaux induisent une puissante sensation de satiété.
- La bombésine inhibe la prise alimentaire préalablement stimulée par la stimulation adrénergique ou l'hypoglycémie insulinique.
- La cholécystokinine est le peptide qui possède le plus fort pouvoir satiétogène.
- La CCK agit aussi sur la sélection des aliments.
- La GIP (Gastrin relasing Peptide) et la somatostatine diminuent également l'ingestion alimentaire.

### ***b. Stimulants de la prise alimentaire***

Ce sont essentiellement les hormones adrénergiques et l'hypoglycémie insulinique.

## **F. Sélection des aliments**

En dehors de la quantité alimentaire, finement régulée par les systèmes activateurs et inhibiteurs, il existe probablement une intégration des différents facteurs pour orienter la prise alimentaire vers tel ou tel type d'aliment. On a proposé les deux systèmes suivants.

- Prise préférentielle de glucides. Elle est sous la dépendance de l'insuline et des catécholamines qui activent le neuropeptide Y.
- Prise préférentielle de lipides. Elle est sous l'influence de la dopamine et des opioïdes (essentiellement la dynorphine).

## **2. RÉGULATION PÉRIPHÉRIQUE DE LA BALANCE ÉNERGÉTIQUE**

Alors que le système nerveux central règle l'absorption énergétique, le système nerveux périphérique et le système hormonal règle l'importance des dépenses énergétiques.

Il existe deux manières essentielles d'augmenter les dépenses: l'une dépend de la thermogénèse musculaire, la seconde est liée à l'activité du tissu adipeux qui s'oriente vers la lipolyse et la thermogénèse.

### **A. La thermogénèse musculaire**

La dépense calorique par augmentation de l'activité physique est le mécanisme majeur de l'évacuation des surplus énergétiques de l'organisme.

#### ***a. Le tonus sympathique est le mécanisme régulateur essentiel***

A l'état basal, le tonus sympathique est augmenté lorsque l'alimentation est riche en lipides; chez le rat, le lard augmente le tonus sympathique cardiaque.

On observe le même effet lorsque l'alimentation est riche en glucose ou en fructose. L'exercice physique augmente considérablement le tonus sympathique et la dépense calorique. Statistiquement, il est diminué chez les obèses.

### ***b. Le mécanisme de la thermogénèse musculaire***

La thermogénèse musculaire est dépendante des catécholamines. Les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta_2$  sont d'égale importance. Expérimentalement, la thermogénèse est ainsi augmentée de 20% par l'isoprotérénol et bloquée par l'aténolol. Chez l'homme, les muscles sont responsables de 0 à 50% de la réponse thermogénique aux catécholamines.

## **B. Le tissu adipeux et la lipolyse**

Il existe deux types d'adipocytes:

- ceux du tissu adipeux blanc qui font partie du système de mise en réserve de l'énergie et dont la lipolyse ne s'effectuera qu'à la demande, en cas de baisse des réserves de l'organisme;
- ceux du tissu adipeux brun dont le rôle est avant tout thermogénique.

### ***a. Le tissu adipeux brun (TAB)***

- Origine. C'est un tissu adipeux particulier situé au niveau des reins, des surrénales, du péricarde et des gros vaisseaux du médiastin. La quantité de tissu adipeux brun diminue chez l'homme au cours de la croissance pour ne plus représenter chez l'adulte que 2% de la quantité totale de tissu adipeux.

Le tissu adipeux brun est activé par la noradrénaline. Cette hormone, non seulement est capable d'induire la multiplication des cellules,

mais aussi de dédifférencier les cellules adipeuses habituelles en cellules spécifiques du tissu adipeux brun.

- Rôle métabolique. Le tissu adipeux brun est métaboliquement très actif. Chez certains animaux comme les hibernants, il est la source de plus de 60% de la thermogénèse liée aux frissons.

Le mécanisme par lequel le TAB produit de la chaleur est connu: il exprime une protéine découplante (Uncoupling Protein ou UCP), appelée thermogénine. Cette protéine de 32kd constitue 10% à 15% de la membrane des mitochondries du TAB. Elle accélère le transport protonique à travers la membrane et permet une utilisation intense d'ATP ce qui augmente la production de chaleur.

L'expression de la protéine découplante est dépendante de la stimulation par la noradrénaline. Elle est spécifique du tissu adipeux brun, régulée par un gène qui a été cloné et séquencé. Le tissu adipeux blanc ne possède pas ce gène.

- Régulation. L'action lipolytique au niveau du TAB est sous la dépendance du système noradrénergique. Les récepteurs impliqués sont du type particulier  $\beta 3$ : l'activation du récepteur  $\beta 3$  augmente fortement la lipolyse. Son inhibition, en particulier par les glucocorticoïdes, provoque l'effet inverse.

### ***b. Le tissu adipeux blanc***

Il forme plus de 97% du tissu adipeux chez l'adulte.

- Origine et différenciation. Les adipocytes blancs et bruns ont la même origine embryologique. La différenciation est sous la dépendance de

trois hormones: la noradrénaline, le cortisol et l'insuline. Il est possible d'induire une multiplication des cellules adipeuses chez le sujet très jeune: ce sont les obésités hyperplasiques. Ce mécanisme n'a pas d'implication clinique immédiate chez l'adulte.

- Régulation de la lipolyse.
- La lipoprotéine lipase (LPL). Cette enzyme joue certainement le rôle clé dans le stockage et la métabolisation des graisses; l'activité LPL est beaucoup plus élevée chez le sujet obèse que chez le témoin. Elle est également plus élevée chez la femme dans les tissus sous-cutanés en particulier « gynoïdes » que dans les tissus profonds.

### *c. L'insuline*

Elle agit fortement sur les récepteurs pour activer la lipoprotéine lipase. Un excès d'insuline induit une lipogénèse importante probablement par augmentation des substrats glucidiques intra-adipocytaires.

### *d. Les glucocorticoïdes*

Ils agissent probablement en bloquant l'expression du gène  $\beta 3$  dont on a vu le rôle dans la lipolyse induite par les catécholamines. La prise de poids au cours d'un syndrome de Cushing est réelle bien que modérée. La fonte adipeuse au cours de l'insuffisance surrénale est connue.

### *e. Le TNF $\alpha$ (tumor Necrosing Factor)*

Il s'agit d'une cytokine dont on connaît le rôle inhibiteur dans le développement des adipocytes. Le TNF $\alpha$  est également un puissant bloqueur des transporteurs du glucose; son rôle semble surtout important dans certains états pathologiques (cancers par exemple).

En résumé

La régulation du métabolisme lipidique chez l'obèse comporte:

- Une augmentation des apports commandée par les structures centrales. Ces apports sont à la fois quantitatifs et qualitatifs (apports préférentiels de glucides ou de lipides)

Deux circuits sont principalement à l'origine de ces régulations:

- Le circuit stimulant: hypoglycémie insulémique, centre de la faim, CRH, neuropeptide Y.
  - Le circuit modulateur: catécholamine/cholecystokinine, centre de la satiété, CRH, dynorphine/dopamine.
- Une diminution des dépenses. Deux mécanismes sont à l'origine de cette diminution:
    - réduction de l'activité musculaire;
    - réduction de la thermogénèse par diminution de l'activité du tissu adipeux brun, peut-être une insuffisance des «cycles futiles» et de la déperdition calorifique, enfin une augmentation du stockage lipidique (diminution de la lipolyse ou augmentation de la lipogénèse).

### III- ÉPIDEMIOLOGIE

#### 1. PRÉVALENCE DE L'OBÉSITÉ:

##### A. Prévalence selon la zone géographique:

L'obésité existe dans tous les pays du monde. La prévalence, particulièrement élevé dans certains pays industrialisés, augmente aussi dans les pays en voies de développement.

**TABLEAU III: Prévalence (%) de l'obésité ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) dans différentes régions du monde lors de la première (1979-1989) et de la seconde (1989-1996) étude MONICA chez les hommes et les femmes âgés de 34 à 65 ans [1,72].**

| PA YS-(RÉGION)              | HOMMES    |           | FEMMES    |           |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                             | 1979-1989 | 1989-1996 | 1979-1989 | 1989-1996 |
| Chine (Beijing)             | 3         | 4         | 6         | 8         |
| Belgique (Gent)             | 9         | 10        | 11        | 11        |
| France (Toulouse)           | 9         | 13        | 11        | 10        |
| États-Unis (Stanford)       | 10        | 20        | 14        | 23        |
| Italie (Brianza)            | 11        | 14        | 15        | 18        |
| Grande-Bretagne (Glasgow)   | 11        | 23        | 16        | 23        |
| Islande                     | 12        | 17        | 14        | 18        |
| Suisse Vaud (Fribourg)      | 12        | 16        | 12        | 9         |
| France (Lille)              | 13        | 17        | 17        | 22        |
| Russie (Moscou)             | 14        | 8         | 33        | 21        |
| Allemagne (Augsbourg ville) | 18        | 18        | 15        | 21        |
| Pologne (Varsovie)          | 18        | 22        | 26        | 28        |
| Tchécoslovaquie             | 22        | 22        | 32        | 29        |

L'obésité semble peu fréquente en Afrique et en Asie, mais cela n'est vrai que dans les zones rurales car la maladie se développe dans les zones urbaines. [1]

**TABLEAU IV: L'obésité au moyen orient et en Afrique du nord**

\* : [223] Global prevalence of adult obesity (2010)

\*\* : [224] Abdul-Rahim, HF (2003). Obesity in a rural and urban palestinian west Bank population.

| Pays                   | Année     | % De surcharge pondérale |       | % obésité                   |                           |
|------------------------|-----------|--------------------------|-------|-----------------------------|---------------------------|
|                        |           | ♂                        | ♀     | ♂                           | ♀                         |
| Turquie *              | 2001-2002 | 46,5%                    | 28,64 | 16,5%                       | 29,6%                     |
| Jordanie*              | 2002      | -                        | 27,6% | -                           | 26,3%                     |
| Liban*                 | 1998-2002 | -                        | -     | 36,3%                       | 38,3%                     |
| Palestine**            | 2003      | -                        | -     | 29,1% urbain<br>18,2% rural | 46,3% urbain<br>35% rural |
| Bahraïn*               | 1998-199  | 36,7%                    | 28,3% | 23,3%                       | 34,1%                     |
| Koweït*                | 1998-2002 | 36,3                     | 32,8  | 27,5                        | 29,9                      |
| Oman*                  | 2000      | 32,1                     | 27,3  | 16,7                        | 23,8                      |
| Qatar*                 | 2003      | 34,3                     | 33    | 34,6                        | 45,3                      |
| Arabie Saoudite*       | 1995-2002 | 42,4                     | 31,8  | 26,4                        | 44,00                     |
| Emirates Arabes Unies* | 2000      | 36,7                     | 28,4  | 17,1                        | 31,4                      |
| Iran*                  | 2005      | 27,9                     | 29,3  | 9,1                         | 19,2                      |
| Algérie*               | 2003      | 27,4                     | 32,2  | 8,8                         | 21,4                      |
| Egypte*                | 2005      | -                        | 33,2  | -                           | 46,6                      |
| Maroc*                 | 2000      | 25,5                     | 29,8  | 8,2                         | 21,7                      |
| Tunisie*               | 1997      | 23,3                     | 28,2  | 6,7                         | 22,7                      |

On peut donc remarquer que l'épidémie de l'obésité n'épargne ni les pays industrialisés ni les pays en voie de développement.

## **B. Évolution dans le temps:**

La prévalence de l'obésité augmente de façon alarmante dans les pays développés mais également dans les pays en cours d'industrialisation, comme la Chine. Le phénomène est particulièrement grave aux Etats-Unis comme les études nationales l'ont montré durant ces trente dernières années. [8]

La prévalence de l'obésité a augmenté de 10 à 40% dans la majorité des pays européens au cours des 10-15 dernières années [1, 10].

## **2. FACTEURS DE RISQUES DE L'OBÉSITÉ:**

### **A. Variation en fonction de l'âge et du sexe:**

Bien que l'IMC soit en moyenne plus faible chez les femmes que chez les hommes, la prévalence de l'obésité est voisine dans les deux sexes, chez l'adulte comme chez l'enfant [19]. La composition corporelle varie en fonction du sexe: une femme a une masse grasse plus importante qu'un homme de même poids et de même taille soit respectivement 20-25% et de 15-20% de la masse corporelle de l'adulte jeune. Par conséquent l'obésité pourrait être définie par un pourcentage de masse grasse supérieur à 30-35% chez la femme et 20-25% chez l'homme. Globalement, la prévalence de l'obésité tend à être plus importante chez la femme que chez l'homme dans la plupart des études et notamment en France [20,21], en Europe et aux Etats Unis mais la différence n'est pas très grande sauf en Finlande et en Amérique du Sud. [22]

La prévalence de l'obésité augmente régulièrement avec l'âge chez l'adulte pour culminer dans la tranche d'âge 65-69 ans. Dans l'enquête ObEpi 2003, elle passe de 2,5% chez les 18-24 ans à 17,6% chez les 65-69 ans et chez les femmes de 3,0% à 17,0%.

La composition corporelle change avec l'âge avec une diminution de la masse maigre et une augmentation de masse grasse [22]. La décroissance observée chez les sujets âgés ( $\geq 70$  ans) s'explique par la diminution de la masse maigre et peut-être par un biais de survie liée à une surmortalité précoce des sujets les plus obèses.

### **B. Différences raciales et ethniques :**

La prévalence de l'obésité est plus importante chez les femmes de race noire que chez les femmes de race blanche, quel que soit l'âge. Par exemple: dans l'étude NHANES III [8] 48,6% des femmes noires ont un excès pondéral contre 33,2% des femmes de race blanche. L'évolution du poids en fonction de l'âge varie aussi en fonction du sexe, de la race et de l'ethnie [8]. Les femmes noires ont plus fréquemment une répartition centrale du tissu adipeux que les femmes blanches dans l'étude de Freeman et Al [23], mais ce phénomène n'est pas observé chez les hommes.

### **C. Facteurs génétiques et environnementaux:**

La génétique joue manifestement un rôle, mais ne permet pas d'expliquer la spectaculaire progression de la prévalence de la maladie sous l'influence de facteurs comportementaux, sociaux et économiques. La génétique détermine une susceptibilité à l'environnement. Ainsi, des individus soumis à une même suralimentation pendant trois mois diffèrent dans leur capacité à prendre du poids: certains gagnent 2 kg d'autres plus de 10 kg; mais la prise de poids de jumeaux homozygotes est parfaitement corrélée.

La contribution de l'hérédité à l'obésité commune pourrait résulter de l'interaction d'un grand nombre de variants géniques fréquent, associés de manière variable selon les individus et les populations (hérédité polygénique). La contribution de ces gènes de susceptibilités ne dévient significative qu'en interaction avec des facteurs environnementaux prédisposant à leur expression phénotypique (suralimentation, baisse de l'activité physique). Cette contribution génétique pourrait également dépendre d'un nombre limité de variants de gènes dit majeurs.

#### **D. Variations en fonction des revenus:**

Dans les pays industrialisés, la prévalence de l'obésité est nettement plus élevée chez les personnes qui vivent avec peu de moyen [20]. Ainsi dans l'étude ObEpi 2003, la prévalence de l'obésité passait, chez les sujets de 15 ans et plus, de 17,0% lorsque le revenu mensuel du foyer était inférieur à 900 Euro à 8,1% lorsqu'il était de 5300 Euro. Dans l'enquête faite chez les adolescents de 3<sup>ème</sup>, la prévalence de l'obésité était de 0,7% chez les enfants de cadre contre 22,4% chez les enfants d'ouvriers non qualifiés. Cette différenciation sociale est décrite depuis des décennies chez les femmes adultes dans les sociétés développées. L'apparition de telles différences chez les hommes et surtout chez les enfants est un phénomène plus récent qui accompagne l'épidémie actuelle d'obésité.

Par contre dans certains milieux socioculturels africains, l'obésité est perçue comme un trait positif: où elle peut avoir une signification symbolique: force, puissance, assurance protectrice, etc.

### **3. Mortalité totale:**

Les grandes études épidémiologiques ont démontré les faits suivants.

- Il existe dans les deux sexes une relation curvilinéaire entre l'indice de corpulence et le risque de mortalité totale.
- Cette courbe a une forme de U ou de J, la surmortalité des sujets maigres pouvant être attribuée schématiquement aux cancers et celle des plus corpulents aux maladies cardiovasculaires. Le tabagisme est un facteur confondant car il favorise à la fois la perte de poids et le développement de la maladie cancéreuse.
- L'IMC optimal, correspondant à une mortalité minimale et à ce que l'on peut appeler le « poids de santé », est situé selon des experts [12,18,24,25,26] entre 19 et 25 ou entre 18,5 et 24 [17], certains admettent un intervalle de 21 à 27 au-delà de l'âge de 35 ans. [13]
- L'obésité sévère (IMC > 35-39) est associée à un doublement du risque relatif de mortalité totale [27]. L'augmentation de la mortalité devient sensible au-delà d'un IMC de 27-30. Cependant l'étude des infirmières américaines (NHS pour The Nurses Health Study) [28,29], qui a porté sur 115195 femmes âgées de 30 à 55 ans suivies pendant 16 ans, dont 28% avaient au départ un IMC supérieur à 25, a montré que la relation entre l'IMC et la mortalité était linéaire lorsque les sujets fumeurs ou ex-fumeurs avaient été exclus de l'analyse ainsi que les sujets dont le poids avait varié de plus de 4 kg au cours des quatre premières années du suivi: le risque le plus faible correspond aux IMC inférieurs à 19. Cette étude contredit le principe selon lequel le risque n'augmenterait

vraiment qu'au-delà d'un IMC supérieur à 30, en particulier pour les femmes.

- L'obésité abdominale est probablement la forme clinique la plus associée à cet excès de mortalité [30]. L'augmentation de la mortalité totale observée chez les sujets androïdes semble surtout le fait de complications cardiovasculaires. Dans l'étude de Folsom et Al [31] portant sur 41837 femmes de l'Iowa âgées de 55 à 69 ans, suivies pendant 5 ans, le RTH est un meilleur marqueur de risque que l'IMC en ce qui concerne la mortalité totale. Les femmes qui ont le plus grand risque de décès sont les femmes qui ont un IMC faible et un RTH élevé [31].
- La durée de l'obésité et la prise de poids à l'âge adulte sont les deux autres facteurs importants à considérer. Les sujets dont le risque de prendre du poids est le plus élevé sont les hommes âgés de 25 à 34 ans et les femmes de 25 à 44 ans qui ont déjà un excès pondéral [32].
- Il est intéressant de considérer les seuils utilisés pour définir un niveau important de risque de mortalité pour l'obésité (IMC>30), l'hypercholestérolémie (taux >2,40g/L) et l'HT A (tension artérielle diastolique > 102 mmHg) [1,36] et de constater que ces niveaux de risque sont en valeur absolue relativement bas.

Une partie de la population générale est donc concernée.

## **IV- ASPECTS CLINIQUES**

L'obésité n'est ni une simple disgrâce, ni à l'inverse un ornement: c'est une véritable maladie, aussi importe-t-il d'en connaître la sémiologie et d'en préciser les principales formes cliniques: il est admis que le pronostic de cette obésité est fonction de ses formes cliniques. Nous allons entreprendre l'étude de cette affection selon les classifications de DECOURT et DOUMIC, de VAGUE et de MORON. Par la suite nous aborderons le pronostic et les formes compliquées.

### **1. FORMES CLINIQUES DES OBÉSITÉS**

#### **A. Formes symptomatiques de l'obésité selon DECOURT et DOUMIC**

DECOURT et DOUMIC étudient en plus de l'excès de graisse les anomalies constitutionnelles qui servent de base à leur classification: ils s'intéressent en particulier aux caractéristiques sexuelles de l'individu [43,44]. Ils distinguent ainsi les obésités masculines, des obésités féminines, et parlent d'un aspect gynoïde chez l'homme et chez la femme le terme de androïde. Selon que les caractéristiques sexuelles sont insuffisamment ou excessivement développées, ils parlent chez l'homme d'hyper ou d'hypoandrisme, chez la femme d'hyper ou d'hypogynisme. Si on décèle l'existence de caractéristiques appartenant au sexe opposé, ils préfèrent parler chez l'homme de féminisme ou d'aspect gynoïde et chez la femme de virilité ou d'aspect androïde.

##### ***a. Obésités masculines***

DECOURT et DOUMIC distinguent parmi les obésités masculines les ortho-andriques ou simples, les hyperandriques et les gynoïdes.

### **Obésités ortho-andriques:**

Elles sont familiales, à leur origine existent des habitudes de suralimentation: famille de restaurateurs, de bouchers, de charcutiers. Les hommes obèses gardent une allure masculine. On note dans tous les cas une augmentation notable du périmètre thoracique et du diamètre bitrochantérien et une augmentation modérée du diamètre bi huméral.

### **Obésités hyperandriques:**

Les valeurs du périmètre thoracique et du diamètre bi huméral l'emportent proportionnellement sur le diamètre bitrochantérien, ce qui signe morphologiquement l'hyperandrisme.

### **Obésités gynoïdes :**

Le caractère gynoïde peut tenir soit à une insuffisance d'androgène, soit à un excès d'oestrogènes, soit aux deux facteurs réunis. Les formes de transition sont fréquentes de sorte qu'il n'est pas possible d'établir une démarcation tranchée de part et d'autre d'un type ortho-andrique.

#### ***b. Obésités féminines:***

Parmi les obésités féminines DECOURT et DOUMIC classent les ortho-gyniques ou simples, les hypergyniques et les androïdes.

### **Obésités ortho-gyniques :**

Le diamètre bi huméral et le diamètre bitrochantérien sont sur une même ligne sur le morpho gramme.

### **Obésités hypergyniques:**

Elles sont caractérisées par une augmentation moyenne du périmètre thoracique avec un excès très important du diamètre bitrochantérien. Mais il n'existe pas d'augmentation parallèle du diamètre bi huméral. Cette accumulation de graisse au niveau du bassin et des hanches signe l'hypergynisme. L'aspect est tout à fait superposable à celui que fournit l'obésité gynoïde chez l'homme.

### **Obésités androïdes:**

Elles frappent surtout la partie supérieure du corps: le diamètre bitrochantérien est relativement peu augmenté tandis que le périmètre thoracique et le diamètre bi huméral sont notablement accrus.

En fait, comme dans les obésités masculines, il existe une grande fréquence des formes intermédiaires.

## **B. Formes symptomatiques de l'obésité selon VAGUE**

J. VAGUE distingue des obésités gynoïdes et des obésités androïdes en se basant sur ce qu'il appelle l'indice de répartition graisseuse qui s'établit par mesure au compas de l'épaisseur du pli cutané au niveau de la nuque et de la région rétro sacrée et par l'évaluation du rapport adipo-musculaire brachio-fémoral [45,46,47,48,49]

### ***a. Obésité gynoïde :***

Plus fréquente chez la femme et l'homme peu viril, elle prédomine dans la partie inférieure du corps: hanches, fesses, abdomen sous ombilical, cuisses, jambes et elle se caractérise par un indice de différenciation masculine abaissé. La musculature est peu développée et sa graisse très abondante et son rapport adipo-musculaire très élevé. Le coût calorique de l'anabolisme y est relativement

faible et la consommation alimentaire est souvent inférieure à la moyenne. L'évolution se fait vers les complications mécaniques, les complications métaboliques sont plus rares et tardives.

### ***b. Obésité androïde :***

Plus fréquente chez l'homme et les femmes porteuses d'autres caractères virils anatomiques et fonctionnels, elle prédomine sur la partie supérieure du corps: nuque, cou, poitrine, abdomen au dessus de l'ombilic. La musculature est fortement développée, la graisse l'est moins en proportion; le rapport adipo-musculaire est relativement bas en regard de l'excès de poids. Le coût calorique de métabolisme y est élevé, au rapport avec le développement de la musculature et la consommation alimentaire est toujours importante. La force et la résistance à la fatigue, avant la phase de décompensation, sont au dessus de la moyenne. Bien qu'il n'y ait pas de relation absolue entre le biotype et le comportement, le caractère, à l'opposé de celui de l'obésité gynoïde est souvent extraverti, enjoué et exubérant. Les complications sont surtout d'ordre métabolique.

Dans les deux sexes VAGUE distingue également l'obésité hypergynoïde et l'obésité hyper androïde avec exagération des caractères gynoïdes ou androïdes. Il existe également des formes mixtes.

### **C. Cas Particuliers**

- Le syndrome de LAURENCE - MOON - BARDET - BIELD associe une obésité précoce, un retard génital, une chorio-rétinite pigmentaire, une polydactylie ou une syndactylie. Le rôle du facteur génétique semble exclusif dans cette maladie familiale récessive: elle s'observe presque toujours dans des unions consanguines lourdement tarées par des dystrophies hétéro typique.[53].

