



**HAL**  
open science

# Étude génétique d'association entre le polymorphisme LEP (g.2453G>A (rs7799039)) et l'obésité: cas de l'Institut Pasteur de Casablanca

Kenza Slaoui

► **To cite this version:**

Kenza Slaoui. Étude génétique d'association entre le polymorphisme LEP (g.2453G>A (rs7799039)) et l'obésité: cas de l'Institut Pasteur de Casablanca. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03371100

**HAL Id: dumas-03371100**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03371100>**

Submitted on 8 Oct 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Université Internationale  
de Casablanca**

LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES

UNIVERSITÉ RECONNUE PAR L'ÉTAT

Faculté des Sciences de la Santé

Filière : nutrition et diététique

---

MEMOIRE présenté pour l'obtention du  
**MASTER EN NUTRITION HUMAINE ET LA SECURITE  
SANITAIRE DES ALIMENTS ET SANTE**

Par

**SLAOUI Kenza**

**ÉTUDE GÉNÉTIQUE D'ASSOCIATION ENTRE LE  
POYMORPHISME *LEP* (g.2453G>A (rs7799039)) ET  
L'OBÉSITÉ**

*CAS DE L'INSTITUT PASTEUR DE CASABLANCA*

**Dr. JOUMANA EL TURK**

Doyenne de la Faculté des sciences de la santé

**Présidente du Jury et  
encadrante**

**Dr. SABOUNJI KARIMA**

Chef de filière nutrition et diététique

**Directrice de mémoire**

**Dr. Abdelhamid BARAKAT**

Responsable du laboratoire de génétique  
humaine à l'IPM

**Encadrant**

**Dr. Larbi RJIMATI**

Nutritionniste, Ministère de la Santé.

**Examineur**

Année universitaire 2020-2021



Je Dédie ce  
mémoire

**À MON TRÈS CHÈR PAPA  
SLAOUI ABDESALAM**

Aucune dédicace ne pourrait exprimer ma gratitude pour toi papa. Depuis mon premier jour dans ce monde, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours le meilleur. Tu as sacrifié ta vie pour que je puisse grandir et devenir la personne que je suis. Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et gratitude. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

**À MA TRÈS CHÈRE MAMAN  
TAHRI RATIBA**

Ma source inconditionnelle d'amour et tendresse, ma confidente, celle qui sacrifie et donne tout ce qu'elle a pour moi. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Même si je consacre toutes ces pages pour te remercier, ça ne sera jamais suffisant. Je remercie Dieu de m'avoir accordé la chance que tu sois ma maman.

**A MON FRERE ET MA SOEUR  
KARIM ET MERYEM**

Que ce travail soit pour vous un témoignage de mon respect et de mon affection et amour.

**A MA NIECE AYA, ET MES NEVEUX ALI  
ET MEHDI**

Mes petits anges que j'aime le plus, je vous aime et je vous souhaite une vie plein de bonheur et de réussite.

**A TOUS MES AMIS**

Que ce travail soit pour vous un modeste témoignage de ma profonde affection.

**A TOUS MES PROFFESEURS**

Vous m'avez toujours écouté attentivement et aidé inlassablement, j'espère que cet œuvre pourra vous exprimer mon profond respect.

# Remerciements

Je remercie Dieu tout puissant de m'avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Mes remerciements s'adressent à mon encadrante, doyenne de la faculté des sciences de santé à l'Université Internationale de Casablanca, et professeur Dr. Joumana EL TURK, pour avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour votre orientation vers ce domaine formidable, ainsi pour vos conseils et soutien infini. J'ai eu le privilège de travailler sous votre direction.

J'exprime mes sincères remerciements et mon respect qui vont à Dr. Abdelhamid BARAKAT mon encadrant et responsable du laboratoire de génétique humaine à l'Institut Pasteur de Casablanca. Merci de m'avoir accepté dans votre service pour apprendre et participer dans le merveilleux domaine de recherche scientifique.

Qu'il me soit permis de remercier de tout mon cœur Mme Hind, d'avoir encadré mon projet de fin d'études, de son aide et ses conseils précieux tout au long de mon séjour professionnel, son professionnalisme et ses efforts incessants m'étaient d'une très grande utilité.

Un grand remerciement à Pr. Karima SABOUNJI responsable de filière de nutrition qui était toujours à l'écoute prête à offrir ses conseils fondamentaux.

Je tiens à remercier M. Hicham CHAROUTE et M. Aymane BOUZIDI pour leur aide précieuse qu'ils m'ont donnée, c'est grâce à elle que ce mémoire a vu le jour.

Je remercie tous mes professeurs pour la bienveillance, et surtout l'atmosphère familiale que j'ai sentie tout au long de mon modeste cursus scolaire.

Au final, je tiens à remercier, tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réussite de ce modeste travail.



## Résumé

**Contexte** : Le tissu adipeux est un organe endocrinien important qui sécrète un certain nombre d'adipokines, telle que la leptine (*LEP*) qui peut être impliquée dans l'obésité. Les polymorphismes des gènes de certaines adipokines pourraient influencer leurs concentrations et/ou leurs activités. Notre objectif était d'étudier la relation entre le SNP *LEP* (g.2453G>A (rs7799039)), et l'obésité ainsi que d'autres paramètres cliniques et biochimiques chez la population Marocaine.

**Méthodes** : L'étude porte principalement sur 100 sujets, 50 témoins (non obèses :  $IMC \leq 25 (Kg/m^2)$ ) et un groupe de 50 cas (obèses :  $IMC \geq 30 (Kg/m^2)$ ).

Le génotypage a été réalisé à l'aide du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (PCR-RFLP) par amplification en chaîne par polymérase. Les paramètres cliniques et biochimiques ont été mesurés. L'analyse statistique a été réalisée sur Microsoft Excel et BiostaTGV.

**Résultats** : Le polymorphisme (g.2453G>A (rs7799039)) n'est pas associé à l'obésité et les autres paramètres cliniques et biochimiques de l'obésité. Mais il y avait une différence significative au niveau des caractéristiques cliniques et les paramètres biochimiques : la taille, le poids, l'IMC, le TT, le TH, le C-Total, la glycémie à jeun ont tous une P-value ( $P < 0.001$ ), l'âge ( $P = 0.0127$ ), le TT/TH ( $P = 0.001$ ), l'HDL ( $P = 0.01$ ), le LDL ( $P = 0.002$ ), entre les cas et les témoins. Il n'y avait pas de différence significative des distributions génotypiques du polymorphisme entre les deux groupes, que ça soit dans le modèle co-dominant ( $P = 0,3$ ), dominant ( $P = 0.227$ ) ou récessif ( $P = 0.414$ ).

**Conclusion** : Le polymorphisme (g.2453G>A (rs7799039)) du gène *LEP* n'est pas associé à l'obésité et ses paramètres dans notre échantillon.

## SOMMAIRE

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>3</b>
<b>L'obésité : .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Définition.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Épidémiologie .....</b>	<b>6</b>
1.2.1 Au niveau international.....	6
1.2.2 Au niveau du Maroc .....	7
<b>1.3 Origines de l'obésité.....</b>	<b>8</b>
1.3.1 Gènes et environnement .....	8
1.3.2 Excès d'apports énergétiques .....	9
1.3.3 Insuffisance des dépenses énergétiques.....	10
1.3.4 Anomalies cellulaires du tissu adipeux.....	11
1.3.5 Déterminants psychologiques.....	12
1.3.6 Déterminants sociaux.....	13
1.3.7 Le système biopsychologique de contrôle de la prise alimentaire .....	14
1.3.8 Anomalies génétiques .....	16
<b>1.4 Conséquence et complications de l'obésité .....</b>	<b>17</b>
1.4.1 Hypertension artérielle et maladies cardiovasculaires .....	18
1.4.2 Conséquences respiratoires .....	19
1.4.3 Complications métaboliques.....	19
1.4.4 Autres complications somatiques .....	19
1.4.5 Conséquences psychologiques et sociales .....	20
<b>Génétique de l'obésité : .....</b>	<b>21</b>
<b>1.5 Gène du MC4R : .....</b>	<b>23</b>
1.5.1 Mutations du gène MC4R.....	24
<b>1.6 Gène de la ghréline .....</b>	<b>26</b>
1.6.1 Mutations du gène de la ghréline .....	26
<b>1.7 Gène codant pour la pro-opiomélanocotine .....</b>	<b>27</b>
1.7.1 Mutations du gène codant pour la pro-opiomélanocotine.....	28
<b>1.8 Gène PTHLH .....</b>	<b>29</b>
1.8.1 Mutations du gène PTHLH.....	29
<b>1.9 Le gène BDNF .....</b>	<b>29</b>
1.9.1 Mutations du gène BDNF .....	30
<b>1.10 Gène du PCSK1.....</b>	<b>31</b>
1.10.1 Mutations du gène PCSK1 .....	32
<b>1.11 Gène codant pour SH2B1 .....</b>	<b>33</b>

1.11.1	Mutation du gène <i>SH2B1</i> .....	34
<b>1.12</b>	<b>Gène codant pour <i>NTRK2</i></b> .....	<b>35</b>
1.12.1	Mutation du gène codant pour <i>NTRK2</i> .....	35
<b>La leptine :</b>	.....	<b>36</b>
<b>1.13</b>	<b>Le clonage du gène <i>obese</i></b> .....	<b>37</b>
<b>1.14</b>	<b>Du gène à la protéine</b> .....	<b>37</b>
<b>1.15</b>	<b>Biosynthèse et sécrétion : localisation et modes de sécrétion</b> .....	<b>40</b>
1.15.1	Origine .....	40
1.15.2	Biosynthèse .....	41
<b>1.16</b>	<b>Régulation de la synthèse de leptine</b> .....	<b>45</b>
1.16.1	Niveaux plasmatiques de leptine et nutrition .....	45
<b>1.17</b>	<b>Facteurs régulant la sécrétion de leptine</b> .....	<b>45</b>
1.17.1	Effets de l'insuline et du glucose .....	45
1.17.2	Autres facteurs .....	46
<b>1.18</b>	<b>Dosage de la leptine</b> .....	<b>47</b>
<b>1.19</b>	<b>Rôles de la leptine</b> .....	<b>47</b>
1.19.1	La régulation de la balance énergétique .....	48
1.19.2	Mode d'action de la leptine sur le système des neurones orexigéniques / anorexigéniques. .	57
<b>1.20</b>	<b>Récepteurs de la leptine</b> .....	<b>58</b>
1.20.1	La structure des récepteurs de leptine.....	58
1.20.2	Voies de transduction de signalisation de la leptine .....	60
1.20.3	Polymorphisme des gènes des récepteurs de la leptine .....	64
<b>1.21</b>	<b>Mutations dans le gène de la leptine</b> .....	<b>65</b>
<b>CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES</b>	.....	<b>67</b>
<b>Recrutement des patients</b>	.....	<b>67</b>
<b>1.22</b>	<b>Extraction d'ADN</b> .....	<b>68</b>
1.22.1	Protocole expérimental .....	68
<b>Génotypage</b>	.....	<b>69</b>
<b>1.23</b>	<b>Génotypage du SNP sélectionné du gène <i>LEP</i></b> .....	<b>69</b>
1.23.1	Principe de la PCR-RFLP .....	70
1.23.2	La PCR .....	70
1.23.3	Programme des températures .....	72
1.23.4	La RFLP.....	73
1.23.5	Électrophorèse .....	74
<b>Analyses statistiques</b>	.....	<b>75</b>
<b>CHAPITRE III : RESULTATS</b>	.....	<b>76</b>
<b>Caractérisation clinique et biochimique de la population étudiée</b>	.....	<b>77</b>
<b>1.24</b>	<b>Age</b> .....	<b>78</b>
<b>1.25</b>	<b>Poids</b> .....	<b>79</b>
<b>1.26</b>	<b>Taille</b> .....	<b>80</b>
<b>1.27</b>	<b>IMC</b> .....	<b>82</b>
<b>1.28</b>	<b>Tour de taille</b> .....	<b>84</b>

1.29	Tour de hanches.....	85
1.30	Rapport TT/TH .....	87
1.31	Triglycérides.....	87
1.32	Cholestérol total .....	89
1.33	HDL.....	90
1.34	LDL.....	92
1.35	Glycémie à jeun.....	93
	<b><i>Génotypes de la population .....</i></b>	<b>95</b>
	<b><i>Chapitre III : Discussion .....</i></b>	<b>98</b>
	<b><i>Conclusion .....</i></b>	<b>101</b>
	<b><i>Annexes.....</i></b>	<b>102</b>
	<b><i>Bibliographie .....</i></b>	<b>103</b>

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1: Découvertes majeures de GWAS pour les traits d'adiposité .....	22
Figure 2: Trafic de PC1/3 dans la voie sécrétoire régulée .....	32
Figure 3: Organisation schématique du gène Obese.....	38
Figure 4: Organisation du promoteur du gène Obese chez l'homme .....	38
Figure 5: Structure tertiaire schématique de la leptine.....	39
Figure 6: Représentation schématique d'un agrégat de cellules adipeuses.....	41
Figure 7: Localisation de la leptine dans l'estomac chez l'homme et le rat .....	41
Figure 8: L'adipocyte est une cellule sécrétrice : les produits de sécrétion de l'adipocytes en fonction de leur rôle principal.....	43
Figure 9: schématisation de la voie de synthèse et de sécrétion de la leptine dans l'adipocyte : sécrétion consécutive.....	44
Figure 10: Évolution de la synthèse et de la sécrétion de leptine par l'adipocyte en fonction du temps, en présence ou en absence d'insuline .....	44
Figure 11: Synthèse et sécrétion de leptine par l'adipocyte en présence ou en absence de cycloheximide.....	44
Figure 12: Les noyaux hypothalamiques .....	52
Figure 13: Le réseau des neuropeptides hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire .....	58
Figure 14: La voie de signalisation de STAT.....	62
Figure 15: La voie de signalisation des MAPK .....	63
Figure 16: La voie de signalisation IRS/PI3K.....	64
Figure 17: Migration des fragments d'ADN amplifiés par électrophorèse.....	72
Figure 18: longueur attendue de l'allèle muté A selon le logiciel ApE.....	74
Figure 19 : : longueur attendue de l'allèle sauvage G selon le logiciel ApE.....	74
Figure 20 : Électrophorèse après digestion des fragments d'ADN .....	75
Figure 21: La répartition des cas selon l'âge .....	78
Figure 22: La répartition des témoins selon l'âge .....	78
Figure 23: Age moyen des cas et des témoins (en années).....	79
Figure 24: Distribution du poids des cas.....	79
Figure 25: Distribution du poids des témoins .....	80
Figure 26: Poids moyen des cas et des témoins .....	80
Figure 27: Distribution de la taille des cas .....	81
Figure 28: Distribution de la taille des témoins.....	81
Figure 29: Moyenne de taille chez les cas et les témoins .....	82
Figure 30: Distribution de l'IMC chez les cas .....	82
Figure 31: Distribution de l'IMC chez les témoins.....	83
Figure 32: IMC moyen des cas et des témoins .....	83
Figure 33: Distribution du tour de taille chez les cas.....	84
Figure 34: Distribution du tour de taille chez les témoins .....	84
Figure 35: Moyenne du tour de taille chez les cas et chez les témoins .....	85
Figure 36: Distribution du tour de hanches chez les cas.....	85
Figure 37: Distribution du tour de hanches chez les témoins.....	86
Figure 38: Moyenne du tour de hanches chez les cas et les témoins .....	86
Figure 39: Distribution des triglycérides chez les cas .....	87
Figure 40: Distribution des triglycérides chez les témoins.....	88
Figure 41: Moyenne des triglycérides chez les cas et les témoins.....	88
Figure 42: Distribution du cholestérol total chez les cas .....	89
Figure 43: Distribution du cholestérol total chez les témoins .....	89