- Le syndrome de MORGAGNI - STEWART - MOREL s'observe le plus souvent chez la femme, surtout après 40 ans et comporte une obésité classiquement rhizomélique mais qui peut revêtir les types les plus divers, un virilisme accompagné ou non d'hypertension artérielle, des troubles psychiques variés (anxiété, manie, mélancolie, démence) avec ou sans arriération mentale et une hyperostose frontale interne. Ce dernier est l'élément le plus constant du syndrome [53]
- Le syndrome de LAUNOIS-BENSAUDE est "une maladie rare du tissu adipeux, touchant essentiellement les adultes de sexe masculin, caractérisée par l'apparition de masses lipomateuses à la nuque, les aisselles, le thorax, d'évolution chronique, en l'absence de traitement essentiellement chirurgical, qui n'empêche cependant pas les récurrences[54]
- Le syndrome de BARRAQUER - SIMMONS est caractérisé par la disparition progressive et totale de la graisse sous-cutanée des régions supérieures du corps et par l'adipose des régions sous ombilicales.[53]

### **RESUME:**

DECOURT et DOUMIC ont utilisé le diamètre bi huméral, le périmètre thoracique et le diamètre bitrochantérien pour différencier les formes cliniques de l'obésité dans chacun des deux sexes. Ils distinguent ainsi les obésités masculines des obésités féminines et ne parlent pas d'obésité gynoïde chez la femme, ni d'obésité androïde chez l'homme. Ils ont également noté la fréquence des formes cliniques mixtes.

J. VAGUE s'est servi de la mesure du pli cutané au niveau des membres, de la nuque et de la région sacrée pour déterminer le rapport adipo-musculaire et l'indice de répartition graisseuse à partir desquels il a différencié l'obésité gynoïde de l'obésité androïde; ces deux types sont décrits dans les deux sexes. Ici aussi des formes clinique mixtes ont été signalées.

DECOURT et DOUMIC d'une part, J. VAGUE d'autre part sont davantage préoccupés par le pronostic fonctionnel et vital de l'affection. A ce point de vue VAGUE oppose les obésités gynoïdes exposées aux complications métaboliques plus graves.

## **2. FORMES COMPLIQUÉES**

Les complications de l'obésité font toute l'importance de la maladie.

### **A. Complications métaboliques: [51,52,53,54]-**

#### ***a. De l'obésité au diabète:***

De l'obésité au diabète en passant par l'intolérance au glucose, il n'y a qu'un continuum dont un des dénominateurs communs est l'insulinorésistance.

#### **L'intolérance au glucose:**

Il est important de rappeler que le défaut métabolique de l'obésité réside en une moins bonne utilisation des glucides (entraînant donc une intolérance au glucose) par suite d'une utilisation accrue des lipides comme source d'énergie. L'augmentation du tissu adipeux conduit à un accroissement de la lipolyse et une production élevée d'acides gras libres (le tissu adipeux devenant tardivement insulinorésistant, la lipogenèse persiste mais l'insulinopénie relative induit une perte de l'activité antilipolytique de l'insuline). Les acides gras sont oxydés préférentiellement par le muscle, ce qui diminue le captage et l'oxydation du

glucose comme substrat par le muscle du fait de la compétition en terme de substrats énergétiques entre les acides gras et le glucose (c'est le fameux cycle de Randle). Les acides gras libres agiraient par inhibition directe du transport musculaire du glucose.

L'élévation de la glycémie n'est pas due seulement à la non assimilation du glucose par les tissus périphériques, mais aussi à une augmentation de production du glucose par le foie (c'est la néoglucogenèse) sous l'effet de l'insulinrésistance.

### **Le diabète constitué:**

Plus la tolérance au glucose se détériore, plus les lipides sont oxydés, et moins le glucose est oxydé ou stocké sous forme de glycogène. La sensibilité hépatique à l'insuline se détériore, surtout en cas d'obésité centrale; la glycémie augmente; le diabète s'aggrave. La glucotoxicité entraîne dans un cercle vicieux une diminution de la sensibilité des cellules  $\beta$  de Langerhans pancréatiques au stimulus du glucose. L'accumulation de lipides intrapancréatiques contribue peut être aussi à diminuer l'insulinosécrétion. Enfin l'augmentation des acides gras libres au niveau hépatique entraîne une diminution de l'extraction hépatique d'insuline déversée directement du pancréas dans la veine porte et une diminution de sa liaison protidique. L'insulinopénie survient, le malade maigrit parce que son diabète s'aggrave.

### ***b. Obésité viscérale et dyslipidémie :***

L'augmentation de la production des acides gras libres au niveau hépatique aboutit aussi à une synthèse accrue de triglycérides au niveau hépatique, excrétés sous forme de triglycérides endogènes incorporés dans le VLDL.

Les VLDL contiennent des triglycérides et de l'apo B dont le taux augmente également. Les LDL issus des VLDL sont produits en excès et/ou leur catabolisme est altéré. Les LDL sont de façon prédominante des LDL petites et denses, très athérogènes avec un rapport apo B / cholestérol élevé.

Les triglycérides des VLDL sont échangés avec le cholestérol des HDL sous l'effet de la protéine de transfert CETP notamment, ce qui aboutit à diminuer le cholestérol-HDL, notamment le cholestérol-HDL2 dont on sait qu'il exerce un rôle anti-athérogène, et à enrichir les LDL en triglycérides.

### ***c. Syndrome X de Reaven :***

Le syndrome X est une entité qui ne peut être distinguée des troubles des métabolismes glucidique et lipidique. Défini par Reaven, longtemps après les premiers travaux français de Vague, il comprenait initialement insulino-résistance, dyslipidémie et hypertension artérielle. On sait en fait que l'obésité centrale est au cœur de ce syndrome et serait l'intermédiaire dans la relation entre insuline et hypertension: en fait il associe obésité, dyslipidémie, hypertension, insulino-résistance.

## **B. Complications cardio-vasculaires:**

Différentes études ont montré que le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire augmente avec la corpulence chez l'adulte aussi bien chez l'homme que chez la femme.

### ***a. Insuffisance coronaire***

La prévalence de l'angor, de la mort subite et, de façon moins nette, de l'infarctus du myocarde est accrue chez les obèses dans des proportions variables selon l'âge, le sexe, la répartition du tissu adipeux.

Les surpoids modestes sont associés à un risque accru de mortalité coronarienne dans la majorité des études (Buld Study, American Cancer society, Manitoba Study) surtout chez l'homme jeune [55]. Dans l'étude prospective parisienne il a aussi été montré que la disposition tronculaire de l'adiposité (jugée par la mesure de treize plis cutanés) est plus étroitement associée au risque de complication coronarienne que la corpulence. [56,57]

### ***b. Insuffisance cardiaque***

Chez le sujet obèse, l'augmentation de la masse grasse impose une augmentation du débit cardiaque et une expansion du secteur extravasculaire pour répondre à une demande métabolique accrue. En effet, le tissu adipeux est un tissu métaboliquement actif (d'un débit sanguin d'environ 2 à 3 ml/min pour 100g de tissu). L'augmentation de la masse active (masse musculaire + masse viscérale) nécessite une augmentation des volumes intravasculaires. [58]

Les études nécropsiques réalisées par Alexander chez les sujets massivement obèses (ne présentant ni HTA, ni insuffisance myocardique) a montré que le poids du cœur était largement supérieur à ceux prévisibles pour un sujet normo pondéral (poids s'échelonnant entre 400 et 1100g pour une normale entre 250 et 300g).

Chez tous ces patients l'augmentation de la paroi musculaire était plus importante au niveau du ventricule gauche.

Au total, deux mécanismes peuvent jouer un rôle dans la pathogénie de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients atteints d'une obésité sévère. Dans un premier cas, là où la fonction systolique est préservée, la congestion vasculaire est secondaire à l'hypervolémie surajoutée à l'effet de la décroissance de la compliance diastolique créée par l'hypertrophie ventriculaire.

Dans un deuxième cas, là où la fonction systolique est altérée, l'IC congestive est due à l'inadaptation du muscle cardiaque.

Une ICD secondaire à l'HTAP peut apparaître dans l'obésité. Elle se rencontre en cas de troubles respiratoires liés à la surcharge pondérale et/ou d'un syndrome d'apnée du sommeil. [59]

La fonction cardiaque décompense souvent de façon brutale lors d'une prise de poids.

### *c. Hypertension artérielle*

La pression artérielle varie principalement en fonction de l'âge et du poids. Les sujets hypertendus sont souvent obèses. Aux Etats-Unis, 44% des sujets hypertendus, suivis dans l'«Hypertension Detection And Follow up Program», présentent un excès de poids. Il semble que chaque prise de poids de 10 kg soit responsable d'une augmentation de la pression systolique de l'ordre de 3 mmHg. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'HTA et associés à l'obésité sont multiples. Certaines données plaident en faveur d'une sensibilité particulière de certains sujets obèses aux apports sodés. L'hyperinsulinisme pourrait jouer un rôle. On sait qu'il existe une relation entre l'hypertension, l'hyperinsulinisme et l'insulino-résistance chez les sujets de poids normal. L'insuline favorise la réabsorption rénale du sodium indépendamment de la filtration glomérulaire et de l'aldostérone. Enfin, certaines données expérimentales indiquent que l'hyperinsulinisme est un facteur de stimulation du système nerveux sympathique [60]. Enfin, il a été noté que certains obèses présenteraient des activités rénine plasmatique inappropriées par rapport aux apports sodés [60].

#### ***d. Accidents vasculaires cérébraux***

La prévalence des thromboses cérébrales est augmentée chez les sujets obèses, indépendamment du niveau de pression artérielle. Les hémorragies méningées, à pression identique, ne sont pas plus fréquentes chez l'obèse. Indépendamment du surpoids, l'adiposité abdominale prédispose aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) dont la fréquence double chez les sujets qui ont un rapport taille/hanche le plus élevé d'après l'étude de Göteborg. L'effet de l'adiposité abdominale s'ajoute à celui de l'HTA.

#### ***e. Maladies vasculaires périphériques***

L'incidence de l'artérite des membres inférieurs n'est pas augmentée chez les sujets obèses. Par contre, les problèmes veineux sont plus fréquents. Un tiers des obèses gynoïdes ont des varices, cette fréquence augmente avec l'âge et le poids [61].

### **C. Complications respiratoires: [59]**

Les conséquences de l'excès de poids sur la fonction respiratoire peuvent être redoutables, et sont souvent sousestimées chez des patients pour lesquels l'essoufflement paraît un symptôme banal en raison de l'excès de poids.

#### ***a. Modifications ventilatoires***

Sur le plan de la mécanique ventilatoire ce qui caractérise les sujets obèses est une diminution de la compliance respiratoire totale, plus marquée en décubitus qu'en position assise.

### ***b. Hématose***

La consommation d'oxygène et la production de CO<sub>2</sub> sont plus élevées chez l'obèse que chez le sujet normal. La ventilation de repos est augmentée chez l'obèse pour maintenir une PaO<sub>2</sub> normale.

### ***c. Syndrome d'apnée du sommeil (SAS)***

Le SAS se définit par la survenue d'arrêt du flux aérien nasobuccal durant 10 secondes plus de 5 fois par heure. Le symptôme clinique majeur est l'hypersomnie diurne, en particulier post-prandiale, lorsque le sujet est assis ou inactif. Les apnées obstructives résultent d'une occlusion des voies aériennes (infiltration graisseuse de la luette, du pharynx, de l'hypopharynx), alors que le diaphragme se contracte. Les apnées centrales, rares, sont dues à une absence de contraction des muscles respiratoires.

### ***d. Syndrome de PICKWICK***

Le syndrome de PICKWICK est caractérisé par la survenue au cours d'une très forte obésité, le plus souvent supérieure à 100 kg, de somnolence, de myoclonies parfois, d'une dyspnée d'effort d'abord intermittente puis permanente entrecoupée de pauses respiratoires avec cyanose. Les signes de CPC, plus ou moins sévères complètent le tableau clinique.

Sur le plan paraclinique, on note une polyglobulie, une diminution de la capacité vitale par diminution du volume respiratoire, diminution de la ventilation du CO<sub>2</sub>. L'ensemble de ces modifications diminue en sens inverse du poids.

## **D. Complications ostéo-articulaires :**

### ***a. Arthrose***

La corrélation entre obésité et gonarthrose est franche. Près d'une femme obèse sur deux présente des signes de gonarthrose après 50 ans. Chez l'homme, l'obésité paraît associée à l'arthrose fémoro-tibiale interne. [62]

Il n'est pas démontré que la surcharge pondérale ait une responsabilité importante dans le développement de l'arthrose de la hanche. En revanche, le rôle aggravant de l'excès de poids sur la symptomatologie de l'arthrose constituée est une évidence clinique.

Toutefois, il faut citer le problème de la coxarthrose destructrice rapide idiopathique qui paraît nettement lié à l'excès pondéral [63].

### ***b. Ostéoporose - ostéomalacie***

L'obésité, en favorisant un état d'hyperoestrogénie chronique par conversion intraadipocytaire des androgènes, est un facteur protecteur de l'ostéoporose.

En dehors de toute chirurgie digestive, une ostéomalacie asymptomatique pourrait se développer chez les obèses, à mettre en relation avec un déficit en vitamine D dont l'origine reste difficile à cerner. [27]

### ***c. Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale***

Le rôle de l'obésité par elle-même est difficile à affirmer en raison de l'association fréquente à l'hypertriglycémie, au diabète et à l'alcoolisme.

## **E. Complications hépatobiliaires:**

### ***a. Stéatose hépatique***

Il est classique et justifié de considérer que cette anomalie est bénigne. Néanmoins dans de rares cas, des lésions d'inflammation et de fibrose peuvent se développer [56,64].

La symptomatologie fonctionnelle, rare, se réduit en une pesanteur de l'hypochondre droit. C'est le plus souvent à l'occasion d'un examen échographique prescrit pour d'autres raisons que l'hépatomégalie stéatosique est découverte.

La discussion est ouverte sur le rôle de l'obésité elle-même et sur celui de facteurs nutritionnels (alcoolisme, déséquilibres alimentaires) ou autre. Ceci rejoint le problème particulier des stéatoses non alcooliques. Si l'obésité elle-même est clairement associée à la stéatose hépatique qui peut être considérée comme une des expressions viscérales de l'augmentation de la masse grasse, son rôle dans le déclenchement des lésions inflammatoires ou fibreuses reste imprécis. Chez les sujets obèses, la sévérité des lésions hépatiques ne dépend pas de l'excès de poids mais de facteurs hépatotoxiques (en particulier, l'alcoolisme et les médicaments) ainsi que de troubles métaboliques (diabète, déficit protéique)[65]. Le diabète indépendamment de l'obésité peut être associé à une fibrose centrolobulaire [66].

Les carences d'apport en protéines peuvent entraîner des lésions inflammatoires.

### ***b. Lithiase biliaire***

L'obésité est un facteur favorisant la lithiase biliaire. Une étude récente (Nurse Health Study) portant sur près de 90000 Femmes âgées de 34 à 59 ans et suivies pendant 4 ans indique que le risque relatif de lithiase biliaire est de 6 chez les femmes présentant un IMC supérieur à 32 par rapport à celui des femmes ayant un IMC à 20. Il existe une relation quasi linéaire entre le poids relatif et le risque de lithiase biliaire.

### **F. Obésité et cancer:**

La relation entre cancer et corpulence a été étudiée dans de nombreuses études. Le cancer du côlon paraît plus fréquent chez les sujets obèses [67]. Chez l'homme, le cancer du rectum et de la prostate sont plus fréquents en cas d'obésité. Chez la femme, l'obésité est associée à une fréquence accrue du cancer du sein, de l'utérus, des ovaires et des voies biliaires [67] ; ceci justifie une surveillance et des examens de dépistage vigilants sur un tel terrain.

### **G. Complications rénales:**

Peu d'attention a été portée aux conséquences néphrologiques des excès de poids: lorsqu'une anomalie rénale est dépistée chez un sujet obèse, elle est le plus souvent mise sur le compte d'une pathologie associée à l'excès de poids: diabète, hypertension, insuffisance cardiaque. Certains arguments expérimentaux et cliniques suggèrent que l'obésité massive peut être associée à des manifestations néphrologiques (protéinurie, syndrome néphrotique) associées en particulier à des hyalinoses segmentaires et focales.

## **H. Risques opératoires**

L'insuffisance cardio-respiratoire, les varices, les infections cutanées, les difficultés de mobilisation contribuent à augmenter le risque opératoire et anesthésique chez les sujets obèses. L'adiposité elle-même complique certains diagnostics et le geste chirurgical. A ces facteurs peuvent s'ajouter les complications métaboliques de l'obésité, en particulier le diabète. L'obésité n'est guère appréciée des anesthésistes et des chirurgiens.

### **I. Obésité et grossesse:**

Les premières publications sur la grossesse des femmes obèses avaient mis en évidence que des risques d'hypertension gravidique, de pré-éclampsie (HTA, albuminurie, œdème) sont significativement accrus chez la femme obèse. Il est difficile d'isoler le rôle spécifique de l'obésité car les femmes ayant une obésité importante sont souvent plus âgées, multipares, intolérantes au glucose et hypertendues.

Les poids de naissance des enfants nés de mère obèse sont plus lourds que ceux nés de mère de poids normal. On sait que la macrosomie est associée à des risques aussi bien pour la mère que pour l'enfant.

### **J. Hypertension intracrânienne bénigne et obésité:**

Parfois citée parmi les complications de l'obésité, l'hypertension intracrânienne (HTIC) bénigne est attribuée à une expansion du volume du liquide céphalorachidien (LCR) et se manifeste par des céphalées et éventuellement des troubles des règles, chez des personnes jeunes présentant une obésité morbide.

**TABLEAU V : Principales complications associées à l'obésité et à la prise de poids [1,17]**

- Maladies métaboliques
  - Insulinorésistance
  - Diabète de type 2
  - Dyslipidémies
  - Hyper uricémie et goutte
- Maladies cardiovasculaires
  - Coronaropathies
  - Hypertension artérielle
  - Accidents vasculaires cérébraux
  - Insuffisance cardiaque
- Lithiase biliaire
- Syndrome des apnées du sommeil et complications respiratoires
- Cancers
- Arthrose
- Dysménorrhée et hirsutisme
- Altération de la qualité de vie, troubles psychologiques, difficultés Socioprofessionnelles, handicap
- Troubles du comportement alimentaire (parfois aggravé par le régime hypocalorique)
- Grossesse pathologique: toxémie, diabète gestationnel, accouchement prématuré
- Divers: risque anesthésique, complication postopératoire, risque de chute

## **V. THÉRAPEUTIQUE**

Le traitement de l'obésité est réputé difficile et ses résultats à moyen terme sont habituellement considérés comme décevants [1,72]. Les choix thérapeutiques sont influencés par une série de paramètres qu'il convient d'analyser avant toute décision.

### **1. GRANDS PRINCIPES:**

#### **A. Objectifs du traitement:**

La prise en charge de l'obésité comporte, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1], quatre objectifs d'importance décroissante: la prévention de la prise de poids, la stabilisation pondérale, le traitement des comorbidités et enfin la perte de poids. Il est donc primordial de ne pas se focaliser uniquement sur le nombre de kilos à perdre.

L'objectif pondéral de 5 à 15% par rapport au poids initial ou au poids maximal, est à la fois réaliste et suffisant [1,72,74,75]. Toutefois, une réduction pondérale plus importante peut être souhaitable en cas d'obésité massive lorsque la gravité des comorbidités l'impose.

La prise en charge des comorbidités est un des objectifs prioritaires. Le contrôle d'un diabète, de la pression artérielle et des autres facteurs de risque vasculaire, le soulagement des douleurs arthrosiques, le traitement du syndrome des apnées du sommeil ne doivent pas être négligés au profit de la seule réduction pondérale, qui n'est pas toujours suffisante en elle-même.

Néanmoins la perte de 10 kg est déjà très efficace.

**TABLEAU VI : Bénéfice théorique d'une perte de poids de 10 kg [17]**

| <b>Paramètres</b>           | <b>Evaluation de l'effet</b>  |
|-----------------------------|---|
| <b>Mortalité</b>            | ↓ de plus de 20% de la mortalité totale<br>↓ de plus de 30% de la mortalité liée au diabète     |
| <b>Pression artérielle</b>  | ↓10 mmHg de la pression artérielle systolique<br>↓20 mmHg de la pression artérielle diastolique |
| <b>Diabète de type 2</b>    | ↓50% de la glycémie à jeun  |
| <b>Lipides plasmatiques</b> | ↓de 15% du LDL-Cholestérol<br>↓de 30% des triglycérides<br>↑de 8% du HDL-Cholestérol            |

**B. Gestion des différentes phases thérapeutiques :**

Les deux phases du traitement obéissent à des logiques différentes

***a. La phase de réduction pondérale :***

Le principe est connu, obtenir un bilan énergétique négatif en diminuant les apports alimentaires et (ou) en augmentant les dépenses énergétiques. Elle doit être clairement limitée dans le temps, car il est impossible de suivre éternellement un régime restrictif. Une perte de poids de 5 à 10% peut être envisagée en 6 mois [72,73,75] soit au début 0,5 à 1 kg par semaine, c'est-à-dire 1 à 4 kilos par mois. Un kilo de tissu adipeux représentant environ 7880 kcal. , il faut donc créer un déficit de 500 kcals. /jour pour diminuer le poids de 2 kg par mois.

***b. La phase de stabilisation pondérale :***

Cette phase est totalement différente [68,72]. Le bilan énergétique est alors, par définition, équilibré (entrées = sorties).

## 2. EVALUATION INITIALE:

### A. Bilan de l'obésité:

L'excès pondéral est évalué par l'indice de masse corporelle (IMC), bien corrélé à la masse grasse, ne prend pas en compte l'importance de la musculature ou la présence d'œdème.

Le tour de taille est l'indice le plus simple pour évaluer le caractère central ou androïde de l'obésité, qui est associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire, de diabète de type 2 et de certains cancers [1,71,76].

**TABLEAU VII : Répartition du tissu adipeux et risque de comorbidités**

| <b>Seuils de tour de<br/>taille cm</b> | <b>IOTF</b> | <b>France</b> | <b>IDF</b> |
|--|-------------|---------------|------------|
| <b>Hommes</b>                          | 102         | 100           | 90         |
| <b>Femmes</b>                          | 88          | 90            | 80         |

Un tour de taille supérieure au seuil indique un risque élevé (maladies cardio-vasculaires, diabète de type 2, dyslipidémies, certains cancers) Réf. [1,71,76]

IOTF: International Obesity Task Force

IDF : International Diabetes Federation [76] sujets caucasiens.

Le bilan biologique de départ est volontairement limité à quelques dosages: cholestérol, triglycérides, cholestérol-HDL, cholestérol-LDL, glycémie à jeun, uricémie, bilan hépatique et TSH [71,72]. La recherche de causes rares d'obésité ne fait pas partie du bilan usuel, sauf éléments cliniques particuliers.

La recherche de comorbidités fréquentes ou graves est fondamentale: diabète de type 2, dyslipidémies, hypertension artérielle, maladies coronaires, insuffisance cardiaque, le syndrome des apnées du sommeil. [72].

## **B. Histoire pondérale:**

Reconstituer la prise de poids et les circonstances de la prise pondérale (grossesse, événement de la vie, stress, arrêt de l'activité physique et du tabagisme, prises médicamenteuses ...) est incontournable [1,68,73,75].

Le clinicien peut alors déterminer l'âge de début de l'obésité et son ancienneté. Ce facteur « durée » est un élément majeur dans la physiopathologie de certaines complications. Il faut environ 20 ans pour qu'apparaisse un diabète de type 2 ou une maladie coronaire chez les patients prédisposés.

Les antécédents familiaux d'obésité et la précocité de la maladie sont des éléments de présomption en faveur d'une cause ou, en tout cas, d'une prédisposition biologique, génétique ou non.

## **C. Bilan énergétique : "évaluation des entrées et sorties"**

Le but est de comprendre comment le sujet ajuste son bilan énergétique [1,68,72,74]. Si la prise de poids a été importante et rapide, la responsabilité d'une hyperphagie mal contrôlée, quel qu'en soient les déterminants, est probable. Si au contraire, elle a été lente et progressive, il faut plutôt rechercher un déséquilibre alimentaire discret ou une sédentarité excessive.

L'analyse fine du comportement alimentaire et des apports énergétiques est par nature délicate [77,78] elle est au mieux réalisée par un diététicien. Le décompte calorique dans l'alimentation a peu d'intérêt en soi car il est entaché de nombreuses erreurs. Dans bon nombre de cas l'évaluation des habitudes alimentaires (choix des aliments, quantités consommées, procédés de cuisson et d'assaisonnement, densité calorique, prises alimentaires en dehors des repas, troubles du comportement alimentaire, etc.) suffit et ne pose pas réellement de

difficultés majeures. La dépense énergétique des 24 heures (DE 24h) peut être calculée en tenant compte, d'une part de la dépense de repos (DER), et d'autre part du niveau habituel d'activité physique (NAP), selon l'équation suivante:  $DE\ 24h = DER \times NAP$ .