<i>Figure 44: Moyenne du cholestérol total chez les cas et les témoins.....</i>	<i>90</i>
<i>Figure 45: Distribution de l'HDL chez les cas.....</i>	<i>90</i>
<i>Figure 46: Distribution de l'HDL chez les témoins.....</i>	<i>91</i>
<i>Figure 47: Moyenne de l'HDL chez les cas et les témoins.....</i>	<i>91</i>
<i>Figure 48: Distribution du LDL chez les cas.....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 49: Distribution du LDL chez les témoins.....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 50: Moyenne du LDL chez les cas et les témoins.....</i>	<i>93</i>
<i>Figure 51: Distribution de la glycémie à jeun chez les cas.....</i>	<i>93</i>
<i>Figure 52: Distribution de la glycémie à jeun chez les témoins.....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 53: Moyenne de la glycémie à jeun chez les cas et les témoins.....</i>	<i>94</i>

## LISTE DES TABLEAUX

---

<i>Tableau 1: Principales complications des obésités et pathologies associées.....</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 2: Facteurs induisant une augmentation des taux plasmatiques de leptine. ....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau 3: Facteurs induisant une diminution des taux plasmatiques de leptine. ....</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 4: Quantités de produits ajoutés à l'ADN pour effectuer la digestion.....</i>	<i>73</i>
<i>Tableau 5: Caractéristiques cliniques et biochimiques des cas et des témoins.....</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 6: Rapport de tour de taille, tour de hanches chez les cas et les témoins.....</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 7: Distribution génotypique des polymorphismes et comparaison statistique entre les sujets cas et témoins.....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau 8: Comparaison des fréquences alléliques entre les cas et les témoins.....</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 9: Association entre les paramètres cliniques/biochimique, et les génotypes.....</i>	<i>97</i>

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

ACTH	Hormone adrénocorticotropine
AgRP	Agouti Related Peptide
AMPC	Adenosine monophosphate cyclique
$\alpha$ MSH	$\alpha$ -Melanocyte-Stimulating Hormone
AP-2	Adaptor Protein-2
ARC	Noyau arqué de l'hypothalamus
BHE	Barrière hémato-encéphalique
C-Tot	Cholesterol total
<i>db/db</i>	Souris <i>diabetes</i>
ERK	Extracellular signal Regulated Kinase
GH	Hormone de croissance
GHS	Sécrétagogue de la GH
GJ	Glycémie à jeun
HDL	High density lipoprotein
IL-6	Interleukine-6
IMC	Indice de masse corporelle
IRS	Insulin Receptor Substrate
JAK	Janus Kinase
kDa	Kilo Dalton
LDL	Low density lipoprotein
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MC4-R	Récepteur de la $\alpha$ MSH
MCH	Melanin-Concentrating Hormone
MSH	Melanocyte-Stimulating Hormone
NPY	Neuropeptide Y
Ob	Leptine
<i>ob/ob</i>	Souris <i>obese</i>
ObR	Récepteur de la leptine
PDE3B	Phosphodiesterase 3B
PIP3	Phosphoinositol-(3,4,5)-triphosphate
PTP1B	Protéine Tyrosine Phosphate 1B
PVN	Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
PYY	Peptide YY
SH2	Src Homology 2
SNC	Système nerveux Central
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SOCS	Suppressor Of Cytokine Signaling
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TG	Triglycérides
TH	Tour de hanches
TT	Tour de taille

TT/TH Rapport tour de taille tour de hanches

## *Introduction*

---

L'obésité est le problème de santé publique nutritionnel le plus répandu. La prévalence de l'obésité augmente dans la plupart des pays occidentalisés et en développement du monde, y compris le Maroc (Haslam D. W., 2005) (Bagriacik, 2009). L'obésité a une pathogenèse complexe qui résulte d'interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux (Cummings, 2003) (Farooqi S. &, 2006). Dans la littérature médicale, plus de 37 gènes liés à l'obésité ont été rapportés jusqu'à présent. Certains thèmes tels que les gènes MC4R, POMC, FTO et BDNF jouent un rôle majeur dans la pathogenèse de l'obésité (Williams, 2012).

La leptine est une hormone constituée de 167 acides aminés transcrits par le gène de la leptine (*LEP*) et sécrétés principalement par les adipocytes (Houseknecht K. L., 1998) (Houseknecht K. L., 1998). La leptine, un signal important dans la régulation de la masse du tissu adipeux et du poids corporel, régule en inhibant la prise alimentaire et en stimulant la dépense énergétique. Son expression et sa sécrétion sont fortement corrélées avec la graisse corporelle et le nombre et la taille des adipocytes (Caro, 1996) (Jequier, 2002). Cette hormone non seulement régule la prise alimentaire et la masse corporelle mais a aussi plusieurs effets systémiques tels que l'immunité, la reproduction, l'angiogenèse, la cicatrisation, le remodelage osseux et des fonctions cardiovasculaires et respiratoires (Considine, 2005) (Fruhbeck, 2006). La concentration sérique de leptine est proportionnelle à l'adiposité corporelle et nettement augmentée chez les sujets obèses (Considine, 2005).

Le *LEP* code pour la leptine qui s'étend sur 14,6 kb d'ADN génomique. Chez l'homme, il est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31.3) et se compose de trois exons séparés par deux introns. Plusieurs études ont suggéré que les variantes du *LEP* pourraient être importantes pour la physiopathologie de l'obésité humaine (Paracchini, 2005) (Rankinen, 2005).

Un polymorphisme commun à un seul nucléotide dans la région du 50 promoteur (g.2453G>A) du *LEP* a été associé à des variations de la leptine sérique et de l'indice de masse corporelle (IMC) chez les individus obèses (Mammes, 2000), (Le Stunff, 2000). Cependant, l'impact des polymorphismes du *LEP* sur l'obésité est encore débattu et des résultats contradictoires ont été rapportés dans différentes populations. Par conséquent, dans la présente étude, nous avons cherché à déterminer si le polymorphisme *LEP* (g.2453G>A)

était associé à l'IMC et autres paramètres biochimiques et cliniques chez les patients obèses Marocains.

---

*CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE*

---

# L'obésité :

## 1.1 Définition

Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure simple du poids par rapport à la taille couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte. Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en  $\text{kg/m}^2$ . (OMS, 2020)

Pour l'adulte, l'OMS définit le surpoids et l'obésité comme suit :

- Il y a surpoids quand l'IMC est égal ou supérieur à 25
- Il y a obésité quand l'IMC est égal ou supérieur à 30.

L'IMC est la mesure la plus utile du surpoids et de l'obésité dans une population car, chez l'adulte, l'échelle est la même quels que soient le sexe ou l'âge du sujet. Il donne toutefois une indication approximative car il ne correspond pas forcément au même degré d'adiposité d'un individu à l'autre.

Pour les enfants, il faut tenir compte de l'âge pour définir le surpoids et l'obésité. (OMS, 2020)

Enfants de moins de 5 ans

- Le surpoids est un poids par rapport à la taille debout supérieur à deux écarts-types au-dessus de la médiane des normes OMS de croissance de l'enfant ;
- L'obésité est un poids par rapport à la taille debout supérieur à trois écarts-types au-dessus de la médiane des normes OMS de croissance de l'enfant.
- Poids-pour-taille debout (OMS, 2020)

Enfants de 5 à 19 ans

Pour les enfants âgés de 5 à 19 ans, le surpoids et l'obésité se définissent comme suit :

- Le surpoids est un IMC pour l'âge supérieur à un écart-type au-dessus de la médiane de la croissance de référence de l'OMS ;
- L'obésité est un IMC pour l'âge supérieur à 2 écarts-types au-dessus de la médiane de la croissance de référence de l'OMS.
- Poids-pour-taille debout (OMS, 2020)

L'obésité se définit médicalement comme une inflation de la masse grasse entraînant des conséquences sur le bien-être physique, psychologique et social. L'obésité humaine témoigne d'une mise en échec du système de régulation des réserves énergétiques par des facteurs externes (modes de vie, environnement) et/ou internes (psychologiques ou biologiques en particulier génétiques et neuro-hormonaux). (Basdevant, 2006)

Dans la majorité des cas, l'inflation adipeuse est due à une incapacité à faire face à un excès d'apport alimentaire et à une insuffisance des dépenses énergétiques. Ce déséquilibre peut être accentué par une augmentation des capacités de stockage. Il y a donc quatre acteurs physiopathologiques : l'alimentation, les dépenses énergétiques, le tissu adipeux, le dialogue entre les organes impliqués dans le contrôle du bilan d'énergie. D'un extrême à l'autre, il existe des formes d'obésité purement biologiques, généralement génétiques, et des formes purement comportementales. La réalité clinique est celle d'un continuum. (Basdevant, 2006)

L'obésité doit être considérée comme une maladie chronique et évolutive aboutissant à une pathologie d'organe. Maladie chronique et évolutive, car l'obésité évolue en plusieurs stades correspondant à des mécanismes physiopathologiques différents. Ainsi, lors de la phase de prise de poids, de constitution de l'obésité, il s'agit avant tout, dans la majorité des cas, d'un déséquilibre de la balance énergétique lié à des facteurs comportementaux et environnementaux. À ce stade de constitution de l'obésité, le bilan d'énergie est positif : les adipocytes se chargent en triglycérides, mais l'excès de masse grasse reste longtemps réversible.

En moyenne, pour 10 kg de gain de poids, 7 kg seront acquis sous forme de masse grasse et 3 kg sous forme de masse maigre. Cette augmentation de la masse maigre (volume sanguin, augmentation du volume des organes) entraîne une augmentation de la dépense énergétique de repos. Puis le poids se stabilise, le bilan d'énergie est équilibré. Tout se passe comme si ce

« nouveau poids d'équilibre » était défendu ardemment par des facteurs biologiques et autres : les actions visant à perdre du poids deviennent de plus en plus inefficaces. Au fil du temps s'est constituée une pathologie d'organe, avec de profonds remaniements cellulaires et de la composition corporelle. Enfin, l'évolution est marquée par des interventions thérapeutiques plus ou moins iatrogènes et statistiquement vouées à l'échec. *Pathologie d'organe*, car le dysfonctionnement primaire ou secondaire des capacités de stockage des adipocytes s'accompagne de profonds remaniements anatomiques, biologiques et fonctionnels qui concernent l'ensemble des cellules du tissu adipeux (au-delà des adipocytes) et qui altèrent le dialogue de ce tissu avec le reste de l'organisme (Basdevant, 2006).

Au cours de l'obésité, il existe un état inflammatoire, dit de « bas grade », caractérisé par une élévation systémique modérée mais chronique d'un ensemble de molécules. Les adipokines exercent des actions pro- ou anti-inflammatoires et de multiples fonctions immunes ou métaboliques, l'ensemble étant associé à une infiltration macrophagique du tissu adipeux. Ces deux éléments permettent d'envisager une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'obésité, des conséquences locales et des complications potentielles métaboliques, cardiovasculaires ou hépatiques. (K.Clément & S.Vignes, 2009)

## 1.2 Épidémiologie

### 1.2.1 Au niveau international

D'après les estimations mondiales récentes de (OMS, 2020) :

- En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes – personnes de 18 ans et plus – étaient en surpoids. Sur ce total, plus de 650 millions étaient obèses.
- Globalement, environ 13% de la population adulte mondiale (11% des hommes et 15% des femmes) étaient obèses en 2016.
- En 2016, 39% des adultes – personnes de 18 ans et plus – (39% des hommes et 40% des femmes) étaient en surpoids.
- La prévalence de l'obésité a presque triplé au niveau mondial entre 1975 et 2016.

En 2019, on estimait que 38,2 millions d'enfants de moins de 5 ans étaient en surpoids ou obèses. Autrefois considérés comme des problèmes spécifiques des pays à haut revenu, le surpoids et l'obésité sont désormais en augmentation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, en particulier en milieu urbain.

En Afrique, le nombre d'enfants en surpoids ou obèses a augmenté de près de 24% depuis 2000. Près de la moitié des enfants de moins de 5 ans en surpoids ou obèses vivaient en Asie en 2019.

Plus de 340 millions d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 19 ans étaient en surpoids ou obèses en 2016.

La prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 19 ans a augmenté de façon spectaculaire, passant d'à peine 4% en 1975 à un peu plus de 18% en 2016. L'augmentation a été la même chez les garçons que chez les filles : en 2016, 18% des filles et 19% des garçons étaient en surpoids.

À l'échelle mondiale, le surpoids et l'obésité sont liés à davantage de décès que l'insuffisance pondérale. Il y a plus de personnes obèses qu'en insuffisance pondérale, et ce dans toutes les régions à l'exception de certaines parties de l'Afrique subsaharienne et de l'Asie. (OMS, 2020)

## 1.2.2 Au niveau du Maroc

Au Maroc, l'obésité gagne du terrain. Selon la dernière enquête épidémiologique de prévalence des facteurs de risque des maladies non transmissibles du ministère de la santé réalisée en collaboration avec l'OMS, l'obésité touche 20% de la population. Elle a été détectée chez 29% des femmes, soit pratiquement trois fois plus que les hommes (11%). L'obésité progresse plus rapidement en milieu urbain que dans le rural avec respectivement 22,8 et 14,9%. Sur la période 2000-2017, ce taux est ainsi passé de 13,2 à 20%, ce qui représente une hausse de près de 7%. (Zerrour, 2019)

Cette augmentation a été plus marquée chez le sexe féminin où le taux d'obésité est passé de 19,10 % en 2000 à 29% en 2017, ce qui représente une hausse de 10% en 7 ans. Chez les hommes, la hausse a été moins importante, soit 4% (7,20 à 11%). Parmi les facteurs en cause figurent la malbouffe, la malnutrition, la sédentarité, le manque d'activité sportive... La

modification des habitudes alimentaires est aussi un facteur aggravant (snacks, fast-foods,...). (Zerrou, 2019)

## 1.3 Origines de l'obésité

Généralement, l'obésité fait suite à la combinaison de plusieurs facteurs :

- La consommation excessive d'aliments caloriques est la principale cause de surpoids et d'obésité ;
- La prédisposition génétique ;
- Une pratique sportive insuffisante ou inexistante ;
- La sédentarité mesurée à partir du temps passé devant un écran (étude chez des enfants);
- Des facteurs environnementaux (situation économique et/ou sociale (revenu faible), familiale);
- Le marketing alimentaire, les publicités... (humanis, s.d.)