Le niveau d'activité physique (NAP) est choisi en fonction de l'activité physique pendant la vie professionnelle, les loisirs et surtout la vie quotidienne. Le but est d'abord de repérer les comportements sédentaires associés à certaines activités (télévision, ordinateur, Internet, téléphone, trajet en voiture ...).

### **3. MOYENS THÉRAPEUTIQUES:**

L'objectif est que la personne obèse, à travers des modifications durables de ses habitudes, parvienne à retrouver un équilibre nutritionnel et une meilleure santé psychologique et somatique.

#### **A. Traitement diététique:**

Le choix tactique des différents régimes se fait en 2 étapes;

##### ***a. La restriction énergétique:***

On distingue 3 types de régimes en fonction du déficit calorique et de la durée. [68,72]

- Les régimes peu restrictifs personnalisés: ont la préférence dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques. Ils sont prescrits pour quelques mois (3 à 6 mois).
- Les régimes à bas niveau calorique (low calorie diet, LCD) (800 à 1500 kcal / jour) imposent une diminution considérable (de 30 à 50%) des apports énergétiques par rapport aux besoins du sujet. Leur durée ne doit pas dépasser quelques semaines.

- Les régimes à très basse valeur calorique (very low calorie diet, VLCD) (inférieur ou égal à 800 kcals. / jour) soulèvent actuellement plus de questions sur leurs indications que sur leur tolérance clinique. Très efficaces, ils font perdre 4 à 8 kg par mois, mais le risque de rechute est très élevé. Les recommandations françaises précisent que ces régimes doivent être utilisés sous contrôle médical strict, pour des périodes ne dépassant pas 4 semaines

***b. Stratégies diététiques :***

- **Conseils nutritionnels:** Voici quelques conseils de bon sens pour diminuer les apports énergétiques [72,78]:

- limiter la consommation des aliments à forte densité énergétique, riches en lipides ou en sucres simples et les boissons sucrées ou alcoolisées
- choisir des aliments à faible densité énergétique (fruits, légumes, boire de l'eau)
- contrôler la taille des portions
- diversifier les choix alimentaires
- structurer les prises alimentaires en repas et en collation en fonction des nécessités et modes de vie du sujet (en général, 3 repas principaux et une collation éventuelle).

- **Régime dit équilibré, modérément hypocalorique:** le principe est de proposer une alimentation équilibrée en glucides, lipides et protéines (G-L-P : 50-35-15% des Apports Énergétiques Totaux : AET) mais réduite de 15 à 30% par rapport aux besoins calculés du sujet. [1,72,73,75]

- **Régime hypolipidique:** le régime pauvre en graisse (low fat diet) consiste à limiter la consommation de tous les aliments gras et de remplacer une partie des calories manquantes par des aliments riches en glucides ou en protéines (G-L-P: 55-30-15 à 70-15-15% des AET). Mais attention, réduire les lipides sans réduire les calories n'est pas efficace.

- **Régime hyperprotidique:** les aliments riche en protéines sont favorisés au dépend de l'apport en glucides et/ou en lipides (G-L-P : 45-30-25 à 40-30-30% des AET).

- **Régime hypoglucidique:** la consigne est simple et facile à suivre, éviter de consommer des aliments riches en glucides (pain, féculents, légumineuses).

### **B. Activité physique :**

Le principal intérêt de l'activité physique est de limiter la reprise de poids après amaigrissement [1,73]. En effet, la dépense énergétique de la plupart des activités sportives ou récréatives est faible. Il est donc illusoire d'en faire la seule mesure thérapeutique

De multiples effets bénéfiques de l'activité physique ont été décrits, qu'ils soient physiologiques ou psychologiques. L'intérêt de l'activité physique est donc immense pour la prévention de certaines maladies liées à l'obésité, comme le diabète, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et probablement certains types de cancers.

L'objectif principal est d'atteindre un niveau approprié d'activité physique dans la vie de tous les jours. Le message est simple: repérer les comportements sédentaires et essayer de rendre le mode de vie de plus en plus « actif ». En effet, la lutte contre la sédentarité semble plus efficace que la seule promotion du sport,

imprudente parfois et inefficace souvent, chez le sujet obèse dont la capacité physique est limitée.

La pratique de l'activité physique peut être discontinuée au cours de la journée. Il est ainsi recommandé d'accumuler au moins 30 minutes d'activités non sédentaires chaque jour de la semaine.

### **C. Traitement médicamenteux:**

Deux médicaments, de 2 classes différentes sont actuellement prescrits dans la plupart des pays, car agréés pour une utilisation de longue durée [74,80]. D'autres comme le rimonabant, sont en cours de développement.

**L'orlistat** ou tétrahydrolipstatine (Xénical) est un inhibiteur puissant des lipases gastriques et pancréatiques, qui diminue par conséquent l'hydrolyse des triglycérides alimentaires [80]. L'absorption des lipides baisse de 30% et une stéatorrhée de 20 à 30 g /jour apparaît. L'orlistat est peu absorbé par la muqueuse intestinale, il n'a donc pas d'effet systémique.

La dose optimale est de 120 mg 3 fois par jour. La gélule peut être prise avant ou pendant le repas jusqu'à 2 heures après. Il est recommandé de suivre un régime hypocalorique et hypolipidique, pour assurer un déficit énergétique suffisant et pour augmenter l'observance.

**La subitramine** (Subitral) est un anorexigène, dérivé de la  $\beta$ -phényléthylamine [80]. Elle a une double action noradrénergique et sérotoninergique, en diminuant au niveau des terminaisons nerveuses la «recapture» de la sérotonine et de la noradrénaline et, dans une moindre mesure, celle de la dopamine, sans affecter la libération de ces neurotransmetteurs. Une petite augmentation de la thermogénèse a également été décrite.

Le médicament peut être donné en une prise. L'effet est dose dépendante de 5 à 30 mg/jour. La dose de départ est de 10 mg/jour.

La subitramine est contre indiquée en cas d'hypertension artérielle mal contrôlée, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance coronaire avérée, et donc les sujets à haut risque vasculaire.

**Le rimonabant**, actuellement en phase 3 de son développement, est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, les bloqueurs des récepteurs des annabinoïdes de type CBI [79].

#### **D. Traitement chirurgical:**

A ce jour, la chirurgie de l'obésité représente la solution thérapeutique la plus efficace en terme de perte de poids sur le long terme: 14 à 25% de perte de poids selon les procédures [83,84]. De plus, toute diminution de poids présente l'intérêt d'améliorer les comorbidités associées à l'obésité : guérison du diabète dans 50-82% des cas, de l'apnée du sommeil dans 93% des cas et de l'HTA dans 50-66% des cas [85à87] conduisant ainsi à un réel bénéfice en terme d'allongement de la durée de vie. La chirurgie bariatrique permet aussi de diminuer de 60% l'incidence des cancers reliés à l'obésité [88].

La chirurgie bariatrique est soumise à des indications précises : des critères d'éligibilité ont été définis en fonction de l'âge des patients, de leur IMC et des comorbidités dont ils sont atteints : seuls les patients ayant un IMC  $\geq 40\text{kg/m}^2$  ou un IMC  $\geq 35\text{kg/m}^2$  et au moins une comorbidité, et pour lesquels les autres mesures de perte de poids ont échoué peuvent être opérés.

La chirurgie bariatrique, quelque soit la procédure appliquée, s'accompagne de complications dans 10% des cas en moyenne et conduit à la mort dans 1% des cas [89]. Il est donc recommandé aux patients de se soumettre à un suivi médical régulier après l'opération.

Dans la chirurgie de l'obésité, deux approches opératoires sont utilisées. Les procédures malabsorbatives qui induisent une diminution de l'absorption des aliments par le tractus digestif, et les techniques restrictives qui réduisent le volume de l'estomac afin de limiter les apports alimentaires (restriction gastrique).

Les techniques mixtes telles que le bypass gastrique Roux-en-Y associent une diminution du volume de l'estomac et un court-circuit d'une partie de l'intestin [90].

Les principales techniques utilisées sont présentées en table 1 [89à92]. Le choix de la technique repose sur des critères d'ordres médicaux et chirurgicaux (sévérité de l'obésité, morphologie du patient, antécédents de chirurgie abdominale). Cependant en Europe, les anneaux gastriques sont souvent posés en première intention en raison de la simplicité du geste chirurgical et de la réversibilité de la procédure.

La chirurgie bariatrique reste un nouveau traitement pour l'obésité morbide dans une population pédiatrique, mais la pertinence d'appliquer une procédure chirurgicale invasive chez l'enfant ou l'adolescent est encore débattue [93].

Une étude récente (2010) [94] a reporté le premier cas de gastrectomie laparoscopique réalisée avec succès chez un enfant de 6 ans souffrant d'obésité morbide. Les données sont insuffisantes pour permettre une évaluation précise des risques à long terme chez les jeunes patients.

Il existe aussi une chirurgie esthétique de l'obésité : la lipectomie. Cette opération consiste à enlever l'excès de tissu adipeux sous-cutané. La lipectomie permet également de faciliter l'hémodialyse chez les patients obèses atteints d'insuffisance rénale [95].


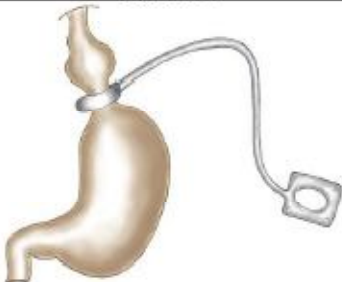
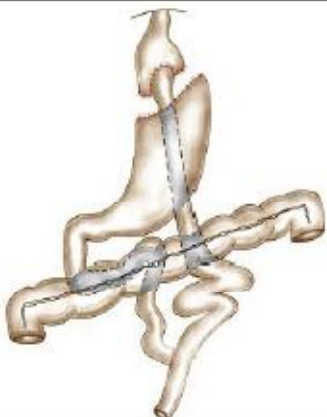
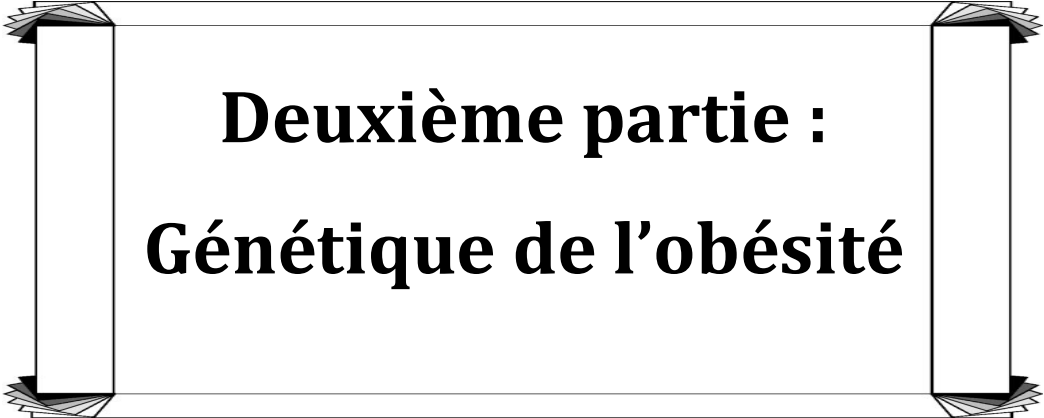
| Type de chirurgie | Gastroplastie verticale calibrée  | Cerclage gastrique par anneau ajustable   | Bypass gastrique   |
|-------------------|---|---|--|
| Illustration      |    |                         |   |
| Principe          | Restriction du volume gastrique   |   | Restriction du volume gastrique et malabsorption intestinale   |
| Description       | Une petite poche gastrique orientée verticalement avec un passage étroit est créée. Le tout est fixé par un anneau pour ralentir la vidange de l'estomac. | Un anneau en silicone est placé autour de la partie supérieure de l'estomac, formant une poche gastrique. | Une petite poche gastrique est créée par agrafage. Sur cette poche est suturée une portion de l'intestin grêle de telle sorte qu'environ 1m d'intestin soit court-circuitée et ne reçoive plus d'aliments. |

Table 1 : Principales techniques de chirurgie de l'obésité (d'après Fisher & Schauer 2002 et Livingston 2002)



**Deuxième partie :**  
**Génétique de l'obésité**

## **I- LES ORIGINES EVOLUTIVES DE L'OBESITE**

La théorie du gène « économe » (Thrifty Gene hypothesis) a été exposée par Neel en 1962, proposant l'évolution de notre génome pour favoriser la collecte de nourriture et l'accumulation de graisse afin de prévenir les périodes de famines[96]. A notre époque où la nourriture abonde, cette évolution serait devenue désavantageuse conduisant au développement d'une obésité par anticipation d'une famine qui ne se produit pas. La théorie de Neel ne permet cependant pas d'expliquer pourquoi, même dans des conditions «obèsogéniques», une large fraction de la population reste mince. Si les allèles « gaspilleurs » avaient été contre-sélectionnés efficacement chez les êtres humains au cours de l'évolution, les populations dans leur ensemble, et non une fraction seulement, seraient touchées par l'obésité. Pour expliquer ce phénomène, Speakman a proposé que jusqu'à la maîtrise du feu et l'organisation des populations humaines en sociétés organisées, l'obésité apportait un désavantage sélectif en terme de survie face aux prédateurs, contrebalançant les avantages du stockage adipeux en périodes de famine [97].

## II- FACTEURS EPIGENETIQUES

Une partie non négligeable de l'obésité pourrait être expliquée par des mécanismes épigénétiques. Le terme épigénétique se réfère à des mécanismes moléculaires (tels que la méthylation de l'ADN et la modification des histones) qui affectent l'expression des gènes sans modifier la séquence d'ADN primaire. Les adaptations épigénétiques sont héréditaires et se transmettent aux générations suivantes. [98]

De récentes études sur les jumeaux monozygotes ont montré qu'à la naissance, les jumeaux sont épigénétiquement identiques dans la plupart des cas, mais avec l'âge, les différences épigénétiques s'accumulent [99,100]. Le phénotype d'un individu est le résultat d'interactions complexes entre le génome, l'épigénome et l'environnement ancestral passé et actuel, conduisant à un remodelage perpétuel de l'épigénome. Ces interactions influent sur le phénotype mature et déterminent la sensibilité à des facteurs environnementaux ultérieurs, ainsi que le risque de devenir obèse.

Il existe peu d'études faisant le lien entre l'épigénétique et l'obésité chez l'homme, mais de nombreux travaux, réalisés notamment sur les modèles animaux, ont montré la contribution des mécanismes épigénétiques dans le risque d'obésité. Une étude récente chez le rat [101] a démontré qu'une suralimentation précoce pouvait affecter la régulation épigénétique du promoteur du gène proopiomélanocortine POMC, gène clé exprimé dans l'hypothalamus et impliqué dans une forme monogénique d'obésité à début précoce. Dans cette même étude, une relation a été trouvée entre les niveaux de méthylation du promoteur de POMC et certains paramètres métaboliques tels que les niveaux de glucose dans le sang [101]. Une autre étude a montré qu'un régime alimentaire riche en

graisses modifiait le profil de méthylation du promoteur de la leptine et les taux circulants de leptine chez le rat [102]. La leptine est une hormone clé dans le contrôle du poids et la déficience congénitale en leptine induit une forme sévère d'obésité monogénique chez l'homme. De façon intéressante, l'administration de leptine néonatale chez le rat module le statut épigénétique à l'âge adulte selon l'état nutritionnel du fœtus in utero [103].

La nutrition est un signal environnemental externe directement lié à l'obésité, et peut induire des altérations épigénétiques qui affectent l'expression des gènes spécifiques impliqués dans la régulation du métabolisme énergétique. La composition des aliments peut également influencer la méthylation de l'ADN car des molécules de petites tailles (tels que l'acide folique, vitamine B12, la méthionine et la choline) peuvent inverser l'activation ou l'inactivation épigénétique des gènes [104,105]. Les expositions périnatales spécifiques telles qu'une suralimentation maternelle, le diabète ou une sous-alimentation, prédisposent la progéniture à un risque accru d'obésité. Il a été montré que ces expositions périnatales génèrent des changements épigénétiques chez les descendants conduisant à un risque accru d'obésité chez ces individus. [106]

Les différences dans le profil épigénétique peuvent également prédire la réponse de perte de poids à la restriction calorique chez les patients obèses. Trente cinq loci ont été trouvés différenciellement méthylés dans le tissu adipeux sous-cutané d'individus répondants différemment au régime avant la perte de poids. [107]

### **III- HERITABILITE DE L'OBESITE**

Si la plupart des études concluent qu'il existe des ressemblances familiales pour l'obésité ou le surplus pondéral, il n'existe pas de consensus quant à la contribution relative de l'hérédité et de l'environnement familial au sein de ces ressemblances familiales. Par exemple, des valeurs d'héritabilité variant de 0 à 90% ont été publiées pour l'IMC, 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. [207]

#### **A- ETUDES DE JUMEAUX**

Les études basées sur la comparaison de jumeaux fraternels dizygotes (DZ) et de jumeaux identiques monozygotes (MZ) permettent d'estimer la contribution des facteurs génétiques puisque les jumeaux MZ partagent 100% de leurs gènes en commun alors que les jumeaux DZ en partagent 50%. Les études basées sur la comparaison des jumeaux MZ et DZ parviennent à des niveaux d'héritabilité de l'ordre de 50 à 80% pour l'IMC.

La comparaison de jumeaux MZ élevés séparément depuis la naissance, et de jumeaux MZ ayant grandi ensemble représente une approche intéressante pour établir le rôle de l'hérédité. Les corrélations pour les jumeaux MZ élevés séparément fournissent une estimation directe de l'effet génétique si on assume que les membres de la même paire n'ont pas été éduqués dans un environnement semblable, que les jumeaux ne se sont pas comportés de la même façon, bien qu'ils aient été séparés, et qu'il n'y a pas eu d'influence à long terme de facteurs intra-utérins sur la variation de l'IMC.

Trois études basées sur des jumeaux MZ élevés séparément ont montré que les corrélations obtenues avec ces derniers sont généralement similaires à celles obtenues avec des jumeaux élevés ensemble [205,210,213]. Selon ces études, l'héritabilité de l'IMC serait de l'ordre de 40 à 70%. Une autre étude basée sur 53 paires de jumeaux MZ élevés séparément et qui combinait les résultats de deux autres études concluait que l'héritabilité de l'IMC atteignait 67%. [196]

La comparaison de jumeaux identiques discordants pour l'obésité est également une approche permettant d'évaluer la contribution des facteurs non génétiques dans la détermination d'un trait tout en contrôlant la contribution des facteurs génétiques.

Une étude basée sur 23 paires de jumeaux MZ discordants par au moins 3kg/m<sup>2</sup> dans leur IMC, a démontré que les habitudes alimentaires pouvaient contribuer à expliquer le gain de poids et l'obésité [201].

## **B- ETUDES D'ADOPTION :**

Les études d'adoption dans lesquelles les enfants sont séparés de leurs parents biologiques peu après leur naissance et placés dans une famille d'adoption constituent une autre approche permettant de quantifier les contributions relatives de l'hérédité et de l'environnement familial pour des maladies ou des traits complexes. Si l'adoption a eu lieu peu après la naissance et que l'on postule qu'il n'y a pas d'influence des facteurs intra-utérins et que la famille d'adoption n'est pas choisie en fonction des caractéristiques de la famille biologique, les ressemblances entre les enfants adoptés et les parents adoptifs sont alors le reflet de l'environnement familial alors que la ressemblance avec les parents biologiques (lorsque les données sont disponibles) sont le reflet des facteurs génétiques.

Dans le cas d'obésité, les résultats de six études portant sur des familles avec enfants adoptés, et pour lesquelles les valeurs de l'IMC étaient disponibles tant pour les familles biologiques que pour les familles d'adoption, ont révélé que l'environnement familial ne semblait pas contribuer de façon significative aux différences interindividuelles dans le poids corporel et l'obésité [207].

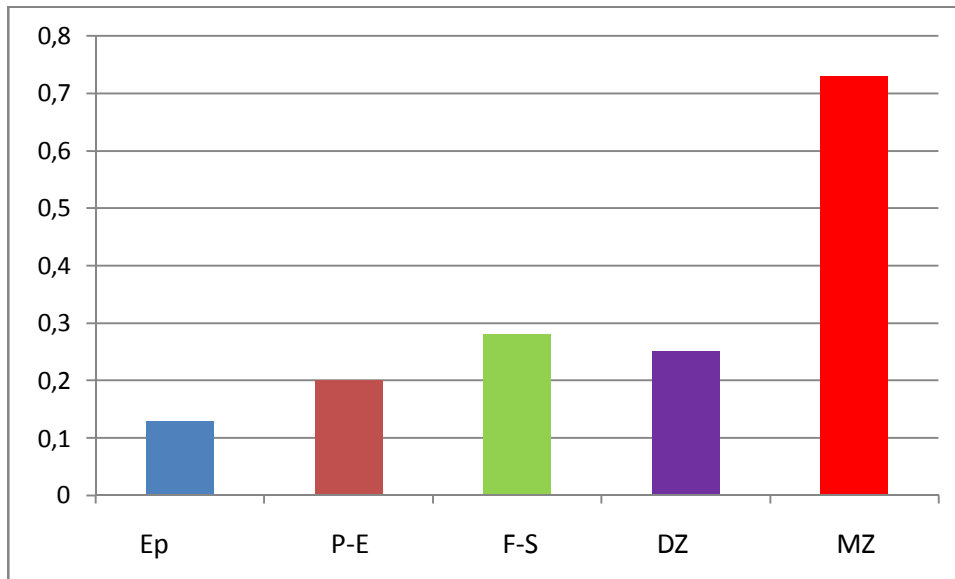
L'héritabilité de l'IMC basée sur les études d'adoption se situe autour de 30%, alors que la contribution de l'environnement non familial explique près de 50% des différences interindividuelles de l'IMC. [211]

### **C- ETUDES DE FAMILLES**

Plusieurs études de familles ont comparé la ressemblance entre les époux, les parents et les enfants, les frères et sœurs et quelques fois les jumeaux DZ et MZ, pour des phénotypes tels que le poids corporel, l'IMC, les plis sous-cutanés.

La figure 1 représente les corrélations familiales moyennes de quatre études de familles comportant un nombre total de près de 100.000 sujets [207], les corrélations entre les époux sont les plus faibles atteignant une valeur moyenne de 0,13 tandis que celles observées entre les jumeaux MZ sont les plus élevées et atteignant une valeur moyenne de 0,73.

Les corrélations parents/enfants (P-E) frères/sœurs (F-S) et jumeaux DZ varient entre 0,20 et 0,30.



**Figure 1 : Corrélations familiales pour l'IMC concernant 4 études familiales**

Lorsque l'héritabilité est calculée en prenant en considération plusieurs types d'apparementement par descendance et par adoption, celle-ci prend généralement des valeurs plus faibles. C'est le cas d'une étude réalisée chez près de 75000 personnes d'une population de Norvège et au sein de laquelle une héritabilité d'environ 40% a été rapportée pour l'IMC [207]. Ceci a été également le cas des études basées sur la cohorte QFS (Quebec Family Study) qui suggèrent un effet génétique d'environ 5% pour l'IMC et 25% pour la masse grasse. Au sein des familles de QFS, on a montré que la transmission dite culturelle (non génétique des parents aux enfants) peut atteindre jusqu'à 30% de la variance phénotypique [208]. Cette transmission culturelle est souvent confondue avec l'effet génétique et peut expliquer les niveaux élevés d'héritabilité observés dans certaines études.

L'ensemble des études sur des familles, des jumeaux et des cohortes d'enfants adoptés indique que l'héritabilité de la masse corporelle en fonction de la grandeur ou du contenu en graisse corporelle varie beaucoup selon le type d'étude. Lorsque le niveau d'héritabilité est obtenu en prenant en considération plusieurs types d'apparement par dépendance et par adoption, celui-ci se situe généralement entre 25 et 40% de la variation du phénotype ajusté pour l'âge et le sexe des sujets. Lorsque l'héritabilité est estimée à partir des études de jumeaux, des estimés de l'ordre de 50 à 80% sont obtenus alors que ces estimés varient de 10 à 30% lorsqu'ils sont obtenus à partir d'études d'adoption [207].

#### **IV- LES STRATEGIES D'APPROCHE GENETIQUE DE L'OBESITE :**

Compte tenu du rôle supposé de l'hérédité dans la détermination de la corpulence, la « génétique inverse » (qui part du gène pour en comprendre la fonction puis le rôle dans une pathologie donnée), est un moyen privilégié pour aborder la physiopathologie de l'obésité.

La localisation chromosomique des gènes de prédisposition se fait par la détermination des génotypes de séquences très polymorphes de l'ADN situées à proximité du locus supposé morbide. Ainsi sont réalisées, dans des familles dont le statut phénotypique a été déterminé avec précision, des analyses de liaison génétique à l'aide de polymorphismes génétiques situés près de gènes candidats potentiels (gènes codant des protéines susceptibles d'être impliquées dans la physiopathologie de l'obésité), ou couvrant de manière régulière l'ensemble du génome humain.