### 1.3.1 Gènes et environnement

L'obésité est une maladie de la mutation économique. La génétique intervient comme facteur de susceptibilité. La plus belle illustration de l'interaction gènes–environnement est fournie par les expériences de suralimentation et par l'étude des jumeaux (Basdevant, 2006).

Des individus soumis à une même suralimentation pendant trois mois diffèrent dans leur capacité à prendre du poids : certains gagneront 2 kg, d'autres plus de 10 kg, mais la prise de poids de jumeaux homozygote est parfaitement corrélée (Basdevant, 2006).

L'hypothèse du « gène d'épargne » (thrifty gene) est actuellement au cœur de la conception physiopathologique de l'obésité humaine. Ces gènes prédisposeraient certains individus à une meilleure efficacité métabolique, à une capacité de stockage particulière en cas d'excès d'apport ou de défaut de dépenses énergétiques. Cette prédisposition pourrait également provenir d'une empreinte laissée par les conditions intra-utérines ou post-natales sur le système de régulation de la balance énergétique. L'objet de cette susceptibilité génétique varie : certains individus peuvent être susceptibles aux effets de la sédentarité, d'autres aux effets de l'alimentation hyper lipidique. Si la génétique joue manifestement un rôle dans le développement de l'obésité, elle ne permet pas d'expliquer la spectaculaire progression de la prévalence de la maladie sous l'influence des évolutions de la société (Basdevant, 2006).

### 1.3.2 Excès d'apports énergétiques

Un excès d'apport n'a pas besoin d'être massif pour entraîner un bilan énergétique très faiblement positif (quelques pour-cent). Celui-ci, cumulé sur des années, peut parfaitement rendre compte d'un gain de masse grasse de plusieurs kilogrammes. Le niveau des apports susceptibles d'entraîner un bilan positif est éminemment variable d'un individu à l'autre : la notion d'un dépassement des besoins caloriques reste donc purement individuelle et non normative. Dans les quelques études prospectives disponibles, l'obésité paraît associée à un excès d'apport. Reste que certains individus peuvent développer une obésité sans manger plus que la moyenne : en réponse à un excès d'apport identique (Basdevant, 2006).

Certains obèses gagnent plus de graisses que d'autres ou que les sujets maigres. L'augmentation des apports alimentaires peut résulter d'une variété de déterminants : stimuli sensoriels, disponibilité et la palatabilité des aliments, circonstances extérieures, convivialité, habitudes familiales et culturelles, sollicitations professionnelles, troubles du comportement alimentaire, etc. On distingue schématiquement l'excès dû à l'augmentation des prises alimentaires au moment du repas (hyperphagie prandiale due aux habitudes familiales ou culturelles, convivialité, contexte professionnel) et celui dû aux prises alimentaires extra prandiales de nature diverse : grignotages, compulsions alimentaires, boulimie, prise alimentaires nocturnes, etc. (Basdevant, 2006)

L'impulsivité alimentaire connaît des déterminants très divers. Elle peut résulter des troubles de l'humeur, de prises médicamenteuses, de variations hormonales, de lésions organiques de l'hypothalamus ou de mutations génétiques. Il n'est pas rare que cette impulsivité alimentaire soit générée par les régimes répétés, par l'interdit diététique selon un cycle restriction/frustration et déficit énergétique/impulsion. Il faut également prendre en compte des facteurs « externes » : l'augmentation de la taille des portions, de la densité calorique de l'alimentation (qui dépend avant tout du contenu en graisses) et des boissons (alcool et sucres), la diminution de la consommation de glucides complexes (féculents, fibres), la disponibilité alimentaire, l'évolution des habitudes familiales et professionnelles, l'influence croissante des stimuli sensoriels alimentaires sont autant de facteurs déterminants. Plusieurs arguments indiquent une responsabilité des lipides alimentaires, du fait de leur faible capacité à promouvoir leur oxydation ou d'un faible effet rassasiant. Les capacités de stockage des lipides dans les tissus adipeux sont sans commune mesure avec celle des autres substrats. (Basdevant, 2006)

### 1.3.3 Insuffisance des dépenses énergétiques

Le comportement sédentaire joue un rôle central dans le déséquilibre du bilan d'énergie. Le développement de l'obésité est parallèle à la diminution de l'activité physique, au style de vie sédentaire. Le niveau d'activité physique initial est négativement associé à la prise de poids ultérieur. La reprise d'une activité physique est un facteur de maintien de la perte de poids. L'exercice régulier augmente la capacité des muscles à oxyder des lipides. Après entraînement régulier, le quotient respiratoire diminue au repos et à l'effort. La capacité à augmenter la dépense énergétique liée à l'exercice en réponse à l'entraînement est en partie déterminée par des facteurs génétiques. Le coût calorique de l'effort musculaire modéré semble diminué chez certains obèses qui, bien qu'ils soient plus lourds, ne dépensent pas plus qu'un sujet non obèse pour exécuter un mouvement donné. À ces éléments s'ajoutent les effets de l'obésité elle-même sur les difficultés de mobilisation. Mais l'activité physique n'est pas le seul déterminant de la dépense énergétique. Un meilleur rendement énergétique de l'alimentation pourrait être en cause dans certains cas d'obésité. L'insuffisance des dépenses de repos et leur faible « adaptation » à l'environnement sont des facteurs de risque de l'obésité. Le fait d'avoir des dépenses énergétiques de repos ou de 24 h plutôt basses augmente le risque d'obésité. Des études montrent une agrégation familiale de la dépense énergétique de repos, qui passe par la ressemblance familiale de composition corporelle. Dans

l'étude des familles du Québec, la dépense énergétique de repos paraît être sous l'effet d'un gène majeur. (Basdevant, 2006)

### 1.3.4 Anomalies cellulaires du tissu adipeux

Le tissu adipeux blanc comporte différentes cellules : des adipocytes matures qui contiennent de grandes quantités de triglycérides sous forme d'une gouttelette lipidique, des adipocytes de très petite taille, des précurseurs adipocytaires, des cellules endothéliales, des macrophages, des vaisseaux et des nerfs, des ganglions lymphatiques, un tissu de soutien. Les adipocytes matures représentent environ un tiers des cellules. Ce tissu est richement vascularisé et innervé. Les adipocytes sont en contact étroit avec les capillaires sanguins, dont la perméabilité permet des échanges métaboliques intenses. Le débit sanguin du tissu adipeux représente environ 3 à 7% du débit cardiaque chez le sujet mince. Chez le sujet obèse, il peut être multiplié par 5 à 10. Les réserves lipidiques fémorales sont moins mobilisables que celles des adipocytes abdominaux. Le tissu adipeux est le principal réservoir d'énergie mobilisable de l'organisme. L'importance quantitative de la réserve énergétique lipidique est sans commune mesure avec celle de la réserve glucidique. L'intérêt de cette forme de réserve d'énergie est d'être particulièrement rentable sur le plan de la densité, en raison du caractère hydrophobe des lipides. C'est aussi un système de protection thermique et mécanique. Enfin, l'adipocyte est un organe endocrine et paracrine. Les adipocytes sécrètent de très nombreuses substances, qui influencent le bilan d'énergie, la fonction immune, la situation hormonale ainsi que son métabolisme et sa cellularité. Le tissu adipeux reçoit et adresse ainsi une série de signaux à ses partenaires métaboliques. Le tissu adipeux possède une exceptionnelle plasticité ; il reste capable de se développer. L'augmentation de la masse grasse résulte d'une augmentation de la taille des adipocytes (hypertrophie) ou de leur nombre (hyperplasie), soit des deux. L'hypertrophie précède généralement l'hyperplasie soit des deux. L'hypertrophie précède généralement l'hyperplasie. L'hypertrophie résulte d'une accumulation de triglycérides. La taille des adipocytes est le résultat de la balance lipogénèse/lipolyse. Au-delà d'une certaine taille, la cellule adipeuse ne grossit plus, l'augmentation des capacités de stockage nécessite une augmentation du nombre de cellules. C'est l'hyperplasie. Le nombre des adipocytes peut ainsi s'accroître dans de larges proportions. L'augmentation du nombre d'adipocyte résulte du processus d'adipogénèse, qui implique un processus de prolifération des cellules-souches et leur différenciation en adipocytes. De nombreux facteurs intrinsèques ou extrinsèques, moléculaires et cellulaires sont impliqués dans la prolifération du tissu

adipeux. Selon l'hypothèse dite de la « taille critique », il existerait une taille cellulaire maximale. Ainsi, la cellule adipeuse différenciée se charge en triglycérides jusqu'à atteindre une taille critique, au-delà de laquelle elle « recrute » un nouveau pré-adipocyte. C'est ainsi que peut se constituer une augmentation du nombre des adipocytes, c'est-à-dire une hyperplasie. Le nombre des cellules adipeuses peut continuer d'augmenter si le stockage d'énergie est rendu nécessaire par un bilan énergétique positif. En revanche, une fois différenciées, les cellules ne retournent pas au stade de précurseurs. Elles restent disponibles pour stocker de nouveau. L'hyperplasie semble irréversible. Ceci explique pourquoi, au-delà d'une certaine ampleur et d'une certaine durée, le retour au poids antérieur n'est plus possible. Il n'est pas possible de maintenir la taille cellulaire en dessous d'une certaine valeur sans déclencher l'ensemble des mécanismes de reconstitution de la masse grasse ; le niveau minimum de masse grasse qu'il est possible d'atteindre est limité par le nombre des adipocytes. Si ce nombre est élevé, soit constitutionnellement, soit à la suite de recrutements de nouvelles cellules lors de la prise de poids, il est difficile d'abaisser le volume de la masse grasse en deçà d'un certain seuil (sauf restriction alimentaire permanente). Ainsi, la physiologie des réserves énergétique ne se limite pas à la question d'une balance entre entrées et sorties, mais doit tenir compte des capacités cellulaires et anatomiques de stockage (Basdevant, 2006).

### 1.3.5 Déterminants psychologiques

Autour de l'acte alimentaire se jouent des processus décisifs dans le développement psychologique de l'enfant. Autour de l'incorporation de l'aliment se mettent en place des processus psychologiques essentiels, tels que l'identification de l'autre, et donc ne soit, la gestion des pulsions, la tolérance à la frustration, la capacité à une distance entre besoin et satisfaction de besoins, la mentalisation. Autrement dit, à travers l'acte alimentaire se met en place la gestion de l'espace et du temps. Il n'est donc pas étonnant que les facteurs psychologiques jouent un rôle déterminant dans la genèse de certaines obésités associées à des désordres du comportement alimentaire. Les facteurs psychologiques influencent le comportement alimentaire, très sensible aux émotions et au stress. L'anxiété et/ou la dépression peuvent entraîner des impulsions alimentaires. Le stress, par l'intermédiaire de l'innervation sympathique, pourrait avoir des conséquences au niveau du métabolisme adipocytaire lui-même. Les aspects psychologiques individuels sont indissociables d'aspects sociologiques sur la relation à l'autre et la gestion des conflits par le passage à l'acte. Le

recours à la consommation pour répondre aux « agressions » de la société de consommation est un paradoxe fascinant. (Basdevant, 2006)

### 1.3.6 Déterminants sociaux

La prévalence de l'obésité est largement influencée par des facteurs sociaux et économiques. Certains sous-groupes de population paraissent plus vulnérables. Il existe une relation inverse entre le niveau de formation, de revenus ou la CSP et la prévalence de l'obésité. L'environnement nutritionnel, mais aussi familial (conditionnements et habitudes alimentaires, etc.), et social s'associent aux évolutions économiques et des modestes vies pour favoriser l'obésité chez les individus prédisposés posés le système alimentaire est au cœur de la discussion sur les déterminants économiques. Nous ne sommes plus dans une économie de subsistance, mais de production intensive, avec des évolutions spectaculaires dans tous les maillons de la chaîne. Production : la disponibilité alimentaire moyenne aux USA estimée à 3800 calories/j/personne dépasse les besoins ; transformation : l'objectif à ce stade du processus de développement de l'aliment est d'augmenter palatabilité, conservation, accessibilité. Ceci implique nécessairement une augmentation de la densité calorique et une réduction des coûts ; distribution: la disponibilité et l'accessibilité favorisent largement la déstructuration des rythmes alimentaires et ce que l'on a pu désigner comme un vagabondage alimentaire ; acquisition: plus de la moitié des calories sont consommées hors habitation ; stockage: la réduction des capacités de stockage en raison des évolutions de l'habitat favorise l'augmentation de la densité calorique ; préparation: l'essentiel de la préparation ses limites de plus en plus à rajouter des calories ; consommation: la séquence « prise et non pris alimentaire » tend à s'estomper au profit d'une consommation échappant aux apprentissages et aux conditionnements. Il n'y a pas parce que des effets négatifs dans cette évolution du système alimentaire : la réduction des coûts et la disponibilité et l'accessibilité ont contribué à réduire la dénutrition et à libérer du temps pour des tâches non ménagères. Mais cette évolution rend compte, sans doute pour une part importante, de la « malnutrition » moderne. Nous sommes en réalité devant une problématique nutritionnelle inédite. La question centrale est celle de l'adaptation aux évolutions des modes de vie : notre modèle alimentaire traditionnel n'est plus pertinent par rapport aux évolutions des modes de vie et les bouleversements système alimentaire ne favorisent pas une adaptation « nutritionnellement correcte » des modes alimentaires. Nos ancêtres ont su s'adapter à l'environnement, aux famines et autres catastrophes. Nous devons apprendre à adapter à la pléthore. Dans cette

phase de transition économique, les populations les plus vulnérables sont celles qui souffrent des conditions les plus précaires. Si les effets tampon de la tradition et de la culture sont inopérants, les individus deviennent vulnérables, comme le montre la progression spectaculaire de la prévalence de l'obésité dans des populations migrantes. À cette évolution des modes alimentaires s'ajoutent les effets de la réduction globale de la dépense énergétique liés à l'évolution de l'habillement, du chauffage, des moyens de transport, du travail manuel, du travail conquête de la nourriture, le développement des services, la réduction du « coût » des activités de consommation. Les évolutions des modes de vie ont conduit la majorité de la population à développer ses activités dans des domaines et lieux circonscrits, équipés pour réduire le travail d'adaptation à l'environnement (température, distance, etc.). Si les loisirs occupent une place croissante, les activités physiques de détente sont peu développées. La consommation passive de loisir domine en particulier en raison de l'urbanisation. Deux exemples types sont souvent cités : l'automobile et la télévision. Il existe en effet une relation étroite entre le nombre d'heures passées devant la télévision et l'obésité. (Basdevant, 2006)

### 1.3.7 Le système biopsychologique de contrôle de la prise alimentaire

Le contrôle de la prise alimentaire est un processus complexe impliquant un système biopsychologique qui fait intervenir de multiples déterminants internes et externes. Un ensemble neuro-hormonal sert de support à la transmission d'informations sur la situation digestive, absorptive et post-absorptive, sur le niveau des réserves énergétiques et, plus globalement, sur la situation nutritionnelle. (Basdevant, 2006)

Des signaux métaboliques, hormonaux, nerveux à visée homéostatique sont ainsi adressés à partir des tissus périphériques à l'ensemble de l'organisme, en particulier au cerveau. Le système nerveux central est chargé d'intégrer les messages périphériques et de déclencher les réponses adaptatives adéquates, qui ne se résument pas aux aspects métaboliques immédiats, mais tiennent compte des apprentissages, des conditionnements et de la mémoire, des facteurs sensoriels et des émotions. Se surimposent à ce système neuro-hormonal, des facteurs psychologiques et sociaux sollicitant la mémoire, le plaisir et bien d'autres domaines. De l'intégration de ces deux niveaux résulte l'adéquation des apports alimentaires aux besoins de l'individu. Le déclenchement et l'interruption du repas résultent de la balance entre des

facteurs stimulateurs et inhibiteurs. Les déclencheurs de la prise alimentaire sont issus de l'extérieur (sensorialité), et de l'intérieur (état des réserves énergétiques). (Basdevant, 2006)

Les inhibiteurs sont digestifs et post-ingestifs, déclenchant la suppression de la faim, puis le rassasiement avant que ne s'établisse la satiété. La contribution respective des multiples facteurs déclenchant la prise alimentaire est débattue. Elle est variable d'un individu à l'autre et selon les situations. Chez l'homme, le bilan d'énergie dépend davantage de la modulation des apports que de celle des dépenses énergétiques. Des voies anaboliques et cataboliques maintiennent l'équilibre des réserves énergétiques et l'intégrité de la composition corporelle. La neurobiologie moderne a mis en évidence le caractère systémique de ce contrôle, dont on connaît de mieux en mieux les acteurs moléculaires et cellulaires. Le système hypothalamique est un élément clé du système, ce n'en est qu'un élément. (Basdevant, 2006)

De nombreuses recherches expérimentales décrites dans d'autres articles de ce volume visent à identifier des anomalies physiopathologiques de ces systèmes, pouvant rendre compte des obésités chez l'animal comme chez l'homme. Au niveau hypothalamique, quatre structures sont particulièrement impliquées dans l'homéostasie énergétique : le noyau para ventriculaire (PVN), le noyau arqué (ARC), le noyau ventromédian (VMN) et le noyau dorso médian (DMN). De ces structures centrales émergent des voies effectrices anaboliques ou cataboliques, organisée en réseaux. Les premières stimulent les conduites alimentaires, Diminue la dépense énergétique et favorise le stockage de triglycérides. Les autres ont des effets inverses. Les systèmes anaboliques impliquent le neuropeptide Y (NPY) et l'agouti related protéine (ag Rp), la melanin-concentrating Hormone ( MCH). Le NPY, synthétisé dans le noyau arqué et libéré dans le noyau paraventriculaire, est un puissant agent orexigène. D'autres substances stimulent la prise alimentaire : le système cathécolaminergique  $\alpha_2$ , la MCH, les agonistes opioïdes qui augmentent le comportement de recherche de la nourriture palatable. Dans l'hypothalamus latéral, le système hypocrétine/orexine est un puissant stimulateur de la prise alimentaire et de l'éveil. (Basdevant, 2006)

Le système de récompense (dopamine), avec sa structure clé, le noyau accumbens où intervient la dopamine, est impliqué dans les prises alimentaires induites par autostimulation. Le système catabolique se situe également dans le noyau arqué. Ici, les mélanocortines jouent un rôle central. La sérotonine et les catécholamines  $\beta$  sont inhibitrices de la prise alimentaire. L'identification de la leptine par clonage positionnel a constitué une avancée spectaculaire en physiologie énergétique. La leptine, produite proportionnellement au niveau de réserves

énergétiques, agit au niveau du noyau arqué comme un signal de rétrocontrôle pour inhiber la prise alimentaire et augmenter la dépense énergétique en cas d'inflation des réserves adipeuses. D'autres signaux, tels que l'insuline, interviennent au niveau hypothalamique. La leptine diminue la prise alimentaire par un double impact. La leptine active les neurones POMC, entraînant la libération de la MSH. (Basdevant, 2006)

Les effets à orexigènes du cannabis et de son composé actif les 9 tétrahydrocannabinols (THC) sont connus. Les endocannabinoïdes augmentent la motivation à manger. Le système endocannabinoïde stimule la lipogenèse, réduit la satiété et la dépense énergétique. L'hypothèse d'une hyper activité du système cannabinoïde, due à une alimentation riche en graisses, à une disponibilité accrue en précurseurs des endocannabinoïdes, a été émise pour expliquer certaines formes d'obésités. L'utilisation d'antagonistes CB1 dans l'obésité trouve ici sa justification. Les opioïdes sont impliqués quant à eux dans la recherche et la consommation d'aliments palatables et dans le système de récompense (noyau accumbens). (Basdevant, 2006)

### 1.3.8 Anomalies génétiques

L'obésité est généralement classée en sous-groupes en fonction de l'étiologie suspectée: obésité monogénique (obésité extrêmement sévère en l'absence de retards de développement), obésité syndromique (sujets cliniquement obèses se distinguant en outre par un retard mental, des caractéristiques dysmorphiques et des anomalies du développement spécifiques à un organe) et polygénique ou l'obésité commune, qui affecte la population générale (mais peut avoir des risques pour la santé associés, comme un risque accru de MCV). (Blanca M. Herrera & Cecilia M. Lindgre, 2010). Grâce à la découverte des gènes impliqués dans les formes monogéniques d'obésité animale, des progrès considérables ont été réalisés au cours des dernières années dans la connaissance de certains mécanismes impliqués dans la régulation du poids et des dépenses énergétiques. Le meilleur exemple du succès du clonage positionnel chez le rongeur est la découverte du gène de la leptine et de son récepteur. Chez l'homme, en dehors de découvertes récentes des gènes impliqués dans des formes monofactorielles d'obésité massive à début précoce (mutation du gène de la leptine et mutation de la proconvertase), la contribution de l'hérédité à l'obésité commune est plus complexe.

L'obésité est une maladie multifactorielle, probablement déterminée par l'interaction de plusieurs variants géniques fréquents diversement associés selon les individus et les populations et interagissant avec l'environnement. (Karine Clément, Arnaud Basdevant, Bernard Guy-Gran, & Philippe Froguel, 1997)

Et à ce jour, il y a environ 20 perturbations monogéniques qui aboutissent à une forme autosomique d'obésité. Fait intéressant, toutes ces mutations positionnent la voie leptine / mélanocortine dans le système nerveux central (SNC) comme essentielle dans la régulation de l'homéostasie énergétique du corps entier, et l'obésité dans ces cas semble être le résultat d'une augmentation de l'appétit et d'une diminution de la satiété. L'obésité syndromique résulte de défauts génétiques discrets ou d'anomalies chromosomiques au niveau de plusieurs gènes et peut être autosomique ou liée à l'X. L'une des formes les plus connues d'obésité syndromique est le syndrome de Prader-Willi (PWS), qui est causé par une anomalie chromosomique d'une région imprimée sur le chromosome 15q11-q12. Le PWS est caractérisé par une obésité précoce résultant d'une hyperphagie causée par un dysfonctionnement du SNC. Étant donné que les formes monogéniques et syndromiques d'obésité ont tendance à avoir une pénétrance élevée, la détection des variantes génétiques causales a été assez fructueuse. (Blanca M. Herrera & Cecilia M. Lindgre, 2010)

## **1.4 Conséquence et complications de l'obésité**

La mortalité liée à la surcharge pondérale augmente d'autant plus que l'obésité survient plus tôt dans la vie adulte (Basdevant, 2006). L'obésité entraîne des troubles de santé (Tableau 1) dont le diabète de type 2. Chez la personne obèse, l'insuline n'agit plus correctement et l'utilisation du glucose par les cellules est perturbée (on parle d'insulinorésistance), provoquant une augmentation de la concentration de glucose dans le sang et une hyperglycémie.

L'obésité accroît aussi le risque d'hypertension artérielle, d'athérosclérose notamment en raison d'une inflammation des artères, mais aussi de dyslipidémie, de maladies du foie (stéatohépatite non-alcoolique), de maladie rénale chronique. Elle est aussi associée à de nombreux cancers, en particulier du sein, de l'utérus ou encore du foie.

Parmi les complications on compte également des maladies respiratoires : syndrome d'apnée du sommeil, hypoventilation, ainsi que des troubles hormonaux (perturbation des cycles

menstruels chez la femme) ou encore des maladies articulaires, telles que l'arthrose, en raison de la surcharge sur les os et articulations qui s'en trouvent fragilisés. L'obésité est en outre associée à un risque accru de reflux gastroœsophagien, de problèmes dermatologiques de type mycoses ou psoriasis, d'insuffisances veineuses cutanées.

Il faut par ailleurs souligner le retentissement psychologique et social de la maladie dans une société très axée sur le culte de la minceur. (Inserm, 2019)

*Tableau 1: Principales complications des obésités et pathologies associées*

(Basdevant, 2006)

### 1.4.1 Hypertension artérielle et maladies cardiovasculaires

La prévalence de l'HTA est plus élevée que chez les sujets obèses, en particulier, chez le sujet jeune. L'effet du poids se manifeste pour des surcharges pondérales modérées et est considérablement accru en cas d'obésité à distribution abdominale. Le surpoids est un facteur de risques coronariens indépendant dans la majorité des études, surtout chez l'homme jeune. Le risque de coronaropathie est d'autant plus grand que l'obésité est associée au diabète, à une dyslipidémie et/ou à une hypertension artérielle. Les effets de l'obésité sur la fonction cardiaque sont multiples et complexes. Chez le sujet obèse, l'insuffisance cardiaque gauche

<b>Psychosociales</b>	Altération de la qualité de vie, discrimination, préjudice ; altérations de l'image et de l'estime de soi, conséquences des régimes restrictifs.
<b>Cardiovasculaires</b>	Insuffisance coronaire, hypertension artérielle, accidents vasculaires cérébraux, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, insuffisances cardiaques, dysfonction végétative, insuffisance respiratoire.
<b>Respiratoires</b>	Syndrome d'apnée du sommeil ; hypoventilation alvéolaire ; hypertension artérielle pulmonaire.
<b>Ostéoarticulaires</b>	Gonarthrose, lombalgies troubles de la statique.
<b>Digestives</b>	Lithiase biliaire, stéatose hépatique, reflux gastro-œsophagien.
<b>Cancers</b>	Homme : prostate, colorectal, voies biliaires. Femme : endomètre, voies biliaires, col utérin, ovaires, sein, colorectal.
<b>Métaboliques</b>	Insulinorésistance, diabète de type 2, dyslipidémie, hyperuricémie, goutte, altérations de l'hémostase : fibrinolyse, PAII.
<b>Endocriniennes</b>	Infertilité, dysovulation.
<b>Rénales</b>	Protéinurie, glomérulosclérose.
<b>Autres</b>	Hypersudation, lympho-œdème, œdèmes, hypertension intracrânienne, complications obstétricales, risque opératoire.

peut être secondaire à l'insuffisance coronarienne et à l'hypertension artérielle, mais certaines données suggèrent un rôle direct de l'inflation adipeuse. Par ailleurs, les anomalies respiratoires et la pathologie thromboemboliques peuvent contribuer à la constitution d'une insuffisance cardiaque droite. L'hyperpression veineuse, favorisant stase et altération

capillaire, est fréquente et se traduit cliniquement par l'œdème, qu'aggravent parfois les troubles lymphatiques. Le problème clinique le plus préoccupant est celui du risque accru des thromboses veineuses profondes, dont l'obésité constitue un obstacle au diagnostic. Le risque est favorisé par l'alitement prolongé, les périodes chirurgicales justifiant un traitement anticoagulant préventif et une surveillance vigilante dans ces circonstances. La maladie thromboembolique veineuse aggrave la situation cardio-respiratoire. (Basdevant, 2006)

### 1.4.2 Conséquences respiratoires

Les principales complications sont le syndrome d'hypoventilation alvéolaire, le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) et l'hypertension artérielle pulmonaire. La prévalence du syndrome d'apnée du sommeil chez l'obèse pourrait dépasser 40% dans les cas d'obésité massive. Le syndrome d'apnée du sommeil peut être responsable d'hypertension artérielle systémique, d'hypertension artérielle pulmonaire, et de troubles du rythme cardiaque avec risque de mort subite. Il expose aussi aux accidents de la voie publique par baisse de la vigilance. Le diagnostic de SAS repose sur l'enregistrement polysomnographique.

### 1.4.3 Complications métaboliques

L'impact de l'obésité sur le risque de diabète du type 2 est majeur : 75% des patients diabétiques du type 2 sont obèses. Pour une valeur de BMI supérieure ou égale à 30 comparée à un BMI 30, le risque de diabète du type 2 est multiplié par 10 chez la femme et 8 chez l'homme. Sont également facteurs de risque de diabète du type 2, le gain de poids à l'âge adulte, l'adiposité abdominale, la durée de l'obésité, l'âge et les antécédents familiaux de diabète du type 2. Les anomalies lipidiques les plus fréquentes sont l'augmentation des triglycérides et la diminution du cholestérol-HDL. (Basdevant, 2006)

### 1.4.4 Autres complications somatiques

La surcharge pondérale, en augmentant les contraintes mécaniques des surfaces articulaires, aggrave les malformations congénitales de la hanche des genoux et l'évolutivité des gonarthroses et des coxarthroses. L'obésité est la première cause d'arthrose du genou chez la femme, et la deuxième chez l'homme, après les traumatismes du genou. La fréquence des nécroses ischémiques de la tête fémorale est accrue.

Des troubles variés de la statique vertébrale sont à l'origine des dorsalgies, de lombalgies et de sciaticques. Ces complications mécaniques, sources de sédentarité et d'impotence, contribuent à entretenir l'obésité, en limitant les possibilités d'exercice physique. Chez l'homme, l'obésité est associée à un risque accru de cancer de la prostate et de cancer colorectal. Chez la femme, le cancer de l'endomètre, des voies biliaires et du col de l'utérus, des ovaires, du sein après la ménopause plus fréquente chez les sujets obèses. Le reflux gastro œsophagien est d'une particulière fréquence. Sa symptomatologie douloureuse ne doit pas être confondue avec celle de l'insuffisance coronaire. La prévalence des lithiases biliaires est accrue.