La collecte d'ADN et de données cliniques de familles et de cohortes de patients obèses bien définies en termes de phénotype est donc indispensable à la découverte des gènes de l'obésité. Ces « banques » d'ADN permettent ensuite l'étude de la prévalence des mutations découvertes par clonage positionnel (épidémiologie génétique).

Le principe des études de liaison génétique familiale est d'étudier, au sein de fratrie comportant au moins deux sujets obèses, la proportion d'allèles identiques partagés par les paires concordantes pour l'obésité et/ou de mettre en relation les polymorphismes génétiques avec les traits quantitatifs liés aux obésités dans les fratries.

Ces méthodes d'analyse de paires de germains sont dites non paramétriques, car elles ne nécessitent pas de connaître le mode de transmission de la maladie ni la pénétrance ou la prévalence des gènes associés, elles semblent mieux adaptées aux maladies multifactorielles que les méthodes paramétriques.

Dans le cas d'allèles très rares, ou, au contraire, très fréquents dans la population générale, il est aussi, possible de rechercher un excès de transmission d'un individu hétérozygote à un descendant atteint dans des familles d'obèses.

En dehors des études familiales, il est aussi possible de chercher une association entre la présence de variants de gènes candidats et la maladie dans les cohortes de patients obèses non apparentés bien caractérisés et des sujets indemnes (analyses d'associations).

Les approches familiales et les analyses de populations sont généralement combinées, particulièrement pour étudier des gènes candidats ou évaluer le rôle potentiel chez l'homme d'une région chromosomique homologue d'un modèle animal. Les études d'association permettent en effet de détecter des effets génétiques faibles et d'étudier les interactions entre plusieurs gènes et l'environnement. En revanche, elles sont très sensibles aux biais d'échantillonnage (erreurs de stratification de population) et différencient mal les gènes à effets majeurs des polygènes secondaires.

## **V- LE ROLE DES GENES DANS L'OBESITE**

Grâce à la découverte des gènes impliqués dans les formes monogéniques d'obésité animale, des progrès considérables ont été réalisés dans la connaissance de certains mécanismes impliqués dans la régulation du poids et des dépenses énergétiques.

Chez l'homme, on peut distinguer aux moins deux types de situations opposées dans le domaine de l'obésité, des situations rares d'obésités monogéniques où le risque de développer une obésité est important et à l'opposé des cas d'obésités polygéniques, à l'origine de la majorité des obésités communes.

Les obésités monogéniques des rongeurs étaient connues depuis de nombreuses années mais les gènes en question ont été identifiés et le plus célèbre d'entre eux est le gène ob contrôlant la synthèse de la protéine OB ou leptine.

Le tableau 8 récapitule les obésités monogéniques connues chez les rongeurs et dans l'espèce humaine.

### **A- LES OBESITES ANIMALES MONOGENIQUES**

Ces dernières années ont permis d'identifier chez l'animal et chez l'homme des formes mendéliennes d'obésités sévères. Dans ces situations toutefois rares, la mutation d'un seul gène dont le rôle est essentiel dans le contrôle du poids est suffisante pour conduire à une augmentation massive de la masse grasse. Le rôle de l'environnement est alors permissif : l'accès illimité à l'alimentation permet simplement l'expression de ce phénotype sévère.

Le clonage positionnel, qui cherche à localiser une région chromosomique liée à une maladie, puis à cloner le gène muté situé sur ce locus, a permis l'identification des gènes responsables de la plupart des obésités spontanées murines à transmission monogénique : obésités autosomiques récessives des souris ob/ob, fat/fat, tubby, db/db et de son homologue le rat fa/fa ; et l'obésité autosomique dominante de la souris yellow (Agouti) [200].

Ces études débouchent sur la caractérisation fonctionnelle des protéines normales et mutées produites par ces gènes, l'étude de leur mode d'action au niveau des tissus cibles et de leur régulation nutritionnelle et hormonale.

Des mécanismes de régulation de la prise alimentaire et des dépenses énergétiques jusqu'alors ignorés ont commencé à être élucidés. Le meilleur exemple concerne le gène ob et sa protéine, la leptine, ainsi que des neuropeptides cibles centraux sur lesquels la leptine exerce ses effets inhibiteurs ou stimulateurs.

Le gène ob, exprimé dans l'adipocyte informe l'hypothalamus de l'état des réserves adipocytaires induisant ainsi des réponses métaboliques et mutationnelles visant à maintenir l'homéostasie des stocks graisseux.

La leptine agit par l'intermédiaire d'un récepteur, ob-R à un seul domaine transmembranaire, membre de la famille des récepteurs aux cytokines. Plusieurs formes d'Ob-R sont synthétisées à partir d'un seul gène situé sur le chromosome 1, grâce à des épissages différentiels multiples, les plus connues sont la forme courte Ob-Ra et la forme longue Ob-Rb. Ce sont les récepteurs de forme longue, très représentés dans l'hypothalamus, qui semblent en relation avec la transmission du signal permettant de réguler la prise alimentaire. Dans les tissus périphériques, ce sont les formes Ob-Ra comportant un domaine intracellulaire court qu'on rencontre le plus souvent.

Un transcrite codant pour une forme soluble de récepteur (sans domaine transmembranaire) a été décrit chez les rongeurs, mais jusqu'à ce jour, l'existence de formes solubles d'Ob-R n'est pas clairement démontré chez l'homme.

Depuis 1994, date à laquelle le gène *ob* et la leptine ont été identifiés, plusieurs types de mutations touchant le gène *ob* et son récepteur chez l'animal ont été décrites. En dehors des obésités massives et précoces associées à une hyperphagie et à une réduction des dépenses énergétiques, ces rongeurs ont également une infertilité due à un hypogonadisme hypogonadotrophique, une hypercortisolémie et des altérations de l'homéostasie glucidique de gravité variable selon les souches.

Les souris *ob/ob* issues de la souche *c57BL/6J* portent une mutation *c* en *T* transformant une arginine en position 105 en codon stop. Les souris *ob<sup>2j</sup>/ob<sup>2j</sup>* issues de la souche *SM/CKc* ne synthétisent plus d'ARNm d'*ob* probablement du fait d'une mutation située dans le promoteur [200].

Dans ces deux cas, les souris n'ont pas de leptine détectée dans la circulation. Ce sont des modèles excellents d'étude des effets de la leptine recombinante injectée par voie périphérique ou centrale, qui permet de guérir l'obésité et les anomalies de la reproduction de ces animaux.

La description des mutations d'*ob-R* permet également de comprendre *in vivo* les relations structure-fonction du récepteur. La mutation initialement décrite chez la souris *db* est une mutation complexe affectant les processus d'épissage. Cette mutation est une transversion (G-T) dans un exon contenant la partie extrême C terminale et la région 3° non transcrite du domaine intracellulaire des formes courtes d'*Ob-R* (*Ob-Ra*) et génère un nouveau site d'épissage.

Il en résulte la synthèse d'une protéine identique aux formes courtes alors que la forme longue physiologiquement active, Ob-Rb, est absente.[200].

Des mutations dans le récepteur ont été aussi décrites chez les souris (db, db pas et db<sup>3j</sup>) et le rat (fa, fa<sup>k</sup>) dont le phénotype d'obésité est similaire à celui de la souris ob/ob.

Chez les souris db<sup>3j</sup>, une délétion de 17 nucléotides à partir de la base G<sup>1874</sup> (Ser 625) entraîne un décalage du cadre de lecture et un cordon stop, et les rats fa<sup>K</sup> (Koletsky) sont porteurs d'une mutation non sens, en position + 2289 (Tyr 763) déterminant un codon d'arrêt prématuré de la transcription avec synthèse d'une protéine tronquée.

Ces mutations entraînent la synthèse d'un récepteur tronqué délété des domaines transmembranaires et intracellulaires. Le rat Zucker (fa/fa) porte une mutation Glu<sub>269</sub>Pro située dans le domaine extracellulaire d'Ob-R. Cette mutation ne semble pas affecter la liaison de la leptine au récepteur, ni la transduction du signal mais pourrait altérer le transport de la leptine et/ou l'expression du récepteur à la surface cellulaire [200]. On commence aussi à connaître les mécanismes moléculaires de la transduction du signal généré par la liaison de l'hormone à son récepteur spécifique.

Tout un système complexe de facteurs nucléaires appelés JAK/STAT présents dans les neurones de l'hypothalamus sont activés par la leptine et augmentent l'expression de gènes cibles dont les produits interviennent dans la modulation de la prise alimentaire.

La leptine n'est qu'un des éléments de la régulation du poids, il a été aussi montré qu'elle induisait une baisse de la sécrétion d'un puissant stimulant de la

prise alimentaire, le neuropeptide Y. En cas d'amaigrissement ou de privation alimentaire, la dépression de la sécrétion de neuropeptide Y induirait une élévation de la prise alimentaire.

D'autres neuropeptides sont aussi en cause, les souris transgéniques dépourvues de NPY (par recombinaison homologue) répondent quand même à l'injection de leptine. Les protéines fat et tubby, respectivement enzymes de type carboxypeptidase E et phosphodiesterase, interviendraient également dans la maturation de nombreux neuropeptides (dont l'insuline et le neuropeptide Y).

Citons également la protéine CART (cocaine and amphetamine related transcript) clonée qui est un puissant oréxigène également sous le contrôle de la leptine.

Les études impliquant la voie des mélanocortines sont d'un grand intérêt pour la compréhension de la régulation de l'homéostasie pondérale, cette voie concerne l'hormone stimulante des mélanocytes ( $\alpha$ MSH) l'adrénocorticotrophine (ACTH), hormones hypophysaires produites à partir du clivage de la proopiomélanocortine (POMC). Les récepteurs aux mélanocortines sont reconnus par leur aptitude à activer l'AMPc. Ils sont exprimés dans la peau (MC1-R), la glande surrénale (MC2-R) et le système nerveux central dont l'hypothalamus (MC3-R) et (MC4-R) ou d'expression plus ubiquitaire (MC5-R).

La stimulation pharmacologique du récepteur MC4-R par l'injection intracérébro-ventriculaire d'agonistes de l' $\alpha$  MSH inhibe la prise alimentaire chez le rat. La voie de mélanocortines est déficiente chez les souris Agouti qui associent à l'obésité un jaunissement de la couleur du poil, des anomalies immunitaires, et qui développent dans certains cas des tumeurs.

La fonction normale de la protéine Agouti est d'induire la production transitoire de pigments jaunes (phéomélanine) dans les mélanocytes pendant la croissance du poil, et son expression est normalement limitée à la peau.

La mutation Yellow (Ay) causée par des réarrangements génomiques dans le promoteur du gène conduit à une expression ubiquitaire exagérée du gène Agouti. La protéine Agouti est un inhibiteur compétitif de l' $\alpha$ MSH sur les récepteurs mélanocytaires MC1-R et MC4-R centraux, expliquant le phénotype de la souris Yellow. [200]

## **B- GENES ASSOCIES A UNE OBESITE MONOGENIQUE CHEZ L'HOMME**

Une altération au sein d'un seul gène est suffisante pour entraîner des formes sévères d'obésité, on parle alors d'obésité monogénique. Huit gènes d'obésité monogénique ont été identifiés : le gène de la leptine (LEP), le gène codant le récepteur à la leptine (LEPR), la proopiomélanocortine (POMC), la prohormone convertase 1 (PCSK1), le gène codant le récepteur 4 aux mélanocortines (MC4R), le gène brain derived neurotrophic factor (BDNF) et son récepteur TRKB codé par le gène NTRK2 et enfin l'homologue au gène Single Minded de la drosophile (SIM1) [109à123]. Ces gènes codent des hormones ou des neurotransmetteurs et leurs récepteurs hypothalamiques de la voie hautement conservée de la leptine-mélanocortine, qui est essentielle pour la régulation de la prise alimentaire et du poids corporel. [108]

Une mutation dans un de ces gènes implique une obésité mais entraîne également des pathologies spécifiques selon le gène altéré (stérilité [119] et altération de la réponse immunitaire [124,125] pour LEP, troubles intestinaux et hypoglycémie pour PCSK1 [115], retard mental pour BDNF [113,126]).

Ces caractéristiques cliniques associées peuvent ainsi guider le choix du gène à rechercher en priorité dans l'élucidation de la pathologie (fig3).

Les formes monogéniques d'obésité sont accompagnées d'un développement normal à l'exception des déficiences en BDNF, SIM1 et NTRK2 associées à des troubles cognitifs, troubles du comportement ou syndromiques caractéristiques [113,121].

La pertinence de la voie leptine-mélanocortine en tant que cible pour une intervention pharmacologique chez les patients présentant une obésité sévère s'est avérée efficace. La meilleure illustration est sans doute le cas d'un enfant présentant un déficit congénital en leptine qui a pu être traité par des injections sous-cutanées de la leptine humaine recombinante, conduisant à la correction de toutes les anomalies phénotypiques vues chez ce patient. [127]

D'autres gènes pourraient également être impliqués dans les formes monogéniques d'obésité. Une mutation C256Y perte de fonction du gène WNT10B, codant pour un régulateur de la différenciation adipocytaire, a été démontré coségrégant avec le surpoids ou l'obésité dans une famille, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer le lien de ce gène avec les formes monogéniques de l'obésité à début précoce. [128]

| <u>Caractéristiques générales</u>           | <u>Caractéristiques spécifiques</u>   | <u>Gène à rechercher en premier</u> |
|---|---|-------------------------------------|
| Apparition précoce de l'obésité hyperphagie | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible taux de leptine circulante</li> <li>• Taux élevé d'infections pendant l'enfance</li> <li>• Hypothyroïdie</li> <li>• Hypadrénalisme, ictère</li> <li>• Peau pâle, cheveux roux</li> <li>• Hypoglycémie</li> <li>• Dysfonction de l'intestin</li> <li>• Stature importante</li> <li>• Retards de développement</li> </ul> | → LEP                               |
| ↑   |   | → LEP, LEPR                         |
| LEP, LEPR                                   |   | → LEP, LEPR                         |
| POMC, PCSK1                                 |   | → POMC                              |
| MC4R, SIM1                                  |   | → POMC                              |
| BDNF, NTRK2                                 |   | → POMC, PCSK1                       |
|   |   | → PCSK1                             |
|   |   | → MC4R                              |
|   |   | → SIM1, BDNF, NTRK2                 |
|   |   |                                     |

**Figure 2 : Priorité du gène monogénique à rechercher en fonction des phénotypes spécifiques associés (d'après Choquet et Meyre 2010)**

## 1- La leptine

Le rôle de la leptine dans la régulation du poids chez l'homme est resté inconnu jusqu'à l'identification d'une mutation homozygote au codon 133 (délétion d'un nucléotide G) du gène de la leptine qui synthétise alors une protéine tronquée inapte être sécrétée.

Les deux cousins d'origine pakistanaise et issus d'une famille consanguine, porteurs de cette mutation souffraient d'une obésité sévère et précoce. Compte tenu du très jeune âge de ces enfants, les effets de la leptine sur l'initiation de la puberté et sur la fertilité n'ont pu être évalués.

Une autre mutation du gène de la leptine a été identifiée dans une famille turque. L'un des sujets atteints, un homme adulte, présentait non seulement une obésité sévère, mais aussi un hypogonadisme, suggérant une implication de la leptine dans la maturation sexuelle.

Dans ces deux familles, l'obésité était liée à une déficience en leptine, situation très différente de la plupart des obèses, qui, au contraire, présentent des taux élevés de leptine, corrélés à leur degré d'obésité.

C'est pourquoi il a été suggéré que certains obèses pourraient avoir une « résistance aux effets de la leptine », qui serait alors inefficace, même quand elle est sécrétée en excès. [206,212]

La résistance à leptine semble être un facteur primordial de l'obésité, les études menées jusqu'à présent ont montré que, chez la majorité des obèses, il n'y a pas de défaut de production de la leptine.

Plusieurs hypothèses quant aux mécanismes de résistance ont été émises. Il peut s'agir d'anomalies intra-vasculaires: anticorps antileptine, antagonistes de la leptine, ou excès de protéines porteuses de la leptine limitant la fraction libre active de celle-ci. Par ailleurs, la leptine étant une volumineuse protéine (146 AA) elle nécessite la présence de protéines facilitant son transport à travers les barrières hémato-méningée et hémato-liquide céphalorachidien.

Le récepteur de la leptine représente un des sites de résistance les mieux connus qu'on va détailler ultérieurement dans ce travail.

Enfin, dans les neurones hypothalamiques, une atteinte du système de transduction de la leptine constitue un mécanisme de résistance encore méconnu.

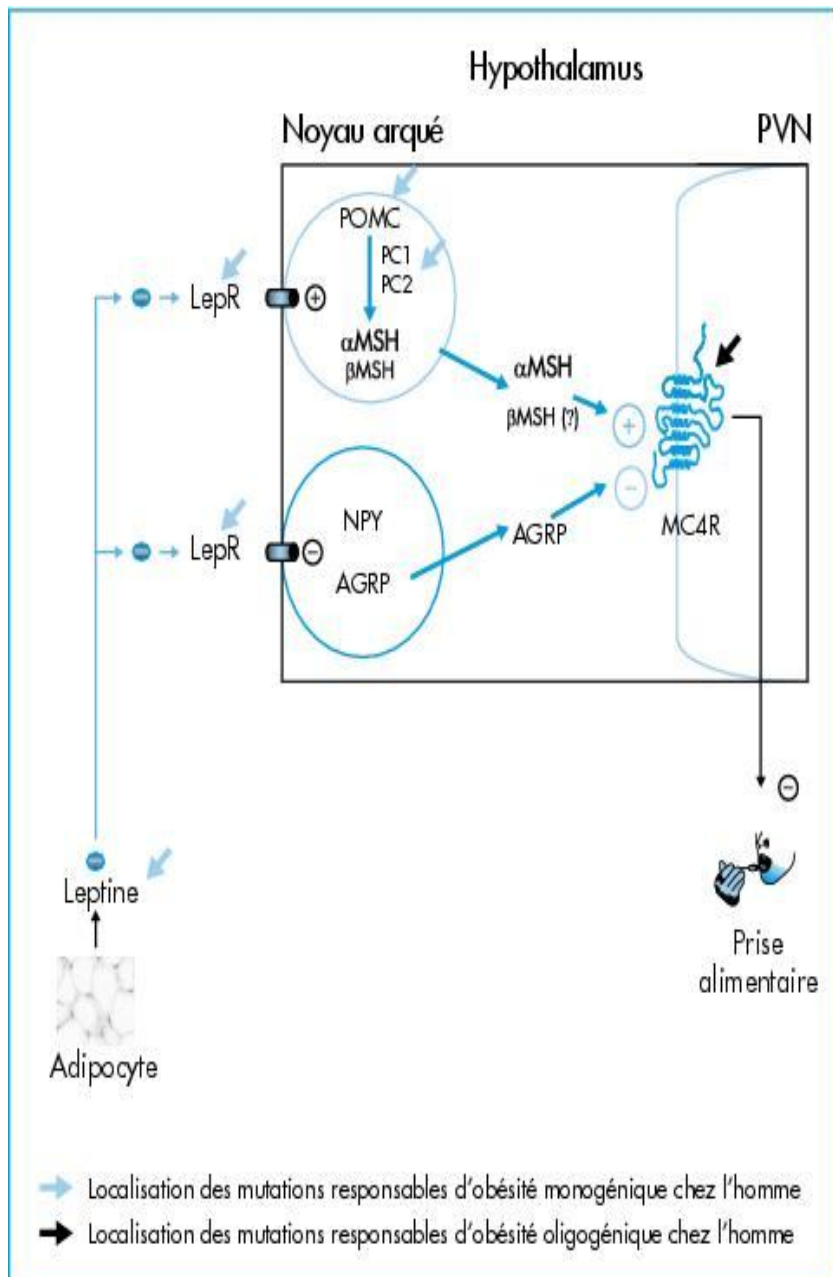
Le clonage du gène de la leptine chez des hommes minces et obèses a permis de découvrir :

- Qu'il n'y a pas de différence entre le gène des sujets minces et celui des obèses, contrairement aux résultats issus des travaux sur les modèles murins qui mettent en évidence des mutations du gène Ob expliquant l'obésité des rongeurs. Les seules mutations humaines ayant été observées à l'heure actuelle sont, au contraire, conservatrices.
- Qu'il existe une relation positive entre le poids des sujets et la quantité d'ARNm dans l'adipocyte, c'est-à-dire que l'expression du gène Ob est proportionnelle à la masse adipeuse de l'organisme.

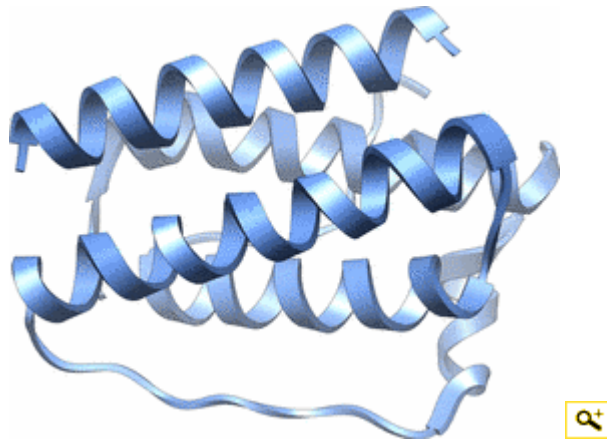
Puisqu'il n'y a pas de déficit qualitatif ni quantitatif en leptine chez les sujets obèses par rapport aux sujets minces, ceci suggère que les adipocytes ont une fonction normale ; ainsi la piste de la leptino-déficience a été abandonnée et c'est la leptino-résistance qui a été retenue, déduction issue de l'analogie avec la fréquente insulino-résistance de l'animal ou de l'humain obèse (on se souviendra que les souris db/db sont aussi diabétiques).

La connaissance d'un facteur hormonal nécessite de préciser son profil circadien, ainsi la leptine n'a pas un taux sanguin constant au cours du nyctémère. Le rythme tout à fait particulier de cette hormone fut assez vite mis en évidence, il consiste en une acmé nocturne (généralement entre 0h00 et 2h00 du matin) et un maximum matinal (entre 8h00 et 12h00). Alors que le rat semblait dans un premier temps présenter un rythme circadien tout à fait différent de celui de l'homme, c'est-à-dire avec des pics postprandiaux.

Des études ont montré que chez l'homme aussi, une augmentation des taux plasmatiques de leptine devenait significative dès la 4<sup>ème</sup> heure qui suit un repas d'environ 2,3MJ et, plus encore, en déplaçant ce repas à l'échelle du nyctémère, que cette oscillation circadienne était non pas endogène mais, bien due au repas. Mais il est important de noter que lorsque le repas est spontané, ce profil n'est pas obligatoire, certains sujets atteignent le repos suivant sans que leur taux de leptine ait changé depuis le repas précédent. Comme celle de l'insuline, la sécrétion de la leptine se fait de manière pulsatile, pulsatilité qui explique en grande partie les différences de niveau entre individus. [200,214]



**Figure 3 : Voies de la leptine et des mélanocortines avec localisation des mutations responsables d'obésités. La leptine se lie sur son récepteur spécifique LepR au niveau des neurones à POMC/CART et des neurones à AGRP et NPY du noyau arqué. La variation du rapport  $\alpha$ MSH/AGRP au niveau de l'hypothalamus module l'activité de MC4R. Ce dernier régule l'activité de plusieurs populations neuronales en aval qui agissent sur les systèmes effecteurs modulant la prise alimentaire. LepR : récepteur de la leptine ; POMC : proopiomélanocortine ;  $\alpha$  et  $\beta$ MSH : alpha et beta melanocyte stimulating hormone ; AGRP : Agouti related peptid ; NPY : neuropeptide Y ; PC1 et 2 : proconvertases 1 et 2 ; MC4R : Récepteur de type 4 aux mélanocortines ; PVN ; noyau paraventriculaire.**



**Figure 4 : La leptine est une hormone peptidique, impliquée dans la régulation du métabolisme. © Vossman / Licence Creative Commons**

## **2- Le récepteur de la leptine**

Une mutation homozygote affectant le gène du récepteur de la leptine a été identifiée dans une famille française consanguine de 9 enfants [199].

Le sujet index est une patiente de 19 ans, atteinte d'une obésité massive, développée dès les premiers mois de la vie (avec un poids de naissance normal), associée à des troubles du comportement alimentaire (accès compulsifs irrépressibles), sans retard mental.

Ce phénotype d'obésité extrême était aussi présent chez deux de ses sœurs. Ces trois jeunes filles avaient des taux de leptine supérieurs à 500ng/ml, soit 6 à 10 fois plus que les taux de leptine habituellement retrouvés chez des sujets d'une corpulence voisine.

Cette élévation inattendue des taux de leptine a fait évoquer l'hypothèse d'une mutation du récepteur de la leptine, d'autant que le génotype de marqueurs polymorphes situés au locus d'Ob-R montrait une coségrégation entre un haplotype et l'obésité dans cette famille.

Le criblage des 18 exons codants Ob-R à la recherche de mutations par la technique de SSCP (Single Strand Conformational Polymorphism), méthode permettant de repérer des séquences d'ADN mutées qui ont un défaut de migration électrophorétique, a montré un conformère anormal de l'exon 16 qui était présent à l'état hétérozygote chez sa mère.

Le séquençage direct du produit de PCR correspondant a identifié une substitution d'une base G → A, située dans le site donneur d'épissage de l'exon 16 (à la jonction : exon 16/intron 16).

Les trois sœurs obèses étaient homozygotes pour cette mutation. Leurs parents étaient hétérozygotes, ainsi que les quatre autres enfants non affectés de la fratrie. Cette mutation conduit à la synthèse d'une protéine de 831AA (appelée Ob-Rhd) contenant les 830 premiers acides aminés de la partie extra-cellulaire du récepteur avec une glutamine en C Terminal.

L'exon 16 produisant spécifiquement la partie transmembranaire du récepteur, la forme tronquée du récepteur de la leptine Ob-Rhd ne possède ni le domaine transmembranaire, ni la partie intracellulaire du récepteur normal : en dehors de l'obésité massive et précoce, les trois jeunes filles présentent des anomalies endocriniennes multiples d'origine hypothalamo-hypophysaire.

Les membres hétérozygotes de la famille n'ont pas ce phénotype d'obésité sévère associée à ces anomalies endocriniennes. Ils ont une maturation sexuelle normale, ce qui suggère que leur unique allèle d'Ob-R normal est fonctionnellement suffisant.

Par contre, les hétérozygotes ont des taux de leptine également très élevés, il est probable que cette élévation de la leptine soit due à une capture de la leptine par le complexe circulant comportant le récepteur tronqué Ob-Rhd, entraînant une augmentation de la demi-vie de la leptine et non à une surexpression du gène de la leptine puisque la quantité d'ARN de leptine dans le tissu adipeux des deux patientes reste strictement corrélée à leur masse grasse.

La description phénotypique précise de cette famille a permis de confirmer que la leptine a un rôle non seulement sur la régulation du poids mais aussi sur de multiples fonctions endocrines.

Chez les sujets déficients en leptine, l'utilisation de leptine recombinante par voie sous-cutanée fait régresser l'obésité. Les premiers résultats de cette étude montrent une diminution régulière de la masse grasse après 15 mois d'injection de leptine, sans effet sur la masse maigre et sans effets secondaires notables. Pour les patientes porteuses de mutations sur le récepteur de la leptine, le problème est plus complexe. Des produits susceptibles d'activer indirectement la transduction du signal leptine par l'intermédiaire du système JAK/STAT présentent un intérêt.

Le CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) est un facteur de croissance neuronal qui se lie à un récepteur situé sur les mêmes cellules hypothalamiques que la leptine. Même si le récepteur du CNTF est différent de celui de la leptine, tous deux activent le facteur nucléaire STAT3. Ainsi l'utilisation de CNTF ou des dérivés de cette protéine pourraient rétablir un contrôle alimentaire en court-circuitant le récepteur de la leptine. L'utilisation du CNTF chez les souris db (porteuses de mutation sur le récepteur) entraîne une perte de poids notable.

Il reste à savoir s'il sera possible de l'expérimenter chez l'homme obèse, sachant les effets secondaires de type inflammatoire de ces produits agissant sur des récepteurs de cytokines [200].

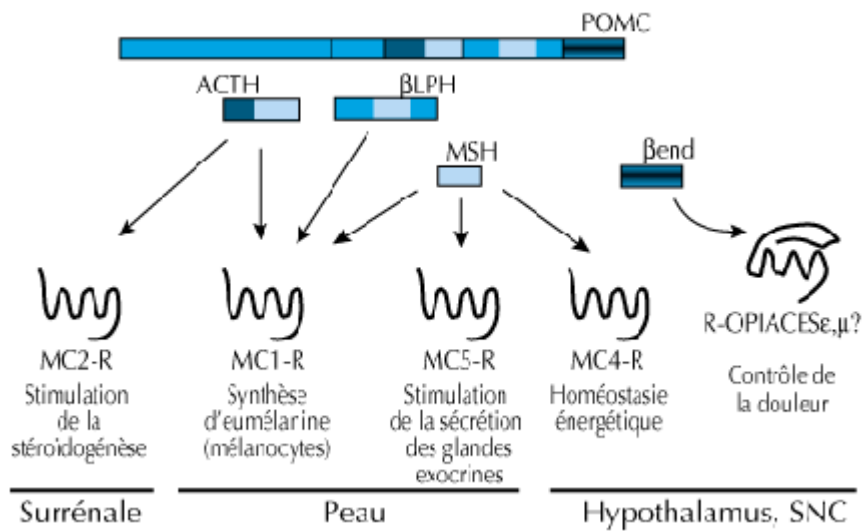
### **3- La proopiomélanocortine (POMC)**

L'altération de la voie des mélanocortines entraîne aussi une obésité chez l'homme. Des mutations du gène de la proopiomélanocortine (POMC) ont été décrites dans deux familles d'origine allemande.

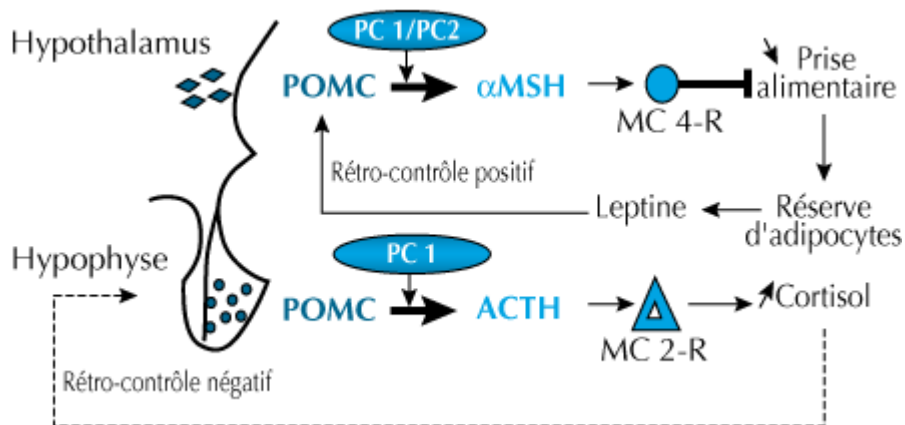
Dans la première famille, l'enfant concerné est un hétérozygote composite (mutations différentes des chromosomes paternels et maternels) porteur de deux mutations sur l'exon 3 (un changement G en T en position 7013 sur un allèle et une délétion d'une cytosine en position 7133) qui empêche la synthèse d'ACTH et d' $\alpha$  MSH.

Dans la deuxième famille, l'enfant est porteur homozygote d'une mutation de l'exon 2 (changement c en A en position 3804) qui empêche la synthèse de POMC.

Ces mutations de POMC conduisent à l'association d'une obésité sévère développée dès 3 à 4 mois de vie, d'une insuffisance surrénalienne, et d'une couleur rousse des cheveux. [198,214]



**Figure 5 : Les différentes fonctions des peptides dérivés de la POMC.**



**Figure 6: Représentation schématique des deux systèmes POMC hypophysaire et cérébral (hypothalamique) et de leurs contrôles respectifs.**

#### 4- Les protéines convertases (PCs) :

Les protéines convertases (PCs) sont une famille de sérines endoprotéases (famille SB, sous famille S8B) comprenant neuf membres : PC1/3, PC2, Furine, PC4, PC5/6, PACE4, PC7, SKI-1 et PCSK9.

**TABLEAU VIII : Nomenclature des protéines convertases**

| <b>Nom commun</b> | <b>Nomenclature proposée</b> | <b>Autres noms</b> |
|-------------------|------------------------------|--------------------|
| PC1/3             | PCSK1                        | SPC3               |
| PC2               | PCSK2                        | SPC                |
| Furine            | PCSK3                        | PACE, SPC1         |
| PC4               | PCSK4                        | SPC                |
| PC5/6             | PCSK5                        | SPC                |
| PACE4             | PCSK6                        | SPC                |
| PC7               | PCSK7                        | SPC7, PC8, LPC     |
| SKI-1             | PCSK8                        | SIP, MBTPS1        |
| PCSK9             | PCSK9                        | NARC-1, FH3        |

**Acronymes:** PC, Protein convertase ; PACE, paired basic amino acid converting enzyme ; PCSK, protein convertase subtilisin/ kexin type ; SPC : Subtilisin-like proprotein convertase  
LPC, Lymphoma proprotein convertase ; SIP, site-1 protease ; MBTPS1, membrane-bound transcription factor peptidase, site-1 ; NARC, neural apoptosis regulated convertase ; FH, familial hypercholesterolemia

***a- Maturation de substrats par les proprotéines convertases :  
prédiction des substrats, spécificité et redondance***

Jusqu'à présent, de nombreuses études *in vitro* et *ex vivo* ont mis en évidence des substrats potentiels de PCs, impliqués dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. La liste de substrats activés par les PCs n'a cessé d'augmenter ces dernières années et inclut les neuropeptides, les hormones peptidiques, les facteurs de croissance et de différenciation, les récepteurs, les enzymes, les molécules d'adhésion, les facteurs de coagulation du sang, les protéines plasmatiques, les protéines de l'enveloppe virale, et les toxines bactériennes. [175]

PC 1/3 qui nous intéresse dans notre étude, mature un large éventail de substrats [176] notamment la proghréline [177] le proglucagon [178], la protéine AGRPC (Agouti-related protein) [179] le peptide CCK (peptide containing cholecystokinin) [180], la proinsuline [181], le polypeptide GIP (glucose-dépendent insulino-tropic polypeptide precursor) [182] et le proglucagon intestinal en hormone incrétine GLP-1 pour glucagonlike peptide 1 [178].

Dans certains cas, la protéine PC1/3 agit de manière complémentaire avec d'autres PCs (notamment PC2) pour maturer les propeptides.

Une étude récente a comparé les peptides présents dans le cerveau de souris inactivées pour PC1/3, hétérozygotes ou sauvages en utilisant la peptidomique quantitative [183]. Parmi les 92 peptides identifiés, environ un tiers ont diminué chez les souris «knock out» (KO), en comparaison des souris sauvages, montrant un rôle important de PC1/3 dans la production d'un large éventail de peptides. [183]

### ***b- Inhibiteurs et régulateurs de PC1/3***

Des travaux sur les inhibiteurs spécifiques des PCs sont nécessaires pour des applications thérapeutiques éventuelles. Il existe des inhibiteurs et des régulateurs de PC1/3 [184]. Le précurseur pro SAAS est un inhibiteur potentiel de PC1/3 [185]. Une étude récente chez la souris a montré que les peptides dérivés de pro SAAS pourraient inhiber PC1/3 dans le cerveau embryonnaire mais dans le cerveau adulte les peptides de pro SAAS auraient un rôle dans la régulation du poids corporel et agiraient comme des neuropeptides. [186]

La transcription de PC1/3 est contrôlée de manière coordonnée par les facteurs de transcription Nhlh2 (Nescient helix-loop-helix2) et STAT 3 (signal transducer and activator of transcription 3) [187]. Nhlh2 est une cible du signal de la leptine et est exprimé dans les neurones POMC au niveau du noyau arqué. Nhlh2 est nécessaire pour l'expression hypothalamique de PC1/3 sachant que les souris KO pour Nhlh2 ont une diminution des taux des ARNm PC1/3. De plus, STAT3 a la capacité de se lier au promoteur de PC1/3 pour ensuite moduler l'expression de PC1/3 via la leptine [187]. Une autre protéine ayant la propriété de réguler la production de PC1/3 par le biais de la liaison au promoteur de PC1/3 est PAX6 (paired box 6). Une mutation dans le gène PAX6 conduit à une déficience en PC1/3 chez l'homme induisant une maturation défectueuse de la proinsuline et en un métabolisme de glucose anormal (PAX6 régule le métabolisme du glucose via la maturation de la proinsuline gérée par PC1/3. [188]

De manière indirecte, certaines protéines peuvent également générer une inhibition de PC1/3. La CPE (carboxypeptidase e) est la principale enzyme responsable de l'élimination des résidus de la partie c- terminale après l'action des PCs. Une étude a montré que les souris inactivées pour le gène CPE présentaient

des déficiences en PCs, notamment PC1/3 et PC2 dans certaines régions du cerveau et au niveau de l'hypophyse. [189]

### ***c- Déficiences en PCSK1 et phénotypes associés:***

#### **c.1- Déficiences en PCSK1 chez la souris**

Une inactivation du gène PCsk1 chez la souris résulte en de sévères anomalies du développement. La souris inactivée pour ce gène montre un retard de croissance. Les souris KO sont de plus petites tailles et ressemblent aux souris mutées pour le récepteur de l'hormone de croissance (GHRH pour growth hormone releasing hormone) [190,191]. Les taux du facteur de croissance à insuline et GHRH sont significativement réduits au niveau des taux d'ARNm des hormones de croissance de l'hypophyse, ce qui suggère que cette réduction contribue au retard de croissance observé chez ces souris. L'évaluation des précurseurs des hormones peptidiques et des substrats connus de PC1/3 et de leurs formes actives révèle l'accumulation de formes immatures associée à de faibles taux de formes matures des peptides tels que le GHRH hypothalamique, la POMC hypophysaire, la proinsuline et le proglucagon intestinal. [181]

La souris déficiente en Pcsk1 mature normalement la POMC hypophysaire en ACTH et à des taux normaux de corticostérone sanguin. La souris inactivée pour ce gène développe également une hyperproinsulinémie mais sans affecter l'homéostasie du glucose. [181]

Un second modèle de souris a été obtenu par mutagenèse induisant une mutation ponctuelle (N222D) au sein du domaine catalytique, rendant la protéine PC1/3 50% moins active. Ces souris mutées sont obèses, hyperphagiques et présentent une augmentation de l'efficacité du métabolisme [192]. Les souris PC1/<sup>3N222D/N222D</sup> sont également caractérisées par une maturation anormale de la

proinsuline causant une intolérance au glucose et de nombreux problèmes endocriniens [192]. Les souris PC1/3<sup>N222D/+</sup> hétérozygotes présentent un phénotype intermédiaire entre les homozygotes sauvages et mutés : leur pourcentage de masse grasse augmente en comparaison des souris non mutées et elles sont hyperproinsulinémiques. [192]

Récemment, un 3<sup>ème</sup> modèle de souris déficiente en Pcsk1 a été publié en 2007 [193]. L'approche d'inactivation du gène consiste en l'insertion d'une large délétion au locus Pcsk1 ainsi que l'insertion du gène bactérien de résistance à la néomycine. Les souris homozygotes mutées sont létales à l'état embryonnaire, ceci pourrait être dû à la large délétion au locus Pcsk1 affectant les gènes limitrophes ou à la production d'un propeptide tronqué, pouvant inhiber les autres PCs.

Chez les souris femelles Pcsk1<sup>+/-</sup>, une prise de poids avec l'âge significativement supérieure est observée lorsque la composition en graisses du régime alimentaire est élevée [193].

### c.2- Déficiences en PCSK1 chez l'homme

En 1995, Steve'O Rahilly et ses collègues publient un rapport clinique décrivant une patiente de 43 ans (sujet 1) atteinte de troubles de l'homéostasie glucidique (hypoglycémies post-prandiales) et ayant des taux anormaux de certaines prohormones telles que la proinsuline, et la POMC [194]. L'histoire médicale de la patiente inclut une apparition précoce d'obésité sévère et malgré un développement normal des organes sexuels, cette patiente présente une aménorrhée. A l'époque, l'hypothèse d'une déficience en PCSK1 est émise sachant qu'il est déjà connu que PC1/3 clive la proinsuline pour la rendre active mais l'information sur la structure génomique de PCSK1, n'est pas disponible, et il n'est pas possible de séquencer ce gène chez cette patiente.

Il faudra attendre 1997 pour réaliser ce travail et montrer que cette patiente était hétérozygote composite pour deux mutations au sein du gène PCSK1 [116]. La première mutation G593R est un changement d'acide aminé au sein de l'exon 13 qui empêche la maturation de la forme pro PC1/3 et conduit à sa rétention dans le ER. La deuxième substitution au niveau de l'intron 5 (A →C<sup>+4</sup>) cause la suppression de l'exon 5, conduisant à la perte de 26 résidus et créant ainsi un codon stop prématuré au sein du domaine catalytique.

A la suite d'un traitement aux gonadotrophines, cette patiente (sujet 1) a réussi à procréer et a donné naissance à des quadruplets. Trois étaient hétérozygotes porteurs pour la mutation G593R et un était porteur de la mutation de l'intron 5, tous sont présentés comme cliniquement normaux. [116]

En 2003, un deuxième cas de déficience en PCSK1 est rapporté [115]. Il s'agit d'un nourrisson de 18 mois (sujet 2) présentant des diarrhées sévères dues à une malabsorption des monosaccharides et des graisses, et une obésité extrême malgré un apport calorique inférieur à 50% de l'apport journalier recommandé. Ses taux de proinsulines étaient anormaux, suggérant une déficience en PCSK1. Le séquençage du gène PCSK1 a révélé que la patiente (sujet 2) était hétérozygote composite pour une mutation non-synonyme conduisant à un codon stop (G250 stop) et une délétion produisant la perte d'une alanine (A 213 delta). Ses parents hétérozygotes pour ces mutations étaient cliniquement normaux. A la suite de l'association entre les sévères perturbations gastrointestinales et les mutations PCSK1 détectées chez le sujet 2, les phénotypes associés à une déficience en PCSK1 ont été réévalués chez le sujet 1, montrant également des problèmes de la fonction d'absorption du petit intestin chez cette patiente [115].

Un dernier cas de déficience en PCSK1 a été observé en 2007 [110]. Il s'agit d'un garçon de 6 ans issu d'une union consanguine (sujet 3). Cet enfant est obèse sévère et hyperphagique, il a des diarrhées persistantes, par contre il ne présente pas d'hypoglycémie réactive. Ce sujet est homozygote pour une nouvelle mutation non-synonyme (S307L) affectant l'activité catalytique de la protéine PC 1/3 [110]. Ses parents hétérozygotes pour cette mutation ne sont pas obèses.

### **5- Le récepteur 4 aux mélanocortines (MC4-R)**

Des souris pour lesquelles le gène du MC4-R a été invalidé (Knock-out) développent un phénotype d'obésité très comparable à celle des mutants Agouti en dehors d'un pelage qui reste noir (dans ce cas le récepteur MC1-R est intègre). Elles ont une obésité sévère et les souris hétérozygotes pour une telle invalidation sont affectées d'une obésité intermédiaire.

Pour la première fois chez l'homme, des mutations hétérozygotes responsables d'une forme monogénique dominante d'obésité en l'absence d'anomalies endocrines ont été décrites.

Deux mutations différentes de MC4-R entraînent la synthèse d'un récepteur tronqué au niveau du 5<sup>ème</sup> et du 6<sup>ème</sup> domaine transmembranaire respectivement.

Dans une famille française, la mutation de MC4-R coségrège avec une obésité morbide isolée chez 5 patients sur 3 générations. D'autres mutations « faux sens » du gène MC4-R entraînant la substitution fonctionnellement délétère d'un acide aminé par un autre, ont été identifiées en France, en Angleterre et en Allemagne. On estime de 2 à 5% la prévalence des mutations du gène MC4-R dans les formes familiales d'obésité morbide.

Les anomalies du gène MC4-R sont donc à ce jour les plus fréquentes anomalies génétiques rencontrées dans l'obésité humaine.

C'est aussi la première forme d'obésité non syndromique rencontrée chez l'homme. La mise au point de molécules capables d'activer le récepteur MC4-R sera probablement un des enjeux thérapeutiques majeurs des prochaines années. [200,215]

## **6- Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)**

Le BDNF hypothalamique est un composant-clé des voies métaboliques hypothalamiques qui contrôlent le poids corporel et l'homéostasie énergétique. Les souris hétérozygotes dépourvues de BDNF et un modèle de délétion hypothalamique focale de BDNF développent une obésité. Des pertes fonctionnelles d'une copie du gène BDNF ont aussi été observées dans certaines obésités humaines. Enfin, l'administration périphérique et centrale de BDNF diminue la prise alimentaire, augmente la dépense énergétique et fait perdre du poids.

Une équipe de Columbus, dans l'Ohio, a analysé l'efficacité thérapeutique du BDNF par transfert de gènes dans des modèles de souris obèses et diabétiques. Le transfert de gènes de BDNF conduit à une perte de poids importante et évite le développement d'une insulino-résistance et d'une obésité. Afin de prévenir la cachexie induite par ce transfert de gènes, ces auteurs ont essayé de mettre en place un modèle d'auto-régulation dans lequel l'expression de la protéine BDNF était diminuée de façon appropriée au fur et à mesure que la perte de poids progressait. Pour cela ils ont développé un système moléculaire d'auto-régulation impliquant un vecteur viral recombinant portant 2 cassettes d'expression, l'une qui réglait de manière constitutive BDNF et l'autre qui réglait un micro-ARN

spécifique, ciblant BDNF. Le micro-ARN était contrôlé par un promoteur qui contrôlait le gène AGRP codant pour la protéine agouti related peptide (AgRP), répondant aux variations physiologiques induites par BDNF. Ainsi, au fur et à mesure que le poids des souris diminuait et que la protéine AgRP était induite, l'expression du micro-ARN était activée ce qui inhibait l'expression du transgène.

Alors que les souris perdaient progressivement du poids lorsqu'elles n'étaient pas régulées, cette approche par micro-ARN a permis d'obtenir un plateau stable de poids corporel après qu'une perte de poids notable ait été obtenue.

En conclusion cette stratégie mime le rétrocontrôle physiologique endogène qui remet en place le « reset » hypothalamique afin de corriger l'obésité et le syndrome métabolique. [216]

### **7- Gènes de détection des lipides : CD36 et GPR 120**

**La protéine CD36** thrombospondin receptor ou fatty acid transporter) est un transporteur lipidique mais aussi un lipido-récepteur gustatif chez la souris. Une déficience en CD36 peut engendrer des troubles du métabolisme des acides gras, occurrence élevée d'hypertension artérielle, de maladies cardio-vasculaires et de diabète de type 2, plus d'autres phénotypes moins attendus comme un risque accru de maladie d'Alzheimer ou une résistance vis-à-vis de la malaria [217]. Il a été décrit une mutation fonctionnelle (p.L360X) dans le gène CD36 présente sous forme hétérozygote chez 9 individus d'une famille française et associée avec un risque élevé de diabète de type 2, d'hypertension et de maladies cardiovasculaires [218].

CD36 est impliqué dans la perception des acides gras à longue chaîne au niveau lingual et dans la préférence pour le gras chez le rongeur. En particulier, les souris inactivées pour le gène CD36 perdent complètement leur préférence pour des aliments riches en acides gras à longue chaîne [219]. Une hypothèse à tester est que des mutations du gène CD36 pourrait moduler la préférence pour les aliments gras et le risque d'obésité chez l'humain.

**GPR120** (G protein-Coupled receptor 120) est un membre de la famille des rhodopsines, également impliqué dans la voie des lipides. Le ligand endogène de GPR120 est un acide gras libre à moyenne ou longue chaîne qui semble avoir un rôle physiologique important dans l'homéostasie énergétique.

### **C- GENES DE SUSCEPTIBILITE A UNE OBESITE POLYGENIQUE CHEZ L'HOMME**

Les formes polygéniques d'obésité résultent de l'interaction entre plusieurs gènes incluant de nombreux variants génétiques communs et l'environnement. Plusieurs approches ont permis d'identifier des formes polygéniques d'obésité : les approches génome entier ou gène candidat.

#### **1- Les études de liaison**

Etudes de liaison génétique familiale sur l'ensemble du génome avec une couverture classique de 400 marqueurs microsatellites, suivies par des approches de clonage positionnel ou des approches de gènes positionnels candidats, ont eu un succès limité dans l'identification de gènes associés à l'obésité.

Jusqu'en 2006 plus de 60 études de liaison pour les traits liés à l'obésité ont été publiées. [143]

## 2- Les études de clonage positionnel

Les études de clonage positionnel de gènes d'obésité à partir de liaison génome entier sur les chromosomes 4p [144] et X [145] ont mis en évidence respectivement le rôle de gènes TBC1D1 [146] et SLC6A14 [147].