L'obésité fait partie des causes de stéatose hépatique. L'insuffisance respiratoire, les varices, les infections cutanées et un retard de cicatrisation, des difficultés de mobilisation augmentent les risques opératoires et anesthésiques, de même que l'adiposité de la paroi complique le geste chirurgical ou certains diagnostics (étranglement herniaire). Dans l'obésité commune, compte tenu de la qualité actuelle de l'anesthésie réanimation, la prise en charge en période chirurgicale ne pose guère de problèmes. Dans les obésités massives, en revanche, les difficultés peuvent être majeures : c'est dire que, sur un tel terrain, toute intervention chirurgicale nécessite une prise en charge préopératoire spécifique. (Basdevant, 2006)

### 1.4.5 Conséquences psychologiques et sociales

La « peur du gras » est devenue un standard culturel, renforcé par une médicalisation intempestive. Cette obsession pondérale épidémique, qui concerne également les hommes, devient un phénomène de société. La discrimination, la stigmatisation, la culpabilisation dont sont victimes les personnes souffrant d'obésité importante peuvent avoir des conséquences psychologiques et sociales considérables. Mais l'excès pondéral n'a pas à cause des inconvénients. Le « gros corps » et/ou ses déterminants comportementaux peuvent avoir une fonction adaptative essentielle dans l'économie psychique d'un individu. (Basdevant, 2006)

## Génétique de l'obésité :

Bien que la recherche sur la génétique de l'obésité courante a été catalysée par des études d'association pangénomique (GWAS), le décor a été planté par des études génétiques sur l'obésité monogénique, qui ont mis en évidence la voie leptine-mélanocortine comme un régulateur clé de l'apport énergétique.

Plusieurs gènes impliqués dans l'obésité monogénique sont dans ou à proximité des loci associés par la suite par GWAS à des traits liés à l'obésité, y compris *MC4R*, *BDNF*, *PCSK1*, *POMC*, *SH2B1*, *LEPR* et *NTRK2* (Goodarzi, 2017).

Le risque génétique d'obésité commune reflète l'accumulation de plusieurs loci, chacun contribuant une petite partie du risque total. Avant 2007, les approches de gènes candidats examinaient des centaines de gènes, mais peu étaient confirmés comme facteurs de risque génétiques de l'obésité. Les exceptions incluent des variantes dans *MC4R* et *BDNF5,6* qui ont été identifiées plus tard dans GWAS. En 2007, quatre rapports associaient des SNP (Single Nucleotide Polymorphism) dans le premier intron de *FTO* (gène associé à la masse grasse et à l'obésité) à des traits liés à l'obésité : un GWAS pour anthropométrie caractéristiques, un GWAS pour l'obésité sévère à début précoce, un GWAS pour le diabète de type 2, et une étude de stratification de la population qui a découvert par hasard *FTO* (Goodarzi, 2017).

*FTO* reste le signal le plus fort et a été détecté dans plusieurs ascendances. Des efforts ultérieurs dans des échantillons de plus en plus grands et dans des cohortes d'origines diverses ont augmenté le nombre de loci robustes pour l'IMC à plus de 100 (Figure 1) (Goodarzi, 2017).

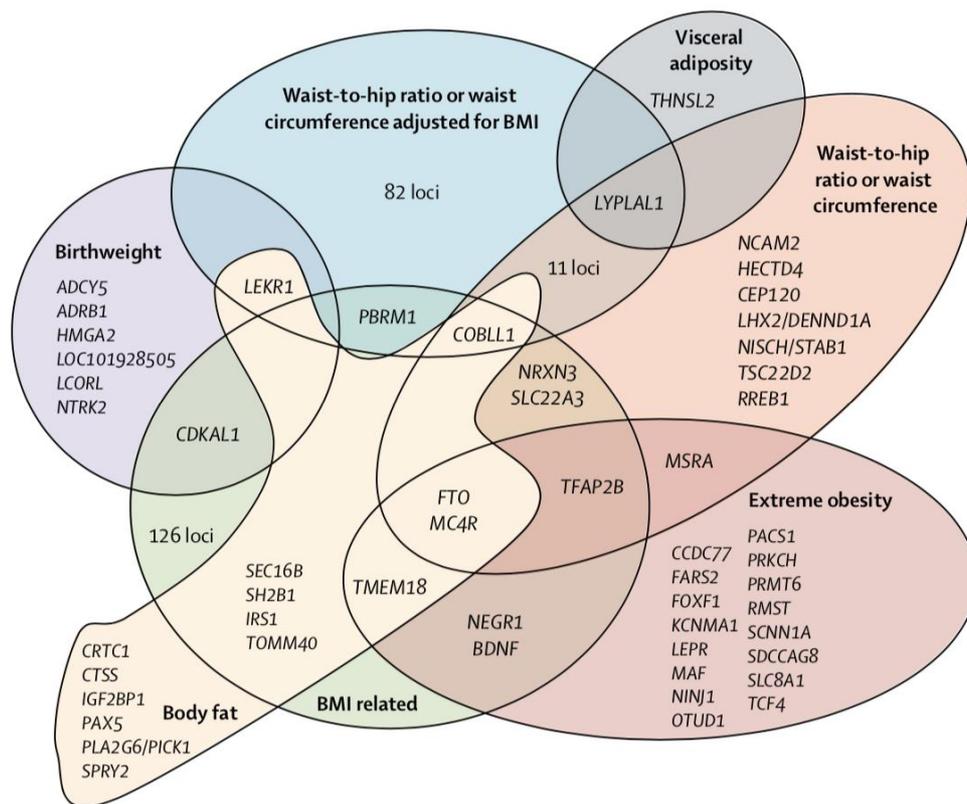


Figure 1: Découvertes majeures de GWAS pour les traits d'adiposité

(Goodarzi, 2017)

Une méta-analyse du consortium Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) (comprenant plus de 339000 individus) a identifié 97 loci pour l'IMC, dont 56 étaient nouveaux. Les gènes proches de ces loci ont montré un enrichissement de l'expression dans le SNC, suggérant que l'IMC est principalement régulé par des processus tels que le contrôle hypothalamique de l'apport énergétique. Ces 97 loci n'expliquent que 2,7 % de la variance de l'IMC (Goodarzi, 2017).

Des études de simulation ont suggéré que les SNP représentent environ 30 % de la variance de l'IMC, ce qui implique qu'il reste beaucoup plus de SNP à découvrir (Goodarzi, 2017).

## Les SNP :

Les polymorphismes d'un seul nucléotide, fréquemment appelés SNP (prononcez « snips »), sont le type de variation génétique le plus courant chez les humains. Chaque SNP représente une différence dans un seul bloc de construction d'ADN, appelé nucléotide. Par exemple, un SNP peut remplacer le nucléotide cytosine (C) par le nucléotide thymine (T) dans un certain tronçon d'ADN.

Les SNP se produisent normalement dans l'ADN d'une personne. Ils se produisent presque une fois sur 1 000 nucléotides en moyenne, ce qui signifie qu'il y a environ 4 à 5 millions de SNP dans le génome d'une personne. Ces variations peuvent être uniques ou se produire chez de nombreux individus ; les scientifiques ont trouvé plus de 100 millions de SNP dans les populations du monde entier. Le plus souvent, ces variations se trouvent dans l'ADN entre les gènes. Ils peuvent agir comme des marqueurs biologiques, aidant les scientifiques à localiser les gènes associés à la maladie. Lorsque les SNP se produisent dans un gène ou dans une région régulatrice à proximité d'un gène, ils peuvent jouer un rôle plus direct dans la maladie en affectant la fonction du gène (Medlineplus, 2020).

## 1.5 Gène du *MC4R* :

Le *MC4R* (pour « Melanocortin 4 receptor ») est une protéine dont le gène est le *MC4R* situé sur le chromosome 18 humain. Il s'agit d'un récepteur couplé aux protéines G transmembranaire et exprimé au niveau du cerveau, en particulier au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Son activation et son interaction avec le Kir7.1, permet une baisse de l'appétit et augmente la consommation énergétique. Il augmente également la pression artérielle par la voie de la protéine kinase A (Shah, et al., 2014).

Il est également exprimé au niveau du tube digestif, contrôlant la libération du peptide YY et du glucagon-like peptide-1 (Shah, et al., 2014).

Au niveau cellulaire, il augmente la concentration du calcium intracellulaire par la voie de la Gαq-phospholipase C. Son activité dépend également du NCKX4 (Shah, et al., 2014).

Le récepteur aux mélanocortines de type 4 (*MC4R*) a un rôle central dans la voie leptine/mélanocortines et dans la régulation de l'homéostasie énergétique. Les mutations hétérozygotes du gène *MC4R* sont la cause la plus fréquente d'obésité sévère et précoce. Néanmoins, aucun élément phénotypique spécifique ne différencie les patients adultes porteurs de variants de *MC4R* de ceux ayant une obésité d'origine polygénique. Leur prise en charge reste multidisciplinaire et précoce, intégrant les mêmes traitements conventionnels médicaux et éventuellement chirurgicaux ; ces derniers ayant des résultats variables selon le type de variant génétique. De nouvelles stratégies thérapeutiques se développent avec des molécules comme les agonistes du récepteur au glucagon-like peptide-1 (GLP1) ou avec de

nouvelles molécules plus ciblées comme les agonistes pharmacologiques de *MC4R* afin de restaurer l'activité des variants pathogènes (Duquesnoy, Mosbah, Clément, Dubern, & Poitou, 2020).

### 1.5.1 Mutations du gène *MC4R*

Des mutations du récepteur de la mélanocortines 4 sont impliquées dans 1 à 6 % des cas d'obésité précoce ou sévère chez l'adulte. La plupart des patients sont porteurs de mutations faux-sens hétérozygotes. Les arguments en faveur de la pathogénicité de ces mutations sont basés sur la fréquence de rares mutations non synonymes fonctionnellement pertinentes chez les enfants et les adultes gravement obèses par rapport aux témoins non obèses, la ségrégation des mutations avec obésité dans la famille des proposants (bien qu'avec une pénétrance incomplète) et les défauts fonctionnels pertinents décrits pour ces mutations (Cedric Govaerts, et al., 2005).

#### **Liste de quelques mutations**

1. Mutation non-sens (Trp-16-Stop) qui, sur la base des mutations de décalage de cadre et de non-sens précédemment décrites, entraîne très probablement une obésité héréditaire dominante (A Marti, et al., 2003).
2. Plusieurs mutations ont été identifiées, dont la mutation de décalage du cadre de lecture décrite. Les mutations étaient les suivantes (Hinney, et al., 1999):
  - La délétion de 4 pb (delta de CTCT au codon 211) entraîne un décalage du cadre de lecture, rendant ainsi une protéine tronquée
  - Une mutation non-sens à la position 35 du MC4-R a été détectée chez deux sujets obèses (IMC 31,29 kg/m<sup>2</sup> et IMC 45,91 kg/m<sup>2</sup>). Cette mutation conduit à une protéine tronquée qui englobe le domaine extracellulaire N-terminal.
  - Une mutation faux-sens (Asp-37-Val). Dans ces deux cas, Tyr-35-Stop et Asp-37-Val ont été transmis par la mère, ces variations forment donc un haplotype.
  - Quatre mutations faux-sens différentes (Pro-78-Leu, Thr-112-Met, Arg-165-Trp, Ile-317-Thr) ont été détectées chez quatre proposants mâles différents,

respectivement. Toutes ces mutations ont été trouvées uniquement chez des individus extrêmement obèses dont les IMC étaient tous supérieurs au 99e centile.

- Un polymorphisme décrit précédemment (Val-103-Ile ; 3) a été détecté avec des fréquences similaires dans tous les différents groupes d'étude.
3. Des porteurs hétérozygotes de deux mutations non synonymes, deux polymorphismes et une variation silencieuse ont été identifiés au sein du groupe d'étude. (Rettenbacher, et al., 2007) :
- Une mutation non-synonyme *MC4R* (S136F) a été détectée chez une fille de 2,3 ans souffrant d'obésité extrême (IMC 33,2 kg/m<sup>2</sup>, > 99e centile) ;
  - Une mutation non synonyme (V253I) a été identifiée chez une mère obèse (IMC 28,1 kg/m<sup>2</sup>) qui n'a pas transmis cette mutation à son fils extrêmement obèse ;
4. Des mutations non synonymes dans le gène *MC4R* Thr162Arg, Ser30Phe, Thr150Ile, Ala244Glu ont été détectés de manière hétérozygote (Ochoa, et al., 2007).
5. Une insertion GT de deux paires de bases dans le codon 279 a été trouvée chez deux sujets non apparentés, et quatre mutations faux-sens, N62S, R165Q, V253I, C271Y et une mutation (T112M) ont été trouvées chez cinq sujets (Farooqi, et al., 2000).
6. N62S a été trouvé sous forme homozygote chez cinq enfants atteints d'obésité sévère d'origine consanguine (Farooqi, et al., 2000).
7. Le récepteur mutant N62S a montré une réactivité à l'alpha-MSH qui était intermédiaire entre le récepteur de type sauvage et les récepteurs mutants porteurs de mutations non-sens et faux-sens associées à l'obésité héréditaire dominante. (Farooqi, et al., 2000).
8. Une mutation faux-sens C142T, entraînant la substitution de la proline par la sérine au codon 48, au sein du premier domaine transmembranaire *MC4R*, a été détectée à l'état hétérozygote (Giudice, et al., 2002).

## 1.6 Gène de la ghréline

La ghréline est un peptide de 28 acides aminés sécrété principalement par l'estomac au niveau périphérique, mais également l'hypophyse et l'hypothalamus dans le cerveau. Découverte en tant que ligand endogène du récepteur hypophysaire des sécrétagogues de l'hormone de croissance (GHSs), outre son puissant effet libérateur de GH, elle joue également un rôle important dans la régulation de la **prise alimentaire** et du **poids** à long terme.

Elle est, à l'heure actuelle la seule hormone orexigène connue. La concentration plasmatique de ghréline augmente rapidement avant chaque repas et diminue tout aussi rapidement dès l'ingestion d'aliments (effet à court terme). La concentration basale de ghréline plasmatique est inversement corrélée à l'importance des réserves énergétiques, elle est plus faible chez l'obèse et plus élevée chez l'anorexique que chez le sujet sain. Elle augmente avec un régime et diminue avec une prise de poids (effet à long terme). L'impact de la ghréline sur la régulation de la balance énergétique passe par une activation des neurones hypothalamiques du noyau arqué sécréteurs des puissants neuropeptides anaboliques le neuropeptide Y (NPY) et l'agouti-related protein AgRP. La ghréline apparaît comme la « coordinatrice » de la sécrétion de GH et de la prise alimentaire afin d'assurer une croissance harmonieuse et la stabilité de la balance énergétique. Les fluctuations de sa concentration plasmatique en fonction du statut métabolique laissent penser qu'elle pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement de l'obésité (TOUNIAN, LAFERRERE, & GUY-GRAND, 2008). GHRL (Ghrelin And Obestatin Prepropeptide) est le gène codant pour les protéines. Les maladies associées à la GHRL comprennent l'indice de masse corporelle Quantitative Trait Locus 11 et la boulimie nerveuse (GHRL ghrelin and obestatin prepropeptide [ Homo sapiens (human) ] , 2021).

Parmi ses voies connexes figurent la signalisation par GPCR et les récepteurs de liaison aux ligands peptidiques. Les annotations de l'ontologie génique (GO) liées à ce gène incluent l'activité hormonale et l'activité de l'activateur de la protéine tyrosine kinase (GeneCards, 2014).

### 1.6.1 Mutations du gène de la ghréline

La ghréline induit l'obésité via des mécanismes centraux et périphériques. L'administration de ghréline entraîne une augmentation de l'apport alimentaire et une diminution de l'utilisation

des graisses chez les rongeurs. Les niveaux de ghréline sont diminués chez les personnes obèses. Un polymorphisme (Arg-51-Gln) au sein du gène de la ghréline (GHRL) a été décrit comme étant associé à l'obésité. (Anke Hinney , et al., 2002)

Le récepteur de la ghréline est connu d'après des études *in vitro* pour signaler l'absence de l'hormone ghréline à près de 50 % de sa capacité maximale. Mais, comme pour de nombreux autres récepteurs 7-transmembranaires, l'importance *in vivo* de cette signalisation indépendante du ligand est restée incertaine. **Une mutation** Ala204Glu est associée à une perte sélective d'activité constitutive sans affecter l'affinité, la puissance ou l'efficacité de la ghréline, se sépare en 2 familles avec le développement d'une petite. En combinant les observations de cette étude avec celles liées au phénotype de sujets porteurs d'une autre mutation naturelle du récepteur de la ghréline, Phe279Leu, ayant des propriétés pharmacologiques moléculaires identiques, il est proposé que l'absence sélective de signalisation constitutive du récepteur de la ghréline conduit à un syndrome caractérisé non seulement par la petite taille, mais aussi par l'obésité qui se développe apparemment pendant la puberté (Holst & Schwartz, 2006).

## 1.7 Gène codant pour la pro-opiomélanocortine

La pro-opiomélanocortine ou *POMC* est le précurseur polypeptidique des hormones corticolipotropes et des endorphines. Découverte initialement dans les cellules corticotropes de l'antéhypophyse, elle s'est révélée par la suite produite dans de nombreux autres tissus, tels l'hypothalamus, le système nerveux central et la peau. Les modifications post-traductionnelles de la *POMC*, en particulier son clivage peptidique, permettent la synthèse des différents fragments : adreno cortico trophic hormone (ACTH), lipotropine (LPH), melanocyte stimulating hormone (MSH) et bêta-endorphine. L'ACTH produite dans les cellules corticotropes de l'antéhypophyse contrôle la fonction corticosurrénalienne. Mais les dérivés de la *POMC* sont aussi impliqués dans le contrôle de l'homéostasie énergétique, la coloration cutanée, la douleur et sans doute le fonctionnement placentaire. Des mutations inactivatrices ou des variants de séquence de ce précurseur sont responsables de pathologies aussi variées que l'insuffisance corticotrope ou l'obésité. Leur étude a permis de progresser dans la compréhension de ses rôles physiologiques. La *POMC* est devenue un prototype de précurseur multifonctionnel (Rosales, Oulegzal, Deschamps, & Raffin-Sanson, 2013).

### 1.7.1 Mutations du gène codant pour la pro-opiomélanocortine

Le déficit complet en *POMC* est dû à des mutations du gène *POMC* (2p23.3) à l'état homozygote ou hétérozygote composé entraînant une perte de fonction de la protéine. La *POMC* est régulée par la leptine et son clivage est effectué par les prohormones convertases, produisant ainsi les ligands du récepteur à la mélanocortine (MC-R) : l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), et les hormones mélanotropes (MSH) de type alpha, bêta et gamma. La coloration rousse des cheveux, l'insuffisance surrénale et l'obésité sont dues à des déficits en ligands et à l'absence d'activation des récepteurs MC1, MC2 et MC4 qui en découle. En plus d'un déficit complet en *POMC*, quelques individus présentant un déficit isolé en bêta-MSH, ligand du MC4-R dérivé de la *POMC*, ont également été décrits. Ces personnes sont porteuses d'une mutation particulière du gène *POMC*, dans la région codant la bêta-MSH. Le déficit isolé en bêta-MSH entraîne un phénotype similaire à celui observé en cas de déficit en MC4-R (obésité infantile, hyperphagie et augmentation de la croissance linéaire). En revanche, il n'est pas associé à des cheveux roux ou à une insuffisance surrénale (FILETTI, 2007).

#### **Quelques variantes qui ont été décrites :**

- a) Une insertion de 9 et 18 paires de bases (9 pb et 18 pb : AGC AGC GGC et AGC AGC GGC AGC AGC GGC, respectivement, entre le codon 73 et 74 ; 1,2). Ces variantes in-frame conduisent à l'insertion de trois ou six acides aminés (Ser-Ser-Gly; Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly) carboxy-terminal à gamma-MSH. Les fréquences de l'allèle d'insertion 9bp variaient entre 3 et 5% parmi les différents groupes d'étude (Pearson  $\chi^2$   $P > 0,5$ ).
- b) Une insertion hors cadre de 6 pb (au sein du codon 176 : GGG CCC) conduisant à l'insertion de deux acides aminés (Arg-Ala) et un codon stop prématuré (G-7316-T : Glu-180- Stop) dans la séquence gamma-LPH ont été héritées par la mère d'une femme obèse. Ce proband a hérité d'une autre mutation faux-sens de son père (Glu-188-Gly).
- c) La co-occurrence allélique de deux mutations silencieuses (C-6982-T et C-7285-T) a été détectée chez deux sujets obèses.

(A Hinney, et al., 1998)

## 1.8 Gène PTHLH

La protéine codée par ce gène fait partie de la famille des hormones parathyroïdiennes. Cette hormone, via son récepteur, la PTHR1, régule le développement de l'os endochondral et les interactions épithéliales-mésenchymateuses lors de la formation des glandes mammaires et des dents. Il est responsable de la plupart des cas d'hypercalcémie humorale de malignité, et des mutations de ce gène sont associées à une brachydactylie de type E2 (BDE2). Des variantes de transcrits épissés alternativement ont été trouvées pour ce gène. Il existe également des preuves d'une initiation alternative de la traduction à partir de sites de départ non AUG (CUG et GUG), en aval du codon AUG initiateur, résultant en des formes nucléaires de cette hormone (GeneCards, 2013).

### 1.8.1 Mutations du gène PTHLH

Une mutation faux-sens hétérozygote (c.125A>C, p.Gln42Pro) dans l'exon 1 du gène PTHLH a été identifiée dans un pédigrée atteint de brachydactylie de type E2 et **d'obésité** par une capture d'exons combinée à un séquençage de nouvelle génération (NGS). Le résultat a été vérifié par séquençage de Sanger. Les mutations provenaient de sa mère. Son oncle et sa sœur sont également porteurs de la même mutation hétérozygote (Fu, et al., 2019).

## 1.9 Le gène *BDNF*

Le gène *BDNF* (Brain Derived Neurotrophic Factor) fournit des instructions pour fabriquer une protéine présente dans le cerveau et la moelle épinière appelée facteur neurotrophique dérivé du cerveau. Cette protéine favorise la survie des cellules nerveuses (neurones) en jouant un rôle dans la croissance, la maturation (différenciation) et le maintien de ces cellules. Dans le cerveau, la protéine *BDNF* est active au niveau des connexions entre les cellules nerveuses (synapses), où se produit la communication de cellule à cellule. Les synapses peuvent changer et s'adapter au fil du temps en réponse à l'expérience, une caractéristique appelée plasticité synaptique. La protéine *BDNF* aide à réguler la plasticité synaptique, ce qui est important pour l'apprentissage et la mémoire. La protéine *BDNF* se trouve dans les régions

du cerveau qui contrôlent l'alimentation, la boisson et le poids corporel ; la protéine contribue à la gestion de ces fonctions (BDNF gene, s.d.).

### 1.9.1 Mutations du gène *BDNF*

Les individus porteurs de délétions de différentes tailles provoquant une haploinsuffisance des gènes contigus *WT1* et *PAX6*, localisés sur le chromosome 11p13 à environ 4 Mb centromériques du gène *BDNF*, sont sensibles à la tumeur de Wilms, à l'aniridie, au retard mental, aux anomalies génito-urinaires et à l'**obésité** (WAGRO syndrome).

La caractérisation moléculaire de la large délétion 11p15.1p12 arr (18676926-36576388) x1 dn chez un enfant de 3 ans et 4 mois uniquement atteint d'aniridie, prédit non seulement d'autres maladies graves associées, mais permet également d'émettre l'hypothèse d'un phénotype de déficience mentale, altérations des conduites et **obésité** infantile, éventuellement ajoutés à l'apparition d'altérations métaboliques. L'aspect variable et/ou la description de l'haploinsuffisance pour la susceptibilité à l'obésité dans le syndrome WAGR dépend principalement de la région critique située à moins de 80 kb de l'exon 1 du *BDNF*.

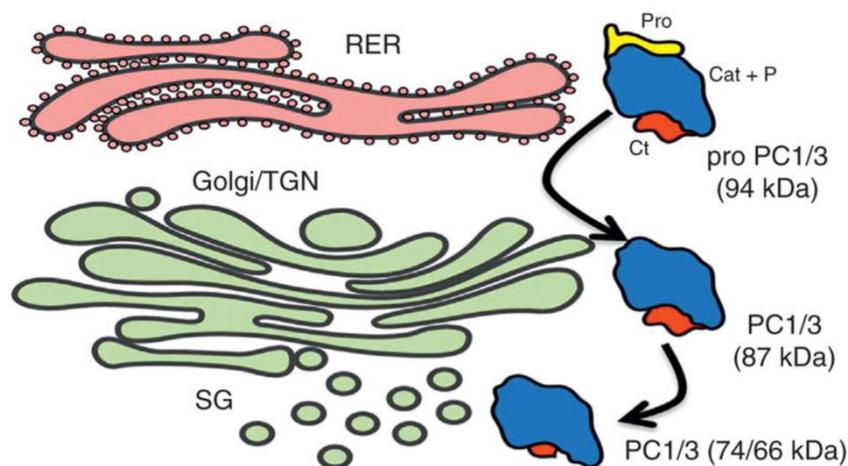
La relation entre la variation génétique basée sur les combinaisons de génotypes des 4 gènes SNP marquant le gène *BDNF* et l'indice de masse corporelle (IMC) a été étudiée. La variabilité polymorphe était distribuée de manière similaire chez 218 enfants souffrant d'obésité sévère et non syndromique issus de familles à haut risque d'obésité, contre 198 témoins. Le rôle corroboré du gène *BDNF* comme hautement sensible à l'obésité syndromique sévère n'a pas déjà été mis en évidence dans la base moléculaire du surpoids attribuée aux principes polygéniques communs. Son rôle potentiel en tant que variante de modificateur de risque pour provoquer un phénotype plus sévère n'a pas encore été démontré. Certaines variantes génétiques du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*BDNF*) ont entraîné des troubles importants de l'équilibre énergétique, mais il est essentiel de connaître exactement leur capacité humaine délétère car elles jouent un rôle fondamental dans le développement et la plasticité du système nerveux central dans la régulation la prise de nourriture. L'existence de changements d'acides aminés polymorphes de signification fonctionnelle inconnue chez des patients porteurs de l'haploinsuffisance du gène *BDNF* pourrait constituer un modèle adéquat pour étudier en profondeur leurs effets (Rodríguez-López, et al., 2013).

Chez les personnes atteintes du syndrome WAGR, l'haplo-insuffisance en *BDNF* est associée à des taux plus faibles de *BDNF* sérique et à l'obésité infantile ; ainsi, le *BDNF* peut être important pour l'homéostasie énergétique chez l'homme (Han, et al., 2008).

## 1.10 Gène du PCSK1

Le gène de la PCSK1 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1) code pour un membre de la famille des proprotéines convertases de type subtilisine, qui comprend des protéases qui traitent les précurseurs protéiques et peptidiques par le biais de branches régulées ou constitutives de la voie sécrétoire (Figure 2). La protéine codée subit un événement de traitement autocatalytique initial dans le RE pour générer un hétérodimère qui sort du RE et se trie vers des compartiments subcellulaires où un deuxième autocatalytique a même lieu et l'activité catalytique est acquise. La protéase est conditionnée et activée dans des granules sécrétoires à noyau dense et exprimée dans le système neuroendocrinien et le cerveau.

Ce gène code pour l'un des sept membres basiques spécifiques aux acides aminés qui clivent leurs substrats au niveau de résidus basiques simples ou appariés. Il fonctionne dans l'activation



protéolytique des hormones polypeptidiques et des précurseurs des neuropeptides. Des mutations de ce gène ont été associées à une susceptibilité à l'obésité et à un déficit en proprotéine convertase 1/3. Des variantes de transcrits épissés de manière alternative codant pour plusieurs isoformes ont été observées pour ce gène (GeneCards, 2014).

*Figure 2: Trafic de PC1/3 dans la voie sécrétoire régulée*

(Ramos-Molina, Martin, & Lindberg, 2016)

PC1/3 est une protéase impliquée dans le traitement biosynthétique d'une variété de neuropeptides et de prohormones dans les tissus endocriniens. L'activité PC1/3 est essentielle pour activer le clivage de nombreux précurseurs d'hormones peptidiques impliqués dans la régulation de l'ingestion alimentaire, l'homéostasie du glucose et l'homéostasie énergétique, par exemple, la proopiomélanocortine, la proinsuline, le proglucagon et la proghréline (Ramos-Molina, Martin, & Lindberg, 2016).

### 1.10.1 Mutations du gène *PCSK1*

Un grand nombre d'études d'association à l'échelle du génome dans une variété de populations différentes ont maintenant fermement établi un lien entre trois polymorphismes *PCSK1* fréquents dans la population et un risque accru d'obésité. Les sujets humains présentant un déficit en PC1/3, une maladie autosomique récessive rare causée par la présence de mutations de perte de fonction dans les deux allèles, sont obèses et présentent un ensemble complexe d'endocrinopathies.

Le nombre croissant de diagnostics génétiques de nourrissons atteints de diarrhée persistante a récemment conduit à la découverte de nombreuses nouvelles mutations de *PCSK1*. Les nourrissons déficients en *PCSK1* souffrent d'une grave malabsorption intestinale au cours des premières années de vie, nécessitant une nutrition contrôlée ; ces enfants deviennent alors hyperphagiques, avec obésité associée. La caractérisation biochimique de nouvelles mutations de perte de fonction de *PCSK1* a abouti à la découverte de nouveaux mécanismes pathologiques affectant la biologie cellulaire de la cellule endocrine au-delà de la simple perte d'activité enzymatique, par exemple, les effets dominants négatifs de certains mutants sur le type sauvage, protéine PC1/3 et activation de la réponse protéique dépliée cellulaire par des

mutants retenus dans le réticulum endoplasmique (Ramos-Molina, Martin, & Lindberg, 2016).