L'association spécifique du variant codant R125W de TBC1D1 avec l'obésité sévère, constatée dans la population américaine [146] a été confirmée dans la population française [148]. Chez la souris, l'inactivation du gène TBC1D1 induit un phénotype de maigreur chez la souris [149]. SLC6A14 est un transporteur d'acides aminés qui régule la disponibilité en sérotonine. [150]

L'association de polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs) au sein du gène SLC6A14 avec l'obésité familiale a été répliquée et il existe une possible contribution des variants génétiques à la liaison génétique à l'obésité dans la population française [151]. Chez les jeunes filles, les SNPs à risque d'obésité du gène SLC6A14 diminuent la satiété, alors que chez les femmes adultes, ils augmentent la désinhibition alimentaire et la faim. [151]

En combinant les résultats de ces études de liaison, avec les connaissances sur les modèles animaux et la physiologie humaine, des études de gènes candidats positionnels ont permis de montrer l'association des gènes CNR1 et ENPP1 avec l'obésité [152,153]. Dans le cas d'ENPP1, l'haplotype à risque associé au risque d'obésité et de diabète type 2 contribuait aussi en partie à la liaison génétique au chromosome 6q pour l'obésité infantile [153].

Certaines de ces associations ont été répliquées, notamment pour le gène CNR1 et le contrôle de la prise de poids [154 à 157].

De même l'association de ENPP1 avec l'obésité a été répliquée chez les enfants allemands [158] ainsi que dans d'autres populations adultes. [159 à 163]

### **3- Les approches gènes candidats**

Ces approches ont montré l'association de 127 gènes candidats avec l'obésité dans au moins une étude [143]. Cependant très peu de ces études ont été répliquées de façon convaincante dans diverses populations. On peut néanmoins citer l'exemple du gène MC4-R et des variants codants non-synonymes V103I et I251L, qui ont été associés à une protection vis-à-vis de l'obésité dans de larges méta-analyses [164] et l'exemple SNPs introniques dans SIM1, associés de façon convaincante à l'obésité dans la population indienne Pima. [165]

Ces dernières années, les nouvelles technologies utilisant les puces à ADN ont révolutionné les approches génétiques facilitant la détection de nouveaux loci associés à l'obésité. De plus, les avancées au niveau de la carte du génome humain répertoriant tous les SNPs par le consortium international HapMap ont facilité les études d'association génome entier (GWAS pour Genome-Wide Association Study).

Ces trois dernières années, les études GWAS [166 à 170] ont permis l'identification de 22 loci associés avec le risque d'obésité et la variation de l'IMC à un niveau de signification stringent ( $P < 10^{-7}$ ). Leur association a été répliquée pour la plupart dans des études cas-contrôles supplémentaires. Ces gènes ont un effet additif mais la variation génétique observée à ce jour n'explique que 1% de la variation génétique estimée de la population générale. [170]

Plusieurs études récentes ont montré que les variations structurales du génome, telles que les CNVs (pour copy number variations) incluant les délétions, les duplications, les translocations, et les inversions chromosomiques pourraient expliquer une part considérable de l'héritabilité dans les maladies complexes comme l'obésité [171]. Ces variations structurales du génome peuvent être soit héritées ou causées de novo. Une délétion fréquente de 45kb en amont du gène NEGR1 taggée par le SNPrs 2815752 a été identifiée associée à des variations de l'IMC chez l'adulte et chez l'enfant [170,172]. Des délétions rares sur le chromosome 16p11.2 ont également été associées à des formes hautement pénétrantes d'obésité. [173,174]

Les études d'association avec des CNVs ont permis la détection de nouvelles régions chromosomiques associées à l'obésité mais des études supplémentaires sont nécessaires pour permettre d'identifier les gènes potentiels et les voies physiologiques impliquées dans la susceptibilité de la maladie et de mieux comprendre les mécanismes conduisant à la prise de poids.

#### **D- GENES ASSOCIES A UNE OBESITE SYNDROMIQUE CHEZ L'HOMME**

Les syndromes complexes d'obésité sont définis comme des troubles mendéliens présentant l'obésité comme une caractéristique clinique, mais souvent associée à un retard mental, une dysmorphie ainsi que des anomalies du développement de certains organes spécifiques. Jusqu'à présent, plus de 50 syndromes incluant l'obésité ont été identifiés. [129]

Les bases génétiques de certaines de ces formes syndromiques de l'obésité ont été élucidées montrant une importante hétérogénéité génétique de ces formes syndromiques. Certains de ces syndromes impliquent plusieurs gènes et d'autres syndromes ont une cause génétique unique.

Les analyses de génétique moléculaire des individus atteints du syndrome de WAGR (syndrome marqué par la combinaison de tumeur de Wilms, Aniridie, anomalies génito-urinaires et retard mental) ont révélé que les gènes WT1 et PAX6 étaient impliqués dans ce syndrome, mais récemment des délétions au sein d'une région de 80 kb de l'exon1 du gène BDNF ont été identifiées et expliqueraient le phénotype de l'obésité dans un sous-groupe de patients atteints du syndrome de WAGR [126].

D'autre part, le syndrome de Prader-Willi (PWS) peut avoir diverses étiologies, mais il est toujours associé à une perte d'expression des gènes transmis par le père sur la partie du chromosome 15q11-13. Les enfants atteints de PWS présentent une hypotonie néonatale et des difficultés de succion. Plus tard, ils deviennent hyperphagiques et consécutivement obèses. Ce syndrome est également caractérisé par un retard mental variable, des troubles du comportement, un hypogonadisme et une petite stature. Une microdélétion du petit ARN nucléolaire HBII-85 (sno RNAs) a causé le phénotype PWS chez un enfant [130] et récemment, une autre de novo microdélétion sur le chromosome 15q11-13 qui englobe le snoRNAs non codant a été identifié chez un patient diagnostiqué négatif pour le syndrome de Prader-Willi mais atteint d'hyperphagie, d'obésité précoce, d'hypogonadisme et de difficultés d'apprentissage modérées [131]. Une microdélétion de 236 kilobases incluant le snoRNAs HBII-85 a été retrouvée chez une mère et son enfant avec un syndrome

de Prader-Willi [132]. Un défaut au niveau de la maturation du pré-ARNm HTR2C contribue également au PWS [133].

En ce qui concerne le syndrome de Bardet-Biedl (BBS), il est caractérisé par une rétinopathie pigmentaire, une polydactylie, un hypogonadisme chez les garçons, des difficultés d'apprentissage, des anomalies rénales et par l'obésité [129]. L'obésité se développe au cours des premières années de la vie et s'accompagne de résistance à l'insuline dans 45% des cas. Ce syndrome présente une hétérogénéité génétique vaste et à ce jour 14 gènes ont été associés à ce syndrome. [134]

La plupart des protéines BBS sont impliquées dans la fonction ciliée [135]. Or la suppression de la fonction ciliée dans les neurones à POMC conduit à une obésité hyperphagique chez la souris [136] et les protéines BBS sont nécessaires à la signalisation de la leptine [137], montrant le lien entre la signalisation des protéines BBS et la voie de la leptine-mélanocortine.

D'autres formes syndromiques d'obésité comme les syndromes d'Alström et de Cohen n'impliquent qu'un seul gène : respectivement ALMS1 et COH1 [138,139]. Le syndrome d'Alström présente les caractéristiques cliniques suivantes : rétinopathie pigmentaire, surdité sensorineurale et résistance à l'insuline, alors que le syndrome de Cohen est caractérisé par un retard psychomoteur, une microcéphalie, un dysmorphisme facial et une granulocytopénie.

GNAS est un locus complexe soumis à empreintes uniquement maternelles. Des mutations du gène GNAS conduisent à l'obésité dans le cas de l'ostéodystrophie héréditaire d'Albright [140 à142].

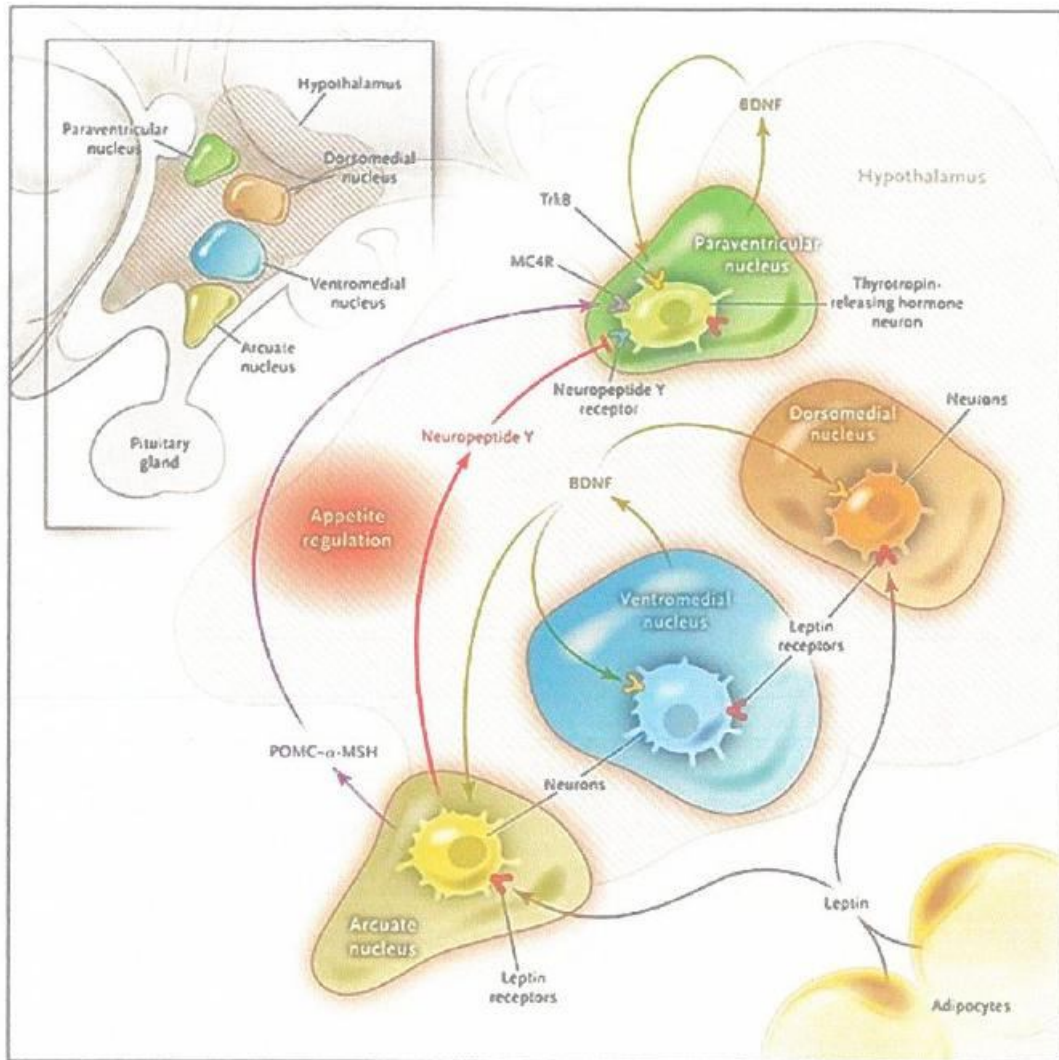
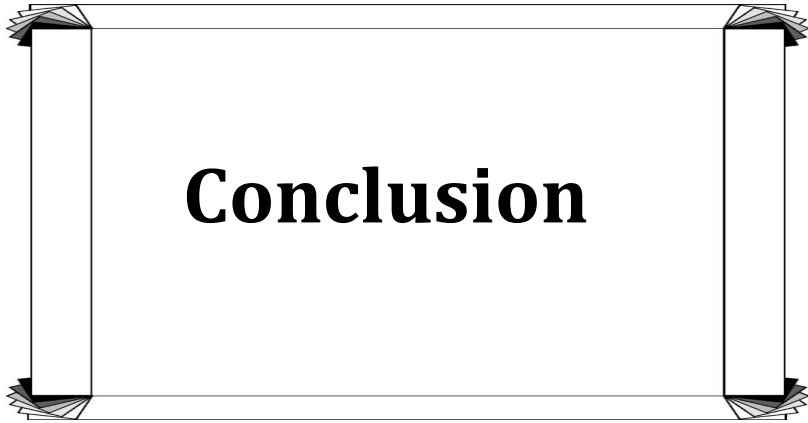


Figure 7 : Les principales sites d'action des différents gènes au niveau de l'hypothalamus



# Conclusion

L'obésité, pathologie fréquente et complexe, est devenue la première épidémie non infectieuse de l'histoire et constitue par conséquent un des problèmes majeurs en termes de santé publique non seulement dans les pays industrialisés mais aussi dans les pays en voie de développement.

L'obésité, comme beaucoup de maladies humaines fréquentes, est d'origine multifactorielle, liée à l'interaction de facteurs d'environnement «obésogènes » avec des gènes de prédisposition au surpoids transmis d'une génération à l'autre, voire sélectionnés car ayant apporté à un moment de l'histoire de l'humanité un avantage en termes de survie de l'espèce.

Incontestablement, la corpulence est un des traits humains les plus héréditaires. Les études des vrais jumeaux ont démontré la concordance quasi absolue de leur corpulence, même quand les jumeaux avaient été élevés séparément dans des familles adoptives différentes. De même, leur tendance éventuelle à l'obésité est à rapprocher des caractéristiques de leur parents biologiques mais non des parents adoptifs. La suralimentation contrôlée de jumeaux conduit à une prise de poids certes très variable d'une paire à l'autre mais, là encore, quasi identique entre les deux jumeaux d'une même paire. Ainsi la réponse au régime riche en graisses est un trait génétiquement déterminé. Certains sujets résistent à l'obésité, alors que d'autres sont très sensibles au régime obésogène, la reprise paraît donc génétiquement déterminée.

Pour relativement comprendre ce mystère de la régulation pondérale, la souris obèse a été le premier instrument de travail.

Des structures neurologiques ont été les premières soupçonnées et visées dans l'exploration de l'équilibre pondérale: la destruction des noyaux hypothalamiques ventro-médians déclenche une hyperphagie et une obésité alors

que celle des noyaux hypothalamiques latéraux engendre une aphagie persistante évoluant vers la mort.

Déjà en 1958, Hervey, grâce à des expériences de parabiose réalisées sur des rats avec ou sans lésions de ces structures nerveuses, a évoqué l'existence d'un facteur circulant jouant le rôle de régulateur de la prise alimentaire; les structures hypothalamiques seraient le siège des récepteurs de cette substance circulante.

Et jusqu'en 1994, aucune donnée scientifique et fiable sur ce sujet n'a été obtenue. En effet, Friedman et collaborateurs, dans la même année, ont identifié chez la souris un gène situé au niveau du chromosome 6 et codant pour un facteur circulant régulant la pondérose: ce facteur fut baptisé « leptine », c'est une protéine de 146AA, hormone sécrétée par les adipocytes avec des récepteurs au niveau de l'hypothalamus, du foie, des poumons, etc.

Les formes d'obésité monogénique sont rares, consanguines, sévères et à début précoce dans l'enfance, elles sont monogéniques à transmission récessive avec un rôle simplement permissif de l'environnement. Elles concernent des mutations dans le gène de la leptine et de son récepteur, et des mutations des produits de la voie des mélanocortines, cible de la leptine dans l'hypothalamus; mutations du gène de la POMC et de la proconvertase 1 responsable du clivage de POMC en ACTH et en  $\alpha$ MSH. D'autres mutations plus fréquentes comme celles du récepteur 4 aux mélanocortines ont une expressivité variable mais l'inactivité est suffisante pour conduire à des anomalies précoces de la prise alimentaire.

Les formes communes de l'obésité sont au contraire polygéniques. La pression extrême de l'environnement moderne dépasse les capacités d'adaptation homéostatique des individus génétiquement prédisposés à l'obésité, conduisant à un déséquilibre énergétique propice au stockage sous forme de graisse. Certains

gènes candidats comme les protéines découplantes, le récepteur 03 adrénérgique, ou les régions régulatrices du gène de la leptine jouent un rôle mineur dans la constitution ou l'aggravation des surpoids. Les explorations « génome entier » de familles obèses ont localisé des gènes majeurs d'obésité sur les chromosomes 2, 5, 10, 11 et 20. Leur identification grâce aux techniques de clonage positionnel et de génomique fonctionnelle permettra de mieux connaître les déterminants moléculaires de l'obésité et de définir les cibles de nouvelles thérapeutiques.



# Résumés

## Resumé

**Titre : Génétique de l'obésité : vers la compréhension d'un syndrome complexe.**

**Auteur : Dr Abdellah AMARTINI**

**Mots clefs : Obésité, génétique, proconvertase, monogénique, polygénique**

L'obésité est une maladie complexe, tant pour ses formes cliniques que pour ses facteurs physiopathologiques et ses conséquences pathologiques.

L'obésité est devenue un problème de santé à l'échelle mondiale. Ces dernières années, la prévalence de l'obésité n'a cessé d'augmenter partout dans le monde touchant aussi bien les pays développés que ceux en voie de développement.

Si les facteurs environnementaux et épigénétiques expliquent une partie de l'épidémie de l'obésité, les facteurs génétiques contribuent également aux variations interindividuelles dans le risque de l'obésité. Cette proportion de la variation génétique entre les individus représente l'héritabilité.

La connaissance de l'environnement et de ses interactions avec les gènes est la clef des prochaines découvertes pour les maladies complexes telles que l'obésité. La poursuite des recherches dans le domaine de l'obésité devrait amener dans les prochaines années à de nouvelles perspectives dans la compréhension de cette maladie.

Notre travail a porté essentiellement sur les différentes voies de l'exploration génétique et moléculaire de l'obésité en se basant sur les dernières recherches scientifiques dans ce domaine.

## Summary

**Title : Genetic of obesity :Towards the understanding of a complex syndrome**

**Author :Dr Abdellah AMARTINI**

**Key words : Obesity, genetic, prohormone convertase ,monogenic, polygenic**

Obesity is a complex disease not only for its clinical forms and its pathophysiological factors but also its pathological consequences.

Obesity is globally becoming a health problem. During the latest years, the prevalence of obesity continued to increase all over the world affecting both developed and developing countries.

If the environmental and epigenetic factors account for a part of the obesity pandemic, genetic factors equally contributes to the inter-individual variations with regard to obesity risk. This proportion of the phenotypic variation between the individuals constitutes the heritability.

Knowledge of environment and its interactions with regard to the genes is the key to the next discoveries for the complex diseases, such as obesity. Further research on obesity area should lead, within the upcoming years, to new perspectives for the understanding of the predisposition to obesity.

Our work essentially deals with the different ways for the genetic and molecular exploitation of obesity based on the recent scientific surveys in the area.

## ملخص

**العنوان: جينية البدانة: من أجل فهم أفضل لأعراض معقدة**

**المؤلف: د. عبد الله أمرتيني**

الكلمات الرئيسية : سمنة- جيني- البروكنفرترار- أحادي الجين ، متعدد الجين

البدانة مرض معقد، وذلك من خلال تظاهراته المتعددة والتي يمكن إجمالها في أشكاله السريرية وعوامله الفيزيائية المرضية من خلال قصور وظائف الأعضاء وكذا مخلفاته ونتائجه الوخيمة على الوظائف الاعتيادية للجسد.

إن البدانة أو السمنة أضحت من الإشكالات الصحية العويصة على الصعيد الدولي، حيث شهدت هذه السنوات الأخيرة تزايدا في جميع البلدان سواء كانت نامية أو متقدمة.

إذا كانت العوامل البيئية والظواهر الجينية- الوراثة تفسر جزءا من الوباء، فإن العوامل الجينية تساهم كذلك في النسبية ما بين الأفراد في احتمال الإصابة به. هذه النسبة في التغير الطابع الوراثي لدى الساكنة، الراجع إلى التغير الجيني بين الأفراد، يشكل إمكانية التوريث.

إن تمثل البيئة وتفاعلاتها مع الجينات يمكن اعتبارها مفتاحا للاستكشافات القادمة للأمراض المعقدة للسمنة، إن متابعة الأبحاث في هذا المجال من شأنه أن يقود مستقبلا إلى فتح آفاق جديدة لفهم قابلية الإصابة بهذا المرض.

و قد انصب عملنا أساسا على الطرق المختلفة للاستكشاف الجيني والجزيئي وذلك بالاستناد على مستجدات الأبحاث العلمية في هذا الميدان.



# **Bibliographie**

- [1] **WORLD HEALTH ORGANISATION:**  
Obesity: preventing and managing the global epidemic.  
Report of a WHO consultation on obesity.  
Geneva, 3-5 June 1997 (WHO/NUT/NDC/98.1), 1998.
- [2] **BOUR (H).**  
Obésité: quelques données générales.  
Rev Prat 1976,26 (39), 2627-2631
- [3] **GILBERT - DREYFUS et ALEXANDRE (C.).**  
Les obésités  
Med Sci 1953, 9 (30) : 11-76.
- [4] **DOYARD (P A).**  
Obésité de l'enfant – Définition-  
Enquête épidémiologique - Fréquence.  
Rev Prat (Paris) 1980 ; 30 (27): 1739-1744.
- [5] **APFELBAU M.**  
Technique de mesure de la masse grasse.  
Rev Prat 1976; 26 (39) : 2733-2737.
- [6] **BERNIER JO.**  
La dissection isotopique.  
Rev Prat 1964; 14 (28) : 3483.
- [7] **L BJORNTORP P.**  
Obesity.  
Lancet 1997: 350: 423 - 426.
- [8] **KUCZMARSKI RJ FLEGAL KM CABELL SM JOHNSON CL.**  
Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and  
Nutrition Examination Surveys. 1960 to 1991.  
JAMA 1994: 274 : 205-211

- [9] **SEIDELL JC.**  
Obesity in Europe: Scaling an epidemic.  
Int J Obes 1995; 19 (suppl 3): 1 - 4.
- [10] **SEIDELL JC.**  
Time trends in obesity: an epidemiological perspective.  
Horm Metab Res 1997; 29: 155-158.
- [11] **GUY GRAND B REBUFPE-SCRIVE.**  
Cellularité du tissu adipeux chez l'homme. Conséquences pour la prophylaxie de l'obésité.  
Rev Prat Paris 1976; 26 (39) : 2643.
- [12] **ANONYM US.**  
Health implication of obesity. NIH consensus.  
Ann Intern Med 1985; 103: 1073-1077
- [13] **BRAY GA.**  
Path physiology of obesity.  
Am J Clin Nutr 1992; 55 (suppl): 488-499.
- [14] **EPSTEIN FH HIGGINS M.**  
Epidemiology of obesity. In: Bjorntorp P.  
Philadelphia, Brodoff BN, 1992: 330 - 342.
- [15] **HODGE AM ZIMMEL PZ.**  
The epidemiology of obesity.  
Baillière Clin Endocrinol Metab 1994; 8: 577 - 599.
- [16] **VAGUE (J.).**  
La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité.  
Presse Med 1947 ; 30 : 339 - 340.
- [17] **Scottish intercollegiate guideline network.**  
Integrating prevention with weight management.  
Edinburgh: royal College of physicians of Edinburgh. 1996

- [18] **INSTITUTE OF MEDECINE IOM.**  
Weighing the options: Criteria for evaluating weight-management programs.  
Washington De. National Academie Press, 1995
- [19] **CHARLES M BAS DEVANT A ESCHWÉGE E.**  
Prévalence de l'obésité de l'adulte en France. La situation en 2000. A partir des résultats des études ObEpi.  
Ann Endocrinol 2002 ; 63 : 154-8.
- [20] **LIORET S VOLATIER JA BASDEVANT A POUILLOT R MARTIN A.**  
Prévalence de l'obésité infantile en France: aspects démographiques, géographiques et socio-économiques, d'après l'enquête INCA.  
Cah Nut Diet 2001; 36: 404-11.
- [21] **DUPORT N CASTETBON K GUIGNON N HERCBERG S.**  
Corpulence des enfants scolarisés en grande section de maternelle en France métropolitaine et département d'outre-mer: variations régionales et disparités urbaines.  
BEH 2003 : 18-19 : 82-4.
- [22] **HEITMANN BL.**  
Body fat in the adult Danish population aged 35-65 years: an epidemiological study.  
Int J Obes 1991: 15: 535-545.
- [23] **FREEDMAN DS WILLIAMSON DF CROFT 18 BALLEW C BYERS T.**  
Relation of body fat distribution to ischemic heart disease.  
Am J Epidemiol 1995; 142: 53 - 63.
- [24] **BLACKBURN JL DWYERS JT FLANDERS WD.**  
Report of the American Institute of Nutrition Steering Committee on Healthy Weight.  
J Nutr 1994; 124: 2240-2243.

- [25] **DWYERS J.**  
Policy and Healthy Weight.  
Am Clin Nutr 1996; 63: 415 -418.
- [26] **MEISLER JB St JEOR S FOREWORD.**  
American Health Foundation roundtable on healthy weight.  
Am Clint Nut 1996; 63: 409-411.
- [27] **BRAY GA.**  
Complication of obesity.  
Ann Intern Med 1985; 103: 1052-1062.
- [28] **MASSON JE WILLETT WC ST AMPFER MJ et Al.**  
Body weight and mortality among women.  
N Engl J Med 1995; 333: 677-685 .
- [29] **WILLETT WC MASSON JE ST AMPFER MJ et Al.**  
Weight, weight chance, and coronary heart disease in women. Risk within the  
«normal» weight range.  
JAMA 1995; 273: 461-465.
- [30] **SJOSTROM L.**  
Impacts of body weight, body composition, and adipose tissue distribution on  
morbidity and mortality.  
In Stunkard AJ, Wadden TA eds. Obesity. Theory and practice.  
NEW YORK: Raven Press 1993: 13 - 41.
- [31] **FOLSOM AR KA YE SA SELLERS TA et Al.**  
Body fat distribution and 5-year risk of death in older women.  
JAMA 1993; 269: 483-487.
- [32] **VAN ITALIE TB.**  
Prevalence of obesity.  
Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25: 887-905.