### **Liste de quelques mutations :**

- La mutation PCSK1-p.N180S (Pieter, Bruno, Stephen, & M., 2016);
- Une seule mutation, *PCSK1*-p.Y181H (Pieter, Bruno, Stephen, & M., 2016) ;
- Une mutation non-sens dans le deuxième exon de PCSK1 (Pieter, Bruno, Stephen, & M., 2016);
- Dans une étude de (Benzinou, Creemers, Choquet, & al, 2008), trois SNP non synonymes (rs6232, rs6234-rs6235) dans PCSK1 ont été identifiés comme étant associés à une obésité extrême dans sept études cas-témoins européennes indépendantes ;
- Trois SNP situés à l'intérieur ou à proximité de PCSK1 ont été associés à l'obésité ou à l'IMC. Dans l'intron 6 de PCSK1, rs155971 a été associé à l'obésité dans une population chinoise (Chang, et al., 2010)

## **1.11 Gène codant pour *SH2B1***

Ce gène est situé sur le chromosome 16 humain, il code pour un membre de la famille des médiateurs contenant le domaine SH2 (GeneCards, 2009). Il est impliqué dans de multiples voies de signalisation médiées par la Janus kinase (JAK) et les récepteurs tyrosine kinases, y compris les récepteurs de l'insuline (INS), le facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF1), le facteur de croissance nerveuse (NGF), le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*BDNF*), le facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale (GDNF), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) (Maures, Kurzer, & Carter-Su, 2007).

Dans la signalisation de l'hormone de croissance (GH), la JAK2 autophosphorylée ('Tyr-813') recrute *SH2B1*, qui à son tour est phosphorylée par JAK2 sur les résidus tyrosine. Ces phosphotyrosines forment des sites de liaison potentiels pour d'autres protéines de signalisation (Maures, Kurzer, & Carter-Su, 2007).

La GH favorise également la phosphorylation de la sérine/thréonine de *SH2B1* et ces résidus phosphorylés peuvent servir à recruter d'autres protéines dans les complexes GHR-JAK2-*SH2B1*, telles que RAC1 (Maures, Kurzer, & Carter-Su, 2007).

Dans la signalisation de la leptine (*LEP*), se lie à et potentialise l'activation de JAK2 en améliorant globalement les voies en aval. En réponse à la leptine, se lie simultanément à JAK2 et IRS1 ou IRS2, médiant ainsi la formation d'un complexe de JAK2, *SH2B1* et IRS1 ou IRS2. Médiation de la phosphorylation de la tyrosine de IRS1 et IRS2, entraînant l'activation de la voie PI 3-kinase (Maures, Kurzer, & Carter-Su, 2007).

Agit en tant que régulateur positif de l'activation médiée par le NGF de la voie Akt/Forkhead ; prolonge la phosphorylation induite par le NGF de AKT1 sur 'Ser-473' et l'activité enzymatique d'AKT1 (Maures, Kurzer, & Carter-Su, 2007).

Améliore l'activité kinase de la tyrosine kinase JAK2 associée au récepteur de cytokine et d'autres récepteurs tyrosine kinase, tels que FGFR3 et NTRK1. Pour JAK2, le mécanisme semble impliquer la dimérisation à la fois de *SH2B1* et de JAK2 (Maures, Kurzer, & Carter-Su, 2007).

Améliore la phosphorylation de RET et l'activité kinase. Les isoformes semblent être différemment impliquées dans la mitogenèse induite par l'IGF-I et le PDGF (Maures, Kurzer, & Carter-Su, 2007).

### 1.11.1 Mutation du gène *SH2B1*

*SH2B1* est bien connue comme une protéine adaptatrice, et la suppression de *SH2B1* entraîne une obésité sévère et une résistance à la leptine et à l'insuline. Certaines expérimentations animales ont suggéré que la suppression de *SH2B1* entraîne une obésité sévère et à la fois une résistance à la leptine et à l'insuline (Cheng, Duan, & Zhang, 2020). Quatre variantes humaines de *SH2B1* associées à l'obésité se trouvent dans le domaine d'homologie Pleckstrin (PH), suggérant que le domaine PH est essentiel pour la fonction de *SH2B1*.

Un modèle murin d'une variante humaine dans ce domaine (P322S) a été généré. Les souris P322S/P322S présentaient une létalité prénatale substantielle. L'examen du phénotype métabolique P322S/+ a révélé une intolérance tardive au glucose. Pour contourner la létalité de P322S/P322S, des souris contenant une délétion de deux acides aminés dans le domaine *SH2B1* PH ( $\Delta$ P317, R318 [ $\Delta$ PR]) ont été étudiées. Les souris homozygotes pour  $\Delta$ PR sont

nées au rapport mendélien attendu et ont présenté une obésité plus une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose au-delà de celles attribuables à leur adiposité accrue. Ces études démontrent que le domaine PH joue un rôle crucial dans la façon dont *SH2B1* contrôle l'équilibre énergétique et l'homéostasie du glucose (Flores, et al., 2019).

## 1.12 Gène codant pour *NTRK2*

Ce gène code pour un membre de la famille des récepteurs neurotrophiques à tyrosine kinase (NTRK). Cette kinase est un récepteur membranaire qui, lors de la liaison à la neurotrophine, se phosphoryle lui-même et les membres de la voie MAPK. La signalisation par cette kinase conduit à la différenciation cellulaire. Des mutations de ce gène ont été associées à l'obésité et aux troubles de l'humeur (GeneCards, 2014).

### 1.12.1 Mutation du gène codant pour *NTRK2*

Le récepteur TrkB est essentiel pour le contrôle de l'équilibre énergétique, car des mutations dans son gène (*NTRK2*) entraînent une hyperphagie et une obésité sévère.

Il a été démontré que la suppression sélective de *Ntrk2* dans l'hypothalamus paraventriculaire (PVH) conduit à une obésité hyperphagique sévère. De plus, l'activation ou l'inhibition chimio génétique des neurones PVH exprimant TrkB (PVHTrkB) supprime ou augmente la prise alimentaire, respectivement. Les neurones PVHTrkB se projettent dans plusieurs régions du cerveau, y compris l'hypothalamus ventromédian (VMH) et le noyau parabrachial latéral (LPBN) (An, et al., 2020).

Les neurones PVHTrkB se projetant sur LPBN sont distincts de ceux sur VMH, mais la suppression de *Ntrk2* dans les neurones PVH se projetant sur VMH ou LPBN entraîne une hyperphagie et une obésité. De plus, l'activation de TrkB avec le *BDNF* augmente la décharge de ces neurones PVH. Par conséquent, la signalisation TrkB est un régulateur clé d'une population neuronale auparavant non caractérisée au sein du PVH qui empiète sur plusieurs circuits pour régir l'appétit (An, et al., 2020).

Une mutation Y722C TrkB révèle une altération de l'activation de la protéine kinase activée par les mitogènes, de la phospholipase C-gamma et de l'Akt, ainsi qu'une réduction de

l'excroissance des neurites induite par le *BDNF*. L'altération de la signalisation par Y722C affecte la capacité de TrkB à favoriser la croissance des neurites en réponse au *BDNF*. Ainsi, une neurogenèse hypothalamique altérée peut contribuer à l'hyperphagie et à l'obésité sévères observées chez l'individu hébergeant la variante Y722C (Gray, et al., 2007).

## **La leptine :**

La leptine est une hormone polypeptidique polaire de 146 acides  $\alpha$  aminés. Elle est sécrétée principalement par les adipocytes et joue un rôle fondamental dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique, en agissant directement au niveau de l'hypothalamus et des tissus périphériques.

Depuis sa découverte la leptine a fait l'objet de nombreuses études cherchant à éclaircir son rôle exact dans la régulation de la prise alimentaire et la physiopathologie de l'obésité, principalement chez l'homme (FAURE, 2007). Les premières études réalisées ont décrit la leptine comme un facteur de satiété, capable d'informer l'hypothalamus de l'état des réserves adipeuses, contribuant ainsi au contrôle du poids corporel et de l'équilibre énergétique. Mais la leptine est également impliquée dans la régulation de la fonction gonadique et celle du métabolisme osseux (Biomnis, 2012).

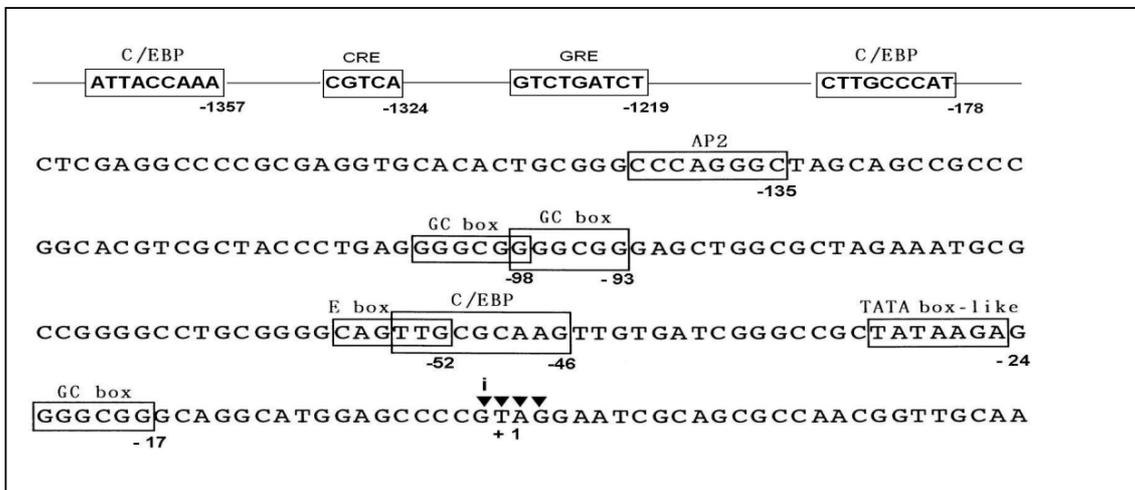
L'obésité est le désordre nutritionnel, elle s'accompagne de nombreux problèmes de santé et d'une diminution de l'espérance de vie, ce qui en fait un problème médical majeur. Les modèles murins de déficience en leptine (souris ob/ob) et de déficience en son récepteur (souris db/db) présentent une obésité morbide, si bien que la leptine a d'abord été qualifiée d'hormone « anti-obésité », représentant un nouvel espoir thérapeutique pour la correction de ce désordre métabolique. Malheureusement, la recherche a rapidement montré que l'obésité commune n'est pas associée à une déficience en leptine mais à une résistance à l'action

centrale de cette hormone, elle-même induite par l'augmentation de la leptinémie associée à l'augmentation du poids.

La leptine apparaît aujourd'hui être le garant de l'équilibre entre les apports et les dépenses énergétiques dans les conditions physiologiques, protégeant ainsi l'organisme du jeûne et de l'obésité. (FAURE, 2007)

### 1.13 Le clonage du gène *obese*

La découverte de la séquence des gènes *obese* murin et humain, a été réalisée par l'équipe de Friedman (Zhang, et al., 1994) en utilisant la technique du clonage de position (Genbank



:U18812, U18915). Ils retrouvent ainsi une mutation du gène *obese* chez les souris *ob/ob*. La même équipe montre que la protéine Ob est présente dans le plasma et que l'injection de celle-ci chez la souris produit une réduction de la prise alimentaire et de la masse adipeuse (Zhang, et al., 1994). Le facteur de satiété découvert par Coleman vingt ans plus tôt était identifié, et l'équipe de Friedman baptise le produit du gène *obese* leptine, du grec *leptos* signifiant fin ou maigre (Halaas, et al., 1995).

### 1.14 Du gène à la protéine

Chez l'homme, il est localisé sur le bras long du chromosome 7 (7q32).

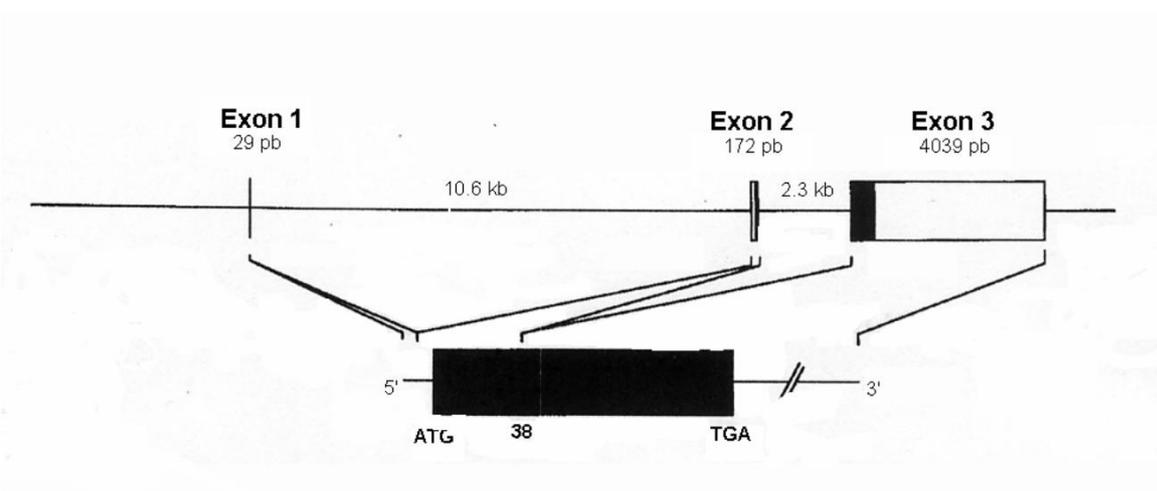
Son organisation a été étudiée chez l'homme et la souris. Chez l'homme, il compte environ 20 kilobases (kb) (Figure 3), et est composé de 3 exons séparés par deux introns. (FAURE, 2007)

Figure 3: Organisation schématique du gène *Obese*

(FAURE, 2007)

Le premier exon donne le début de la séquence 5' non transcrite. Le deuxième exon code pour la fin de la séquence 5' non transcrite et les 48 premiers acides  $\alpha$  aminés. Le troisième exon donne le reste de la séquence codante (118 ou 119 acides  $\alpha$  aminés) et l'extrémité 3' non transcrite. Le premier intron mesure 10.6 kb et le deuxième 2.3 kb.

On retrouve la même organisation chez la souris, seule la taille des introns diffère (7.5 kb et 1.7 kb respectivement). L'analyse informatique de la région 5' flanquante du gène chez

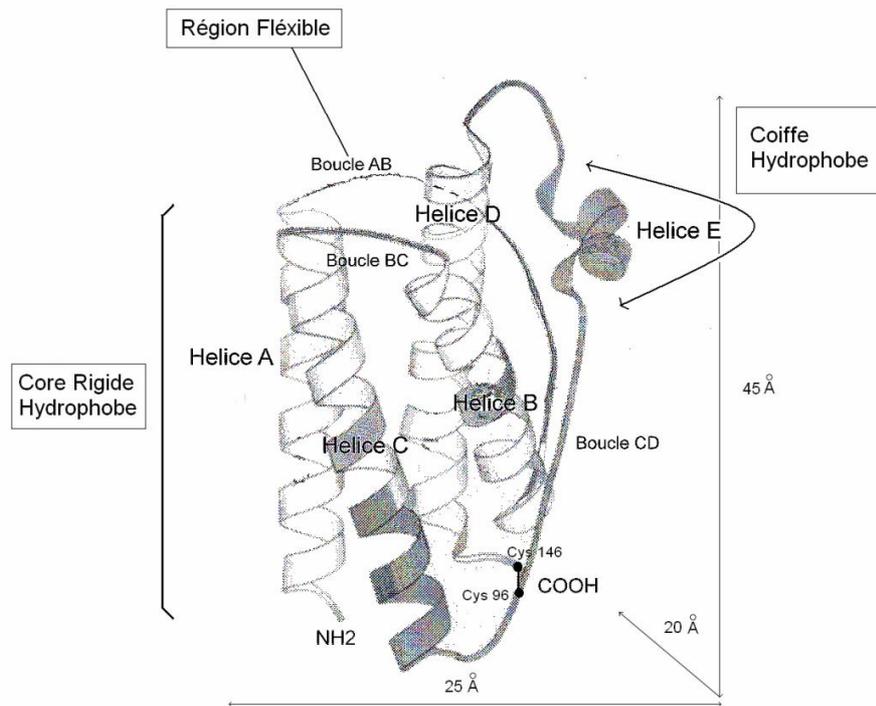


l'homme a permis d'identifier de nombreux sites permettant la liaison de facteurs de transcription (Figure 4). (FAURE, 2007)

Entre -24 et -30 pb on reconnaît une boîte TATA, nécessaire à la constitution du complexe d'initiation de la transcription. On trouve ensuite 3 séquences consensus riches en GC permettant la fixation de protéines activatrices à doigt de zinc de type Sp1 (situées à -17, -93 et -98 pb). Le promoteur contient également un CRE (AMPC response element), un GRE (glucocorticoid response element), un site C/EBP (CCAAT/enhancer-binding protein), une E-box et un site AP-2. Une organisation comparable du promoteur est également décrite chez la souris. (FAURE, 2007)

Figure 4: Organisation du promoteur du gène *Obese* chez l'homme

2007)  
i :

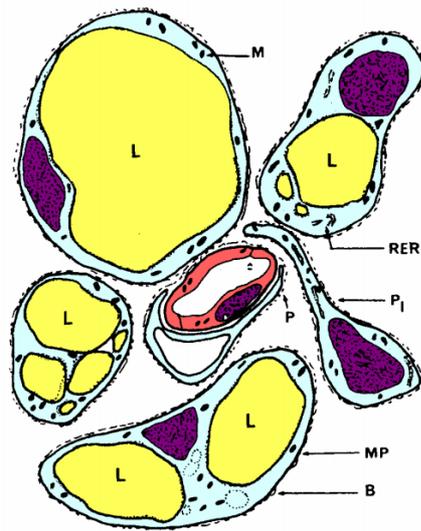


(FAURE,  
point

d'initiation de la transcription ; C/EBP : CCAAT/enhancer -binding protein ; GC box : site de fixation pour activatrices à doigt de zinc de type Sp1 ; GRE : Glucocorticoid response element ; CRE : AMPc response element.

Figure 5: Structure tertiaire schématique de la leptine

(FAURE, 2007)



## 1.15 Biosynthèse et sécrétion : localisation et modes de sécrétion

### 1.15.1 Origine

L'ARNm de la leptine est exprimé principalement dans tous les tissus adipeux blancs (périnéal, omental, péritonéal, mésentérique et sous-cutané), et aussi dans le tissu adipeux brun chez les rongeurs. Il n'est détecté ni dans le cœur, les poumons, le foie, les reins, la rate, ni dans le pancréas. Le tissu adipeux est le site majeur de la sécrétion de la leptine et l'adipocyte en est la cellule sécrétrice (Figure 6). (FAURE, 2007)

Plus récemment, la sécrétion de leptine a été mise en évidence dans le muscle squelettique et dans l'estomac (dans les glandes de la muqueuse fundique) (Figure 7). Deux populations de cellules sécrétant la leptine y ont été identifiées : les cellules principales qui sécrètent la leptine de manière exocrine et une population de petites cellules éparpillées dans les cryptes fundiques qui sécrètent la leptine de manière endocrine (cellules argentaffines). Les cellules trophoblastiques du placenta et les cellules amniotiques sont également capables de sécréter la leptine chez la femme, ainsi que les cellules de l'immunité dans le cadre de la réponse inflammatoire. (FAURE, 2007)

Figure 6: Représentation schématique d'un agrégat de cellules adipeuses

Quatre adipocytes sont disposés autour d'un capillaire sanguin pourvu d'un péricyte (P). On distingue un préadipocyte (P1), qui ne contient pas de vacuole lipidique. Les noyaux des cellules sont représentés en violet, les vacuoles lipidiques en jaune. MP : membrane plasmique ; B : basale ; M : mitochondrie ; RER : reticulum endoplasmique rugueux. (FAURE, 2007)

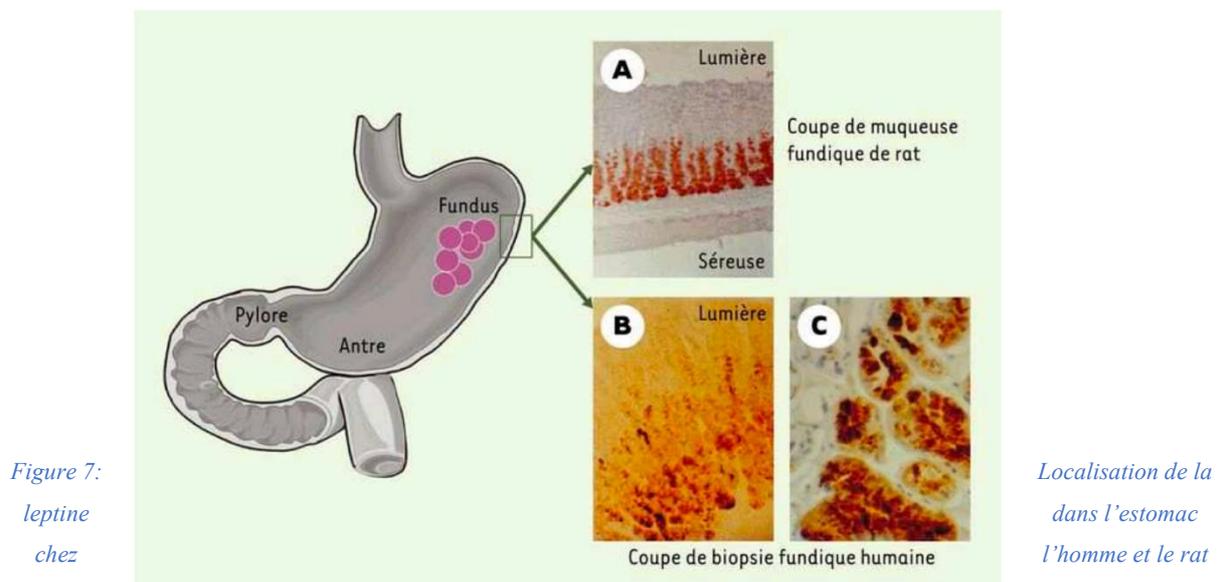


Figure 7:  
leptine  
chez

Localisation de la  
dans l'estomac  
l'homme et le rat

(FAURE, 2007)

A. Réaction immunohistochimique dans la muqueuse fundique de rat avec un anticorps polyclonal anti-leptine de souris, la localisation correspond aux cellules principales. B. Réaction immunohistochimique dans la muqueuse fundique humaine (faible grossissement) avec un anticorps polyclonal anti-leptine humaine. C. Idem à fort grossissement

## 1.15.2 Biosynthèse

Les différents tissus présentés sécrètent la leptine, principalement de manière endocrine mais aussi de manière exocrine dans l'estomac. Les adipocytes assurent 95 % de la sécrétion endocrine, cette proportion restante indéterminée dans les autres cellules. En revanche les cellules principales de la muqueuse fundique libèrent essentiellement la leptine selon un mode exocrine. (FAURE, 2007)

### *1.15.2.1 Sécrétion endocrine de l'adipocyte*

Le tissu adipeux a longtemps été considéré comme un simple tissu de stockage passif des lipides, constitué d'un agrégat de cellules dotées de faibles activités métaboliques. La leptine est la première adipokine découverte. Depuis la famille des adipokines s'est agrandie et de nombreux autres produits de sécrétion de l'adipocyte ont été découverts (Figure 8). Malgré ce nouveau rôle de cellule sécrétrice, les voies de synthèse et de sécrétion dans cette cellule ont été peu étudiées. Néanmoins, deux équipes ont travaillé sur les voies de biosynthèse de la leptine ces dernières années et ont permis de mieux appréhender le métabolisme de cette nouvelle cellule sécrétrice. (FAURE, 2007)

Les études de (Philippe G Cammisotto , et al., 2005), par immunohistochimie en microscopie électronique ont permis de mettre en évidence le passage de la leptine par différents compartiments : la leptine est présente dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER), dans le Golgi et dans de nombreuses vésicules localisées le long de la membrane plasmique. La biosynthèse de la leptine suit donc la voie classique de synthèse des protéines de sécrétion. La protéine est intégrée pendant sa traduction dans la citerne du RER grâce à sa séquence signal, puis elle transite dans les citernes du RER où elle acquiert sa conformation définitive. Elle est ensuite exportée vers le Golgi où elle ne subit qu'un bref passage du fait de son absence de glycosylation (Figure 11). In vitro, en l'absence de stimulation, les adipocytes sécrètent la leptine de manière continue et la quantité intracellulaire de leptine ne varie pas (Figure 10). L'ajout d'un inhibiteur de la synthèse protéique (cyclohexomide) inhibe presque totalement la sécrétion (Figure 9). Il y a donc un équilibre constant entre la néosynthèse et la sécrétion, caractéristique d'un mode de sécrétion par la voie constitutive non régulé. En présence d'un agent amplificateur comme l'insuline la sécrétion augmente lentement, en parallèle à la synthèse de novo pour atteindre deux fois le niveau de sécrétion basale au bout de deux heures (Figure 10). L'ajout de cyclohexomide inhibe presque totalement la sécrétion (Figure

9). L'insuline n'agit donc pas sur la sécrétion, elle agit en amont, sur la synthèse protéique. La sécrétion de leptine en présence d'insuline suit également la voie de sécrétion constitutive.

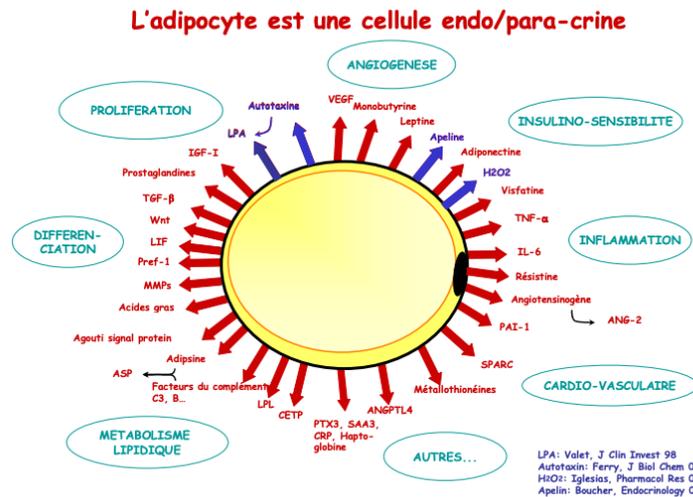
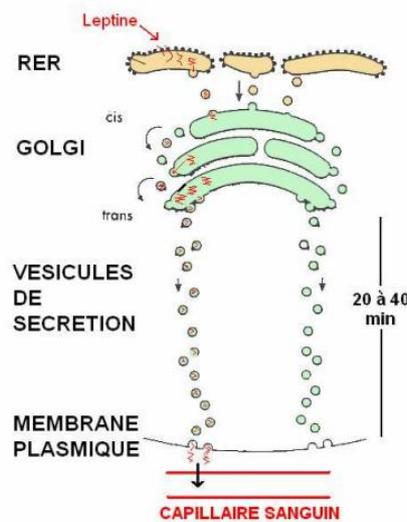


Figure 8:  
cellule

L'adipocyte est une  
sécrétrice : les produits

de sécrétion de l'adipocytes en fonction de leur rôle principal

TNF $\alpha$  : Tumor necrosis factor  $\alpha$  ; IL-6 : Interleukine 6 ; ANG-2 : angiotensine 2 ; PAI-2 : plasminogen activator inhibitor-1 ; SPARC : secreted protein acidic and rich in cysteine ; ANGPTL4 : angiopoietinlike protein 4 ; PTX3 : pentraxine 3 ; SAA3 : serum amyloid A 3 ; CRP : protéine C réactive ; CETP : cholesteryl ester transfer protein ; LPL : lipoprotéine lipase ; ASP : ; MMPs : metalloprotéinases de la matrice ; Pref-1 : preadipocyte factor 1 ; LIF : Leukemia inhibitory factor ; Wnt : protéines Wnt ; TGF $\beta$  : Transforming growth factor- $\beta$  ; IGF-1 : inhibiting growth factor 1 ; LPA : acide 1-  
VEGF : vascular endothelial growth factor.  
oleoyl-lysophosphatidique ;  
vascular endothelial growth  
(FAURE, 2007)



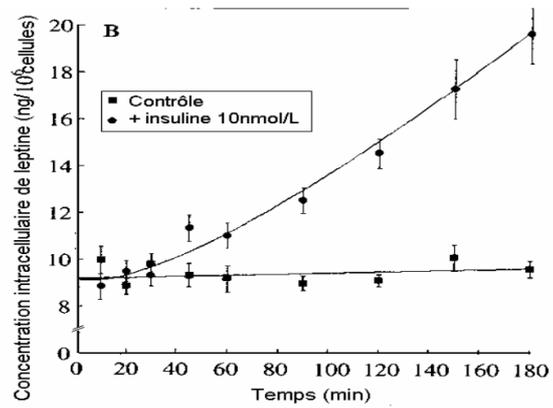
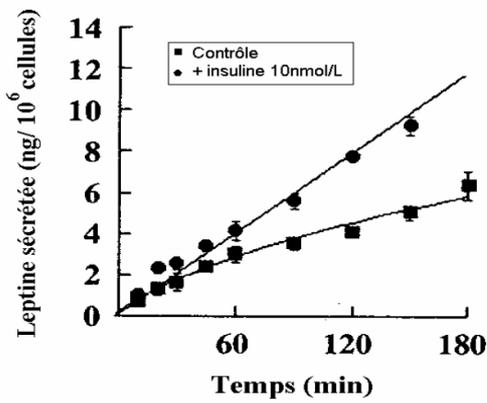