- [33] **KISSEBAH AH EV ANS DJ PERIES A WILSON CR.**  
Endocrinology; characteristics in regional obesity: role of sex steroids. In Vague. Bjorntorp P. Guy-Grand B et al Eds: metabolic complications of obesity.  
Amsterdam, Elsevier Science Publisher 1985; 115-30.
- [34] **JENS P BERG.**  
The adipocyte fatty acid-binding proteins links obesity and insulin-resistance.  
European journal of endocrinology 1997; 136: 467-468.
- [35] **DE SIMONE G DEVEREUX RB ROMAN MJ ALDERMAN MH, LARAGH JH.**  
Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults.  
Hypertension 1994; 23: 600-606.
- [36] **IBRAY GA.**  
Health hazards of obesity.  
Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25: 907-915.
- [37] **BASDEV ANT A LE BAEZIC M GUY GRAND B.**  
Les obésités.  
Neuilly sur seine: Ardix Médical 1993 ; 1-113.
- [38] **ARNER P.**  
Catecholamine-induced lipolysis in obesity.  
Int J Obes 1999; 23 (Suppl. 1): 10-3.
- [39] **MOHAMED ALI V PINKNEY JH COPPACK SW.**  
Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ.  
Int J Obes 1998; 22: 1145-58.
- [40] **PIETRI-ROUXEL F STROBERG AD.**  
Les récepteurs  $\beta$  adrénergiques et le tissu adipeux.  
Reprod Hum Horm 1998 ; 11 : 493-7.

- [41] **WOLF G.**  
The uncoupling proteins UCP2 and UCP3 in skeletal muscle.  
Nutr Rev 2001; 59: 56-7.
- [42] **PERLEMUTER L COLLIN G SELAM J L.**  
Diabète et maladies métaboliques.  
Masson Paris 2000 ; 3 : 329 - 38.
- [43] **DECOURT J et DOUMIC J M.**  
Schéma anthropométrique appliqué à l'endocrinologie, le "morphotype masculin".  
Sem Hôp Paris 1950; 26: 2457-2483.
- [44] **DECOURT J et DOUMIC J M.**  
Aspects anthropométriques des obésités.  
Sem Hôp Paris 1952; 20: 844-854.
- [45] **VAGUE J.**  
Les obésités - Etude biométrique.  
Biol Med 1947; 36: 33-79.
- [46] **VAGUE J.**  
Le diabète de la femme androïde.  
Presse Med 1949; 57: 835-837.
- [47] **VAGUE J.**  
Différentiation sexuelle et répartition grasseuse.  
Sem Hôp Paris 1950; 49: 2387.
- [48] **VAGUE J.**  
Origines, évolution et traitement des obésités.  
Edition Sandoz 1968.
- [49] **VAGUE J et FERNASSE R.**  
Le rapport adipo-musculaire.  
Rev Franç Endocr Clin 1965 ; 2-: 365.

- [50] **MORON J et ROUJON G.**  
Approche thérapeutique et étiologique des obésités.  
Equilibre, condition d'harmonie, 1 ère édition, 1978.
- [51] **BJORNTROP P.**  
Endocrine abnormalities of obesity.
- [52] **BJORNTROP P.**  
Fatty acids, hyperinsulinemia and insulin resistance: which comes first ?  
Curr Opin Lipidol 1994; 5: 16616-74.
- [53] **DESPRES JP.**  
Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution.  
Curr Opin Lipidol 1992; 2: 5-15.
- [54] **JEQUIER E.**  
Interaction between lipid oxidation and glucose utilization in humans.  
Nutr Metab Cardiovasc Dis 1997; 7: 336 - 40.
- [55] **SOCIETY OF ACTUARIES.**  
Build and food pressure study.  
1 vol Chicago; the society 1959.
- [56] **DICIMETIERE P RICHARD J L**  
The relationship between subsets of anthropometrics upper versus lower body measurements coronary heart disease risk in middle aged men. The Paris prospective study 1.  
Int J Ob es 1988; 12: 557-565.
- [57] **RABKIN S W MATHEWSON FA HSU P H.**  
Relation of weight to development of ischemic heart disease in the cohort of young North American men after a 26 year observation period: the manitobe study.  
Am J Cardiol 1977; 39: 452 - 458.

- [58] **ALEXANDER J K.**  
The cardiomyopathy of obesity.  
Prog Cardiovasc Dis 1985; 27: 325-334.
- [59] **LUCE JM.**  
Respiratory complication of obesity.  
Chest 1980; 78: 626-631.
- [60] **REA VEN G M HOFFMAN B B.**  
A role for insulin in the etiology and course of hypertension.  
Lancet 1987; II: 435-436.
- [61] **BASSI G TESSARI L.**  
L'insuffisance veineuse chronique du membre adipeux.  
Phlébologie 1988 ; 41 : 603-608.
- [62] **MASSE J P GLIMET T KUNTZ D.**  
Gonarthrose et obésité.  
Rev Rhum 1988 ; 55 : 973-978.
- [63] **LEQUESNE M.**  
Les facteurs étiologiques de la coxarthrose destructrice rapide.  
Presse Med 1989; 18: 1231-1233.
- [64] **DIEHL A M GOODMAN Z ISHAK K G.**  
Alcohol like liver disease in nonalcoholic. A clinical and histologic comparison  
with alcohol-induced liver injury.  
Gastroenterology 1988; 95: 1056-1062.
- [65] **BRAILLON A CAPRON J P HERVE M A et al.**  
Liver in obesity.  
Gut 1985; 26: 133-139.
- [66] **FALCHUK K R FISKE S C HAGGITT R C FEDERMAN M TREY C.**  
Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyaline in diabetes mellitus.  
Gastroenterology 1980; 78: 535-541.

- [67] **OSLER M.**  
Obesity and cancer.  
Dan Med Bull 1987; 34: 276-274.
- [68] **ZIEGLER O DEBRY G.**  
Traitement des obésités primitives.  
Encycl. Méd. Chir. (Elsevier Paris). Endocrinologie Nutrition 1997;  
10-506-H-10 :10p
- [69] **CHEVALIER.JM PATTOU F.**  
Chirurgie de l'obésité. Rapport présenté au 106e congrès français de chirurgie.  
Monographies de l'association française de chirurgie.  
Rueil-Malmaison, Arnette 2004.
- [70] **BASDEVANT A.**  
Recommandation des sociétés savantes sur la chirurgie de l'obésité. In :  
Basdevant A.  
Guy Grand B (eds). Médecine de l'obésité. Paris: Médecine sciences.  
Flammarion 2004: 409-12.
- [71] **ALFEDIAM AFERO SNDLF.**  
Recommandation pour le diagnostic, la prévention et le traitement de  
l'obésité.  
Diabètes Metab 1998 ; 24 : 3-9.
- [72] **BASDEVANT A LAVILLE M ZIEGLER O.**  
Guide pratique pour le diagnostic, la prévention, le traitement des obésités en  
France.  
Diabètes Metab 1998 ; 24 : 10-42.
- [73] **NIH.**  
The practical guide: identification, evaluation and treatment of overweight and  
obesity in adults. NIH Publication (Eds): NIH, NHLBI. North American  
Association for Study. Obesity, 2000.

- [74] **NIH.**  
Clinical guidelines on identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. NIH  
Publication 1998; 98-4083.
- [75] **AESO.**  
Management of obesity in adults: Project for European primary care.  
Int .T Obes 2004; 28: S226-S231.
- [76] **International Diabetes Federation.**  
The IFD consensus world wide definition of the metabolic syndrome.  
[www.idf.org/webdata/docs/Metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf).
- [77] **ZIEGLERO.**  
Comportement alimentaire et ses désordres. Pour la pratique.  
Rev Prat 2000; 50 : 521-5.
- [78] **GOUGIS S BASDEVANT A.**  
Traitement de l'obésité. Alimentation. In : Basdevant A.  
Guy Grand B (eds). Médecine de l'obésité. Paris: Médecine sciences.  
Flammarion 2004 : 228-45.
- [79] **VAN GAAL LF RISSANEN AM SHEEN AJ ZIEGLER O ROSSNER S.**  
Effects of the cannabinoïd-I receptor blocker, rimonabant, on weight reduction and cardiovascular risk factor in obese patients. One-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 2005; 365: 1389-97.
- [80] **ZIEGLER O GUY GRAND B.**  
Traitement médicamenteux de l'obésité. In : Basdevant A.  
Guy Grand B (eds). Médecine de l'obésité. Paris: Médecine sciences.  
Flammarion 2004 : 253-61.
- [81] **LINQUETTE M FOSSATI P LEFEBRE J et CAPIER P.**  
Etude isotopique des compartiments liquidiens chez l'homme.  
Actual Endocr, Expansion Ed 1969 ; 201 p.

- [82] ORGANISATION MODIALE DE LA SANTÉ - O.M.S.**  
 V Appréciation de l'état nutritionnel des populations.  
 Série de Monographie N°53.  
 Genève 1979 - Par DERRICK B. JELLIFE ;
- [83] CHINN, S. (2006)**  
 Definitions of childhood obesity: current practice.  
 Eur .J Clin 'vutr, 60, 1189-94 .
- [84] SJOSTROM, L., NARBRO, K., SJOSTROM, C.D., KARASON, K.,  
 LARSSON, B., WEDEL, H, LYSTIG, T., SULLIVAN, M., BOUCHARD,  
 C., CARLSSON, B. ET AL. (2007)**  
 Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects.  
 N Engl. J Med, 357,741-52.
- [85] MASON, E.E., TANG, S., RENQUIST, K.E., BARNES, D.T., CULLEN,  
 J.J., DOHERTY, C. AND MAHER, J. W. (1997)**  
 A decade of change in obesity surgery.  
 National Bariatric Surgery  
 Registry (NBSR) Contributors. Obes Surg, 7, 189-97.
- [86] SAMUEL, L, MASON, E.E., RENQUIST, K.E., HUANG, Y.H.,  
 ZIMMERMAN, M.B. AND JAMAL, M. (2006)**  
 Bariatric surgery trends: an 18-year report from the International Bariatric  
 Surgery  
 Registry. Am. J Surg, 192,657-62.
- [87] SANTRY, H.P., GILLEN, D.L. AND LAUDERDALE, D.S. (2005)**  
 Trends in bariatric surgical procedures.  
 Jama, 294, 1909-17.

- [88] **ADAMS, T.D., GRESS, R.E., SMITH, S.C., HALVERSON, R.C., SIMPER, S.C., ROSAMOND, W.D., LAMONTE, M.J., STROLLP, AM. AND HUNT, S.C. (2007)**  
 Long-term mortality after gastric bypass surgery.  
 N Engl. J Med, 357,753-61.
- [89] **LIVINGSTON, E.H. (2002)**  
 Obesity and its surgical management.  
 Am. J Surg, 184, 103-13.
- [90] **FISHER, B.L. AND SCHAUER, P. (2002)**  
 Medical and surgical options in the treatment of severe obesity.  
 Am. J Surg, 184, 9S- 16S.
- [91] **KORENKOV, M. AND SAUERLAND, S. (2007)**  
 Clinical update: bariatric surgery.  
 Lancel, 370, 1988-90.
- [92] **O'BRIEN, P.E., DIXON, JB., LAURIE, C., SKINNER, S., PROIETTO, J., .MCNEIL, J., STRAUSS, B., MARKS, S., SCHACHTER, L., CHAPMAN, L. ET AL. (2006)**  
 Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial.  
 Ann Intern Med, 144,625-33 .
- [93] **INGE, T.H., XANTHAKOS, S.A. AND ZELLER, M.H. (2007)**  
 Bariatric surgery for pediatric extreme obesity: now or later?  
 Int. J Obes (Land), 31, 1-14.
- [94] **DAN, D., HARNANAN, D., SEETAHAL, S., NARAYNSINGH, V. AND TEELUCKSINGH, S. (2010)**  
 Bariatric surgery in the management of childhood obesity: should there be an age limit?  
 Obes. Surg, 20, 114-7.

- [95] **BOURQUELOT, P., TAWAKOL, J.B., GAUDRIC, J, NATARIO, A., FRANCO, G., TURMEL-RODRIGUES, L., VAN LAERE, O. AND RAYNAUD, A. (2009)**  
Lipectomy as a new approach to secondary procedure superficialization of direct autogenous forearm radial-cephalic arteriovenous accesses for hemodialysis.  
J Vasc Surg, 50,369-74,374 el.
- [96] **NEEL, JV. (1962)**  
Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?  
Am J Hum Genet, 14, 353-62.
- [97] **SPEAKMAN, JR. (2007)**  
A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the "predation release" hypothesis. Cell Metab, 6, 5-12.
- [98] **JIMENEZ-CHIILARO.N, LC., ISGANAITIS, E., CHARALAMBOUS, M, GESTA, S., PENTINAT-PELEGRIN, R., FAUCETTE,. R.R., OLIS, J.P., CHOW, A., DIAZ, R., FERGUSON-SMITH, A ET AL. (2009)**  
Intergenerational transmission of glucose intolerance and obesity by in utero undernutrition in mice.  
Diabetes, 58,460-8.
- [99] **FRAGA, M.F., BALLESTAR, E., PAZ, M.F., ROPERA, S., SETIEN, F., BALLESTAR, M.L., HEINE- SUNER, D., CIGUDOSA, LC., URIOSTE, M., BENITEZ, L ET AL. (2005)**  
Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins.  
Proc Natl Acad Sci USA, 102, 10604-9.
- [100] **POULSEN, P., ESTELLER, M, VAAG, A. AND FRAGA, M.F. (2007)**  
The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases.  
Pediatr Res, 61, 38R-42R.

- [101] **PLAGEMANN, A., HARDER, T., BRUNN, M., HARDER, A., ROCPKE, K., WITTRICK-STAAR, M., ZISKA, T., SCHELLONG, K., RODEKAMP, E., MELCHIOR, K. ET AL. (2009)**  
Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome.  
J Physiol, 587,4963-76.
- [102] **MILAGRO, F.I., CAMPION, J., GARCIA-DIAZ, D.F., GOYENECHEA, E., L'ATEMAIN, L. AND 'IV MARTINEZ, JA (2009)**  
High fat diet-induced obesity modifies the methylation pattern of leptin promoter in rats.  
J Physiol Biochem, 65, 1-9 .
- [103] **GLUCKMAN, PD., LILLYCRAP, KA, VICKERS, M.H., PLEASANTS, AB., PHILLIPS, E.S BEEDLE, A.S., BURDGE, G.E. AND HANSON, M.A. (2007)**  
Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status.  
Proc Natl Acad Sci USA. 104, 12796-800.
- [104] **FRISO, S. AND CHOI, S.W. (2002)**  
Gene-nutrient interactions and DNA methylation.  
J Nutr. 132, 2382S-2387S.
- [105] **FRISO, S. AND CHOI, S.W. (2005)**  
Gene-nutrient interactions in one-carbon metabolism.  
Curr Drug Metab, 6,37-46 .
- [106] **SULLIVAN, E.L. AND GRAVE, K.L. (2010)**  
Metabolic imprinting in obesity.  
Forum Nutr, 63, 186-94.

- [107] **BOUCHARD, L., RABASA-LHORET, R., FARAJ, M., LAVOIE, M.E., MILL, J., PERUSSE, L. AND VOHL, M.C. (2010)**  
 Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction.  
 Am J Clin Nutr, 91, 309-20.
- [108] **FAROOQI, I.S. AND O'RAHILLY, S. (2008)**  
 Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 4,569-77.
- [109] **FAROOQI, I.S., KEOGH, JM YEO, G.S., LANK; EJ., CHEETHAM,. T. AND O'RAHILLY, S. (2003)**  
 Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N Engl J Med, 348, 1085-95.
- [110] **FAROOQI, I.S., VOLDERS, K., STANHOPE, R., HEUSCHKEL, R., WHITE, A, LANK, E., KEOGH, J, O'RAHILLY, S. AND CREEMERS, LW. (2007)**  
 Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3.  
 J Clin Endocrinol Metab, 92, 2 3369-73.
- [111] **FAROOQI, I.S., WANGENSTEEN, T., COLLINS, S., KIMBER, W., MATARESE, G., KEOGH, .JM., LANK, E., BOTTOMLEY, B., LOPEZ-FERNANDEZ, J, FERRAZ-AMARA, I. ET AL. (2007)**  
 Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor.  
 N Engl J Med, 356,237-47.
- [112] **GRAY, J., YEO, G., HUNG, E., KEOGH, J, CLAYTON, P., BANERJEE, K., MCAULAY, A., O'RAHILLY, S. AND FAROOQI, I.S. (2007)**  
 Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. Int J Obes (Lond), 31,359-64.

- [113] **GRAY, J, YEO, G.S., COX, J.J., MORTON, J, ADLAM, A.L., KEOGH, J.M., YANOVSKT, JA., EL GHARBAWY, A., HAN, JC., TUNG, Y.C. EL AL. (2006)**  
Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene.  
Diabetes, 55,3366-71.
- [114] **HOLDCR, JL., JR., BUTTE, N.F. AND ZINN, A.R. (2000)**  
Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene.  
Hum Mol Genet, 9,101-8.
- [115] **JACKSON, R.S., CREEMERS, JW., FAROOQI, I.S., RAFFIN-SANSON, M.L., VARRO, A., DOCKRAY, GJ., HOLST, JJ, BRUBAKER, P.L., CORVOL, P., POLONSKY, K.S. EL AL. (2003)**  
Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency.  
J Clin Invest, 112, 1550-60 ..
- [116] **JACKSON, R.S., CREEMERS, .J.W., OHAGI, S., RAFFIN-SANSON, M.L., SANDERS, L., MONTAGUE, C.T., HUTTON, JC. AND O'RAHILLY, S. (1997)**  
Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene.  
Nat Genet, 16,303-6.
- [117] **KRUDE, H., BIEBERMANN, H., LUCK, W., HORN, R., BRABANT, G. AND GRUTERS, A. (1998)**  
Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans.  
Nat Genet, 19, 155-7.

- [118] **MONTAGUE, CT., FAROOQI, LS., WHITEHEAD, J.P., SOOS, M.A, RAU, H., WAREHAM, N.J., SEWTER, C.P., DIGBY, JE., MOHAMMED, S.N., HURST, J.A. ET AL. (1997)**  
Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans.  
Nature, 387,903-8.
- [119] **STROBEL, A, ISSAD, T., CAMOM, L., OZATA, M. AND STROBERG, AD. (1998)**  
A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity.  
Nat Genet, 18,213-5.
- [120] **VAISSE, C., CLEMENT, K., GUY-GRAND, B. AND FROGUEL, P. (1998)**  
A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity.  
Nat Genet, 20, 113-4.
- [121] **YEO, G.S., CONME HUNG, C.C., ROCHFORD, J., KEOGH, J., GRAY, J., SIVARAMAKNSHNAN, S., O'RAHILLY, S. AND FAROOQI, I.S. (2004)**  
A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay.  
Nat Neurosci, 7, 1187-9.
- [122] **YEO, G.S., FAROOQL, I.S., AMMLAN, S., HALSALL, DJ., STANHOPE, R.G. AND O'RAHILLY, S. (1998)**  
A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity.  
Nat Genet, 20, 111-2.

- [123] **YEO, G.S., LANK, E.L, FAROOQL, IS., KEOGH, J., CHALHS, B.G. AND O'RAHLLLY, S. (2003)**  
Mutations in the human melanocortin-4 receptor gene associated with severe familial obesity disrupts receptor function through multiple molecular mechanisms.  
Hum Mol Genet, 12,561-74.
- [124] **FAROOQL, I.S., MATARESE, G., LORD, G.M., KEOGH, JM., LAWRENCE, E., AGWU, C., SANNA, V., JEBB, S.A., PERNA, F., FONTANA, S. ET AL. (2002)**  
Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency.  
J Clin invest, 110,1093-103.
- [125] **OZATA, M., VCKAYA, G., BEYHAN, Z. AND OZDEMIR, LC. (1999)**  
Plasma leptin levels in - male patients with idiopathic central diabetes insipidus.  
J Endocrinol Invest, 22,451-4.
- [126] **HAN, JC., LIU, Q.R., JONES, M., LEVINN, R.L., MENZIE, C.M., JEFFERSON-GEORGE, K.S., ADLER-WAILES, D.C., SANFORD, E.L., LACBAWAN, F.L., UHL, G.R. ET AL. (2008)**  
Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome.  
N Engl J Med, 359,918-27.
- [127] **FAROOQL, IS., JEBB, S.A, LANGMACK, G., LAWRENCE, E., CHEETHAM, C.H., PRENTICE, A.M., HUGHES, I.A., MCCAMISH, M.A. AND O'RAHILLY, S. (1999)**  
Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency.  
N Engl J Med, 341,879-84.

- [128] **CHNSTODOUHDES, C., SCARDA, A, GRANZOTTO, M., MILAN, G., DALLA NORA, E., KEOGH, J., DE PERGOLA, G., STIRLING, H., PANNACCIULLI, N., SETHI, J.K. ET AL. (2006)**  
WNT10B mutations in human obesity. *Diabetologia*, 49,678-84.
- [129] **DELRUE, M.A. AND MICHAUD, J.L. (2004)**  
Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Arch Clin Genet*, 66, 83-93.
- [130] **SAHOO, T., DEL GAUDLO, O., GERMAN, JR., SHMAWL, M., PETERS, S.V., PERSON, R.E., GARNICA, A, CHEUNG, S.W. AND BEAUDET, AL. (2008)**  
Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 CID box small nucleolar RNA cluster. *Nat Genet*, 40, 719-21.
- [131] **DE SMITH, A.J, PURMANN, C., WALTERS, R.G., ELLIS, R.1., HOLDER, S.E., VAN HAELST, M.M., BRADY, AF., FAIRBROTHER, U.L., DATTANI, M., KEOGH, J.M. ET AL. (2009)**  
A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism.  
*Hum Mol Genet*, 18,3257-65.
- [132] **DUKER, AL., BALHF, B.C., BAWLE, E.V., PERSON, R.E., MAHADEVAN, S., ALHMAN, S., THOMPSON, R., TRAYLOR, R., BEJJANI, B.A, SHAFFER, L.G. ET AL. (2010)**  
Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 CID box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome.  
*Eur J Hum Genet*.
- [133] **KISHORE, S. AND STAMM, S. (2006)**  
The snoRNA HBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin receptor 2C.  
*Science*, 311,230-2.

- [134] **MULLER, J., STOETZEL, C., VLLICNT, M.C., LELTCH, C.C., LAURIER, V., DANSE, J.M., HELLE, S., MARION, V., BENNOUNA-GREENE, V., VICAIRE, S. ET AL. (2010)**  
Identification of 28 novel mutations in the Bardet-Biedl syndrome genes: the burden of private mutations in an extensively heterogeneous disease.  
Hum Genet, 127, 583-93.
- [135] **MYKYTYN, K. AND SHEFFIELD, V.C. (2004)**  
Establishing a connection between cilia and Bardet-Biedl Syndrome.  
Trends Mol Med, 10, 106-9.
- [136] **DAVENPORT, JR., WATTS, AJ., ROPER, V.C., CROYLE, MJ., VAN GROEN, T., WYSS, JM., NAGY, T.R., KESTERSON, R.A AND YODER, B.K. (2007)**  
Disruption of intrailagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease.  
Curr Biol, 17, 1586-94.
- [137] **SEO, S., GUO, D.F., BUGGE, K., MORGAN, D.A, RAHMOUNI, K. AND SHEFFIELD, V.C. (2009)**  
Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling.  
Hum Mol Genet, 18, 1323-31.
- [138] **MARSHALL, JD., BRONSON, KT., COLHN, G.B., NORDSTROM, A.D., MAFFEL, P., PMSEY, R.B., CAREY, C., MACDERMOTT, S., RUSSELL-EGGITT, I., SHEA, S.E. ET AL. (2005)**  
New Alstrom syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases.  
Arch Intern Med, 165, 675-83.

- [139] SEIFERT, W., HOLDER-ESPLIASSE, M., SPRANGER, S., HOCLTZENBEM, M., ROSSLER, E., DOLLFUS, H., LACOMBE, O., VERLOES, A., CHRZANOWSKA, K.H., MAEGAWA, G.H. ET AL. (2006)  
Mutational spectrum of COH1 and clinical heterogeneity in Cohen syndrome.  
J Med Genet 43, c22.
- [140] SPIEGEL, A.M. (1990)  
Albright's hereditary osteodystrophy and defective G proteins.  
N Engl. J Med 322, 146.
- [141] WEINSTEIN, L.S., GEJMAN, P.V., FRIEDMAN, E., KADOWAKI, T., COLLINS, RM., GERSHON, E.S. AND SPIEGEL, AM. (1990)  
Mutations of the Gs alpha-subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis.  
Proc Natl Acad Sci U S A, 87, 8287-90.
- [142] WEINSTEIN, L.S., XIE, T., QASEM, A, WANG, L AND CHEN, M. (2010)  
The role of GNAS and other imprinted genes in the development of obesity.  
Int. J Obes (Land), 34, 6-17.
- [143] RANKINEN, T., ZUBERI, A., CHAGNON, Y.C., WEISNAGEL, SJ., ARGYROPOULOS, G., WALTS, B., PERUSSE, L. AND BOUCHARD, C. (2006)  
The human obesity gene map: the 2005 update.  
Obesity (Silver Spring), 14,529-644.
- [144] STONE, S., ABKEVIEH, V., HUNT, S.C., GUTIN, A., RUSSELL, D.L., NEFF, C.D., RILEY, R., FREEH, G.C., HENSEL, C.H., JAMMULAPATI, S. ET AL. (2002)  
A major predisposition locus for severe obesity, at 4p15-p14.  
Am J Hum Genet, 70, 1459-68.

- [145] **OHMAN, M., OKSANEN, L., KAPRIO, J., KOSKENVUO, M., MUSTAJOKI, P., RISSANEN, A, SALMI, L, KONTULA, K. AND PELTONEN, L. (2000)**  
Genome-wide scan of obesity in Finnish sibpairs reveals linkage to chromosome Xq24 .  
J Clin Endocrinol Metab, 85,3183-90.
- [146] **STONE, S., ABKEVLCH, V., RUSSELL, D.L., RILEY, R., 1LMMS, K., TRAN, T., HEM, O., FRANK, O., JAMMULAPATI, S., NEFF, C.D. EL AL. (2006)**  
TBC1D1 is a candidate for a severe obesity gene and evidence for a gene/gene interaction in obesity predisposition.  
Hum Mol Genet, 15,2709-20.
- [147] **SUVLOLAHTI, E., OKSANEN, L.J., OHMAN, M., CANTOR, R.M., RIDDERSTRALE, M., TUOMI, T., KAPRIO, J., RISSANEN, A., MUSTAJOKI, P., JOUSILAHTI, P. EL AL. (2003)**  
The SLC6A14 gene shows evidence of association with obesity.  
J Clin Invest, 112, 1762-72 .
- [148] **MEYRE, O., FARGE, M., LECOEUR, C., PROENCA, C., DURAND, E., ALLEGAERT, F., TLCHET, J, MARRE, M., BALKAU, B., WEILL, J. EL AL. (2008)**  
R125W coding variant in TBC1D1 confers risk for familial obesity and contributes to linkage on chromosome 4p14 in the French population.  
Hum Mol Genet, 17, .1798-802.
- [149] **CHADT, A, LELEHT, K., DESHMUKH, A, JIANG, L.Q., SCHCRNECK, S., BERNHARDT, U., DREJA, T., VOGEL, H., SCHMOLZ, K., KLUGC, R. EL AL. (2008)**  
Tbc1d1 mutation in lean mouse strain confers leanness and protects from diet-induced obesity. Nat Genet, 40, 1354-9.

- [150] **SLOAN, J.L. AND MAGER, S. (1 999).**  
Cloning and functional expression of a human Na(+) and Cl(-)-dependent neutral and catIomc ammo aCld transporter B(O+).  
J Biol Chem, 274, 23740-5.
- [151] **DURAND, E., BOUTM, P., MEYRE, D., CHARLES, M.A., CLEMENT, K., DMA, C. AND RROGUEL, P. (2004)**  
Polymorphisms in the amino acid transporter solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter) member 14 gene contribute to polygenic obesity in French Caucasians. piabetes, 53,2483-6.
- [152] **BENZMOU, M., CHEVRE, J.C., WARD, K.J., LECOEUR, C., DMA, C., LOBBENS, S., DURAND, E., DELPLANQUE, J., BORBER, F.R., HEUDE, B. ET AL. (2008)**  
Endocannabinoid receptor 1 gene variations increase risk for obesity and modulate body mass index in European populations.  
Hum Mol Genet, 17, 1916-21.
- [153] **MEYRE, D., BOUATIA-NAJI, N., TOUMAN, A., SAMSON, C., LECOEUR, C., VATM, V., OHOUSSAINI, M., WACHTER, C., HERCBERG, S., CHARPENTIER, O. ET AL. (2005)**  
Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. Nat Genet, 37, 863-7.
- [154] **OAZZERRO, P., CARUSO, M.O., NOTARNICOLA, M., MISCIAGNA, O., OUERRA, V., LAEZZA, C. AND BIFULCO, M. (2007)**  
Association between cannabinoid type-1 receptor polymorphism and A75 body mass index in a southern Italian population;  
Int J Obes (Lond), 31,908-12 .

- [155] **JAEGER, J.P., MATTEVL, V.S., CALLEGAN-JACQUES, S.M. AND HUTZ, M.H. (2008)**  
Cannabinoid type-1 receptor gene polymorphisms arc associated with central obesity in a Southern Brazilian population.  
Dis Markers, 25,67-74.
- [156] **PEETERS, A., BECKERS, S., MERTENS, I, VAN HUI, W. AND VAN GAAL, L. (2007)**  
The G1422A variant of the cannabinoid receptor gene (CNR1) is associated with abdominal adiposity in obese men.  
Endocrine, 31, 138-41.
- [157] **RUSSO, P., STRAZZULLO, P., CAPPuccio, F.P., TREGOUET, D.A., LAURIA, F., LOGUERCIO, M., ~ BARBA, G., VERSIERO, M. AND SIANI, A. (2007)**  
Oenetic variations at the endocannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) arc associated with obesity phenotypes in men.  
J Clin Endocrinol A52. Metab, 92,2382-6.
- [158] **BOTTCHER, Y., KORNER, A., REMEHR, T., ENIGK, B., KICSS, W., STUMVOLL, M. AND KOVACS, P. (2006)**  
ENPPI variants and haplotypes predispose to early ons et obesity and impaired glucose and insulin metabolism in Oerman obese children .  
J Clin Endocrinol Metab, 91, 4948-52.
- [159] **EL ACHHAB, Y., MEYRE, D., BOUALIA-NAJI, N., BERRAHO, M., DEWELRDER, M., VATM, V. DELPLANQUE, J., SERHIER, Z., LYOUSSI, B., NEJJARI, C. ET AL. (2009)**  
Association of the ENPPI KI21Q polymorphism with type 2 diabetes and obesity in the Moroccan population.  
Diabetes Metab, 35, 37-42.

- [160] **ORARUP, N., URHAMMER, S.A., EK, J., ALBRECHTSEN, A., GLUMER, C., BORCH-JOHNSEN, K., JORGENSEN, T., HANSEN, T. AND PEDERSEN, O. (2006)**  
 Studies of the relationship between the ENPpl KI21 Q polymorphism and type 2 diabetes, insulin resistance and obesity in 7,333 .4 64 Danish white subjects.  
 Diabetologia, 49, 2097-104.
- [161] **JENKMSON, C.P., COLETTA, D.K., RLECHTNER-MORS, M., HU, S.L., FOURCAUDOT, M.J., RODRIGUEZ, L.M., SCHNEIDER, J., ARYA, R., STERN, M.P., BLANGERO, J. ET AL. (2008)**  
 Association of genetic variation in ENPP1 with obesity-related phenotypes.  
 Obesity (Silver Spring), 16, 1708-13 ...
- [162] **PEETCRS, A., BECKERS, S., VERNJKEN, A., MERTENS, L, VAN GAAL, L. AND VAN HUI, W. (2009)**  
 Possible raie for ENPP1 polymorphism in obesity but not for INSIG2 and PLIN variants. Endocrine, 36,103-9.
- [163] **VALLI-JAAKOLA, K., SUVIOLAHTI, E., SCHALIN-JANTTI, C., RIPATTI, S., SILANDER, K., OKSANEN, L., SALOMAA, V., PELTONEN, L. AND KONTULA, K. (2008)**  
 Further evidence for the role of ENPP1 Ath. in obesity: association with morbid obesity in Finns.  
 Obesity (Silver Springy, 16,2,113-9.
- [164] **STUTZMANN, F., VATIN, V., CAUCHI, S., MORANDI, A., JOURET, B., LANDT, O., TOUNIAN, P., LEVY-MARCHAL, C., BUZZETTI, R., PINELLI, L. ET AL. (2007)**  
 Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obscity: thé two facets of a Janus obesity gene.  
 Hum Mol Genet, 16,1837-44.

- [165] **TRAURIG, M., MACK, J., HANSON, R.L., GHOUSSAINI, M., MEYRC, D., KNOWLER, W.C., KOBES, S., FROGUEL, P., BOGARDUS, C. AND BAIER, L.J. (2009)**  
Common variation in SIM1 is reproducibly associated with BMI in Pima Indians. *Diabetes*, 58, 1682-9.
- [166] **HINNEY, A., NGUYEN, T.T SCHERAG, A, FNEDEL, S., BRONNCR, G., MULLER, T.D., GRALLEL T, H., ILLIG, T., WICHMANN, H.E., RIEF, W. EL AL. (2007)**  
Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO)variants. *PLoS One*, 2, e1361.
- [167] **MEYRE, D., DELPLANQUE, J., CHEVRE, J.C., LECOEUR, C., LOBBENS, S., GALLINA, S., DURAND, E., VATIN, V., DEGRAEVE, F., PROENCA, C. EL AL. (2009)**  
Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet*, 41, 157-9.
- [168] **SCHERAG, A., DINA, C., HINNEY, A, VATIN, V., SEHERAG, S., VOGEL, C.I., MULLER, R.D., GRALLERT, H., WICHMANN, H.E., BALKAU, B. EL AL. (2010)**  
Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and german study groups. *P LoS Genet*, 6, e1000916. )

- [169] **THORLELFSSON, G., WALTERS, G.B., GUDBJARTSSON, D.F., STELLITHOLSDOTTIR, V., SULEM, P., HELGADOTTIR, A., STYRKARSDOTTIR, U., GRETARSDOTTIR, S., THORLAEIUS, S., JONSDOTTIR, I. ET AL. (2009)**  
 Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*, 41, 18-24.
- [170] **WILLER, C.J. AND SPEHOTES, E.K. AND LOOS, R.I. AND LI, S. AND LLIDGREN, C.M. AND HEID, IM. AND IBERNDT, S.I. AND ELLIOTT, AL. AND JACKSON, A.U. AND LAMINA, C. ET AL. (2009)**  
 Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation.  
*Nat Genet*, 41,25-34.
- [171] **CONRAD, D.F., PIHITO, D., REDON, R., FEUK, L., GOKCUMEN, O., ZHANG, Y, AERTS, J., ANDREWS, T.D., BARNES, C., CAMPBELL, P. ET AL. (2010)**  
 Origins and functional impact of copy number variation in the human genome.  
*Nature*, 464,704-12.
- [172] **ZHAO, J., BRADFIELD, J.P., LI, M., WANG, K., ZHANG, H., KIM, C.E., ANNAIAH, K., GLESSNER, J.T., THOMAS, K., GARRIS, M. ET AL. (2009)**  
 The role of obesity-associated loci identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI.  
*Obesity (Silver Spring)*, 17, 2254-7.
- [173] **BOCHUKOVA, E.G., HUANG, N., KEOGH, J., HENLLIG, E., PURMANN, C., BLASZCZYK, K., SAECD, S., HAMILTON-SHIELD, J., CLAYTON-SMITH, J., O'RAHILLY, S. ET AL. (2010)**  
 Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity.  
*Nature*, 463, 666-70.

- [174] **WALTERS, R.G., JACQUEMONT, S., VALSCESIA, A., DE SMITH, A.J., MARINET, D., ANDERSSON, J., FALCHI, M., CHEN, F., ANDRIEUX, J., LOBBENS, S. ET AL. (2010)**  
 A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2.  
 Nature, 463, 671-5.
- [175] **TAYLOR, N.A., VAN DE VEN, W.J. AND CREEMERS, J.W. (2003)**  
 Curbing activation: proprotein convertases in homeostasis and pathology.  
 Faseb J, 17,1215-27.
- [176] **BERGERON, F., LEDUC, R. AND DAY, R. (2000)**  
 Subtilase-like pro-protein convertases: from molecular specificity to therapeutic applications. J Mol Endocrinol, 24, .1-22.
- [177] **ZHU, X., CAO, Y., VOOGD, K. AND STEINER, D.F. (2006)**  
 On the processing of proghrelin to ghrelin.  
 J Biol Chem, 281,38867-70.
- [178] **UGLEHOLDT, R., ZHU, X., DEACON, C.F., ORSKOV, C., STEINER, D.F. AND HOLST, II (2004)**  
 Impaired intestinal proglucagon processing in mice lacking prohormone convertase 1.  
 Endocrinology, 145, 1349-5.
- [179] **CREEMERS, JW., PRITCHARD, L.E., GY TE, A., LE ROUZIC, P., MEULEMANS, S., WARDLAW, S.L., ZHU, X., STEINER, D.F., DAVIES, N., ARMSTRONG, D. ET AL. (2006)**  
 Agouti-related protein is posttranslationally cleaved by proprotein convertase.1 to generate agouti-related protein (AGRP)83-132: interaction between AGRp83-132 and melanocortin receptors cannot be influenced by syndecan-3.  
 Endocrinology, 147, 1621-31.

**[180] YOON, LAND ILEINFELD, M.C. (1997)**

Prohormone convertase 1 is necessary for the A Srl formation of cholecystokinin 8 in Rin5F and STC-1 cells. J Biol Chem, 272, 9450-6.

**[181] ZHU, X., ORCL, L., CARROLL, R., NORRBOM, C., RAVAZZOLA, M. AND STEINER, D.F. (2002)**

Severe block in proccessing of proinsulin to insulin accompanied by elevation of des-64,65 proinslilin intermediates in islets of mice lacking prohormonc convertase 1/3. Proc Natl Acad Sci USA, 99, 10299-304.

**[182] UGLEHOLDT, R., POULSEN, M.L., HOLST, P.J., IRMINGER, J.C., ORSKOV, C., PEDERSEN, L, ROSENKILDE, M.M., ZHU, X., STEINER, D.F. AND HOLST, J.L (2006)**

Prohormone convertase 1/3 is essential for processing of the glucose-dependent insulintropic polypeptide precursor.

J Biol Chem, 281, 11050-7.

**[183] WARD MAN, JH., ZHANG, X., GAGNON, S., CASTRO, L.M., ZHU, X., STEINER, D.F., DAY, R. AND FRICKER, L.D. (2010)**

Analysis of peptides in prohormone convertase 1/3 null mouse brain using quantitative peptidomics.

J Neurochem, 114,215-25.

**[184] APLETALIN, E., APPEL, L, LAMANGO, N.S., HOUGHTEN, RA AND LINDBERG, I. (1998)**

Identlhcation of Identification of prohormone convertases 1 and 2 using a peptide combinatorial library.

J Biol Chem, 273,26589-95.

- [185] **FRICKER, L.D., MCKINZIE, A.A., SUN, L, CURRAN, E., QIAN, Y., YAN, L., PATTCRSON, S.D., COURCHESNE, P.L., RICHARDS, B., LEVIN, N. ET AL. (2000)**  
Identification and characterization of proSAAS, a granin-like neuroendocrine peptide precursor that inhibits prohormone processing.  
J Neurosci, 20, 639-48.
- [186] **MORGAN, D.J., WEI, S., GOMES, I., CZYZYK, T., MZHAVIA, N., PAN, H., DEVI, L.A., FRICKER, L.D. AND PINTAR, JE. (2010)**  
The pro peptide precursor proSAAS is involved in fetal neuropeptide processing and body weight regulation.  
J Neurochem, 113,1275-84.
- [187] **FOX, D.L. AND GOOD, D.J. (2008)**  
Nescient helix-loop-helix 2 interacts with signal transducer and activator of transcription 3 to regulate transcription of prohonnone convertase 1/3.  
Mol Endocrinol, 22,1438-48.
- [188] **WEN, J.H., CHEN, Y.Y., SONG, S.J., DING, J., GAO, Y., HU, Q.K., FENG, R.P., LIU, Y.Z., REN, G.C., ZHANG, C.Y. ET AL. (2009)**  
Paired box 6 (PAX6) regulates glucose metabolism via proinsulin processing mediated by prohonnoneconvertase 1/3 (PC1/3). Diabetologia, 52, 504-13 .....
- [189] **BERMAN, Y., MZHAVLA, N., POLONSKAIA, A AND DEVI, L.A. (2001)**  
Impaired prohormone convertases in Cpe(fat)/Cpe(fat) mice.  
J Biol Chem, 276, 1466-73.
- [190] **ZHU, X., ZHOU, A., DEY, A., NORRBOM, E., CARROLL, R., ZHANG, C., LAURENT, V., LINDBERG, I., UGLEHOLDT, R., HOLST, JJ. ET AL. (2002)**  
Disruption of PC1/3 expression in mice causes dwarfism and multiple neuroendocrine peptide processing defects.  
Proc Natl Acad Sci USA, 99, 10293-8.

- [191] **GAYLINN, B.D., DEALMELDA, V.I., LYONS, C.E., JR., WU, K.C., MAYO, K.E. AND THORNER, M.O. (1999)**  
The mutant growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor of the little A mouse does not bind GHRH. *Endocrinology*, 140,5066-74.
- [192] **LLOYD, D.J., BOHAN, S. AND GEKAKIS, N. (2006)**  
Obesity, hyperphagia and increased metabolic efficiency in Pcl mutant mice. *Hum Mol Genet*: 15, 1884-93.
- [193] **MBIKAY, M., CROISSANDEAU, G., SIROLS, P., AMM, Y., MAYNE, J, SEIDAH, N.G. AND CHRETIEN, M. (2007)**  
A targeted deletion/insertion in the mouse Pcsk 1 locus is associated with homozygous embryo preimplantation lethality, mutant allele preferential transmission and heterozygous female susceptibility to dietary fat. *Dev Biol*, 306,584-98.
- [194] **O'RAHILLY, S., GRAY, H., HUMPHREYS, P.J., KROOK, A., POLONSKY, K.S., WHITE, A., GIBSON, S., TAYLOR, K. AND CARR, C. (1995)**  
Brief report: Impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med*, 333, 1386-90.
- [195] **ALLISON DB, FAITH MS, NATHAN JS.**  
Risch's lambda values for human obesity. *Int. J. obes.* 1996,20,990-99.
- [196] **ALLISON DB, KAPRIO J, KORKEILA M, KOSKENVUO M.**  
The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int. J. obes.* 1996,20,501-06.

- [197] CAMPFIELD LA, SMITH FJ, BURN P.**  
 Ob protein: a hormonal controller of central neural network mediating behavioral, metabolic and neuroendocrine responses.  
 EndocT. Metab. Clin. North. Am, 1997,4,81-102.
- [198] CLEMENT K.**  
 Existe t-il une génétique prédictive de l'obésité?  
 Cah. NutT. Diét, 2001, 36, 128-34.
- [199] - CLEMENT K, VAISSE C, LAHLOU N.**  
 A mutation in the human leptin receptor causes obesity and pituitary dysfunction.  
 Nature, 1998,392,398-401.
- [200] FROGUEL P, GUY-GRAND B, CLEMENT K.**  
 Génétique de l'obésité: vers la compréhension d'un syndrome complexe.  
 Presse Médicale, 2000, 29, 564-71.
- [201] HAKALA B, RISSANEN A, KOSKENVUO M, KAPRIO J.**  
 Environmental factors in the development of obesity in identical twins.  
 Int. J. Obes, 1999,23, 746-53.
- [202] HAUSBERGER FX.**  
 Parabiosis and transplantation experiments in hereditarily obese mice.  
 Anat. Rec, 1959, 130,313.
- [203] HERVEY GR.**  
 The effects of lesions of the hypothalamus in barabiotic rats.  
 Physiol, 1958, 145,336-52.
- [204] K. KENNEDY GC.**  
 The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat.  
 Proc. R. Soc, 1953, 140, 578-92.
- [205] MC DONALD A, STUNCARD AJ.**  
 Body mass indexes of british separated twins.  
 N. Engl. J. Med, 1990,322, 1530 .

- [206] MONTAGUE CT, FAROQUI S.**  
Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans.  
Nature, 1997, 387, 903-07.
- [207] PERUSSE L.**  
Les bases génétiques de l'obésité humaine.  
Ann. Endoclino, 2000, 6, 24-30.
- [208] PERUSSE L, CHAGNON YC, RICE T, BOUCHARD C.**  
L'épidémiologie génétique et la génétique moléculaire de l'obésité: les enseignements de l'étude des familles de Québec.  
Médecine Sciences, 1998, 14,914-24.
- [209] PERUSSE L, RAO DC, BOUCHARD C.**  
Familial risk of obesity and central adipose tissu distribution.  
Am. J. Epidemiol, 1999, 149,933-42.
- [210] PRICE RA, GOTTESMAN L.**  
Body fat in identical twins reared apart.  
Behav. Genet, 1991,21,1-7.
- [211] SORENSEN T, STUNCARD AJ, HOLST C.**  
Adoptionstudy of environmental modifications of the genetic influences on obesity.  
Int. J. Obes, 1998,22, 73-81.
- [212] STROBEL A, ISSAD T, CAMOIN L, OZATA M.**  
A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity.  
Nature Genetics, 1998, 18,213-15 .
- [213] STUNCARD AJ, HARRIS JR, PEDERSEN NL, MC CLEARN GE.**  
The body-mass index of twins who have been reared apart.  
N. Engl. J. Med, 1990, 322, 1483-87.

- [214] **TOUNIAN P.**  
Facteurs génétiques et rôle de la leptine.  
Péd. Puér, 2000, 8,489-90.
- [215] **VAISSE C, CLEMENT K, GUY-GRAND B, FROGUEL P.**  
Multiples mutations in melanortin 4 receptor in human obesity.  
Endocrine OR 3-2, June 1999.
- [216] **CAO L ET AL.**  
Molecular therapy of obesity and diabetes by a physiological autoregulatory approach.  
Nature Med 2009. Pr Philippe CHANSON.
- [217] **Global prevalence of adult ibesity (2010).**
- [218] **ABDUL-RAHIM, HF (2003).**  
Obesity in a rural and urban palestinian West Bank Population.
- [219] **RAC, M.E., SAFRANOW, K. AND PONCYLJUSZ, W. (2007)**  
Molecular basis ofhuman CD36 gene mutations.  
Mol Med, 13, 288-96.
- [220] **LEPRETRE, F., VASSEUR, F., VAXILLAIRE, M., SCHERER, P.E., ALI, S., LINTON, K., AITMAN, T. AND FROGUEL, P. (2004)**  
A CD36 nonsense mutation associated with insulin resistanee and familial type 2 diabetes.  
Hum Mutat, 24, 104.
- [221] **LAUGERETTE, F., PASSILLY-DEGRACE, P., PATRIS, B., NIOT, I., FEBBRAIO, M., MONTMAYEUR, J.P. AND BESNARD, P. (2005)**  
CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions.  
J Clin Invest, 115,3177-84.

- [222] **HIRASAWA, A., TSUMAYA, K., AWAJI, T., KATSUMA, S., ADACHI, T., YAMADA, M., SUGIMOTO, Y., MIYAZAKI, S. AND TSUJIMOTO, G. (2005)**  
Free fatty acids regulate gut ineretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120.  
Nat Med, 11,90-4.
- [223] **PARKER, HE., HABIB, A.M., ROGERS, G J., GRIBBLE, F.M. AND REIMANN, F. (2009)**  
Nutrient-dependent secretion of glucose-dependent insulintropic polypeptide from primary murine K cells.  
Diabelologia, 52, 289-98.
- [224] **B M. GOTOH, C., HONG, Y.I-I., IGA, T., I-LISHIKAWA, D., SUZUKI, Y., SONG, S.H., CHOI, K.C., ADACHI, T., HIRASAWA, A., TSUJIMOTO, G. ET AL. (2007)**  
The regulation of adipogenesis through GPR120.  
Biochem Biophy. Res Commun, 354,591-7.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 196

سنة : 2012

**جينية البدانة:  
من أجل فهم أفضل لأعراض معقدة**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيد: عبد الله أمرتيني**

المزداد في: 08 شتنبر 1970 بالرباط

**لغيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية: سمنة - جيني - البروكنفرتاز - أحادي الجين - متعدد الجين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد المجيد الشرايبي  
أستاذ في علم الغدد وأمراض الأيض

مشرف

السيد: عمر الشقيري  
أستاذ في علم الوراثة و علم الأنسجة والأجنة

أعضاء

السيد: حسن آيت وعمر  
أستاذ في طب الأطفال  
السيد: ميمون زهدي  
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة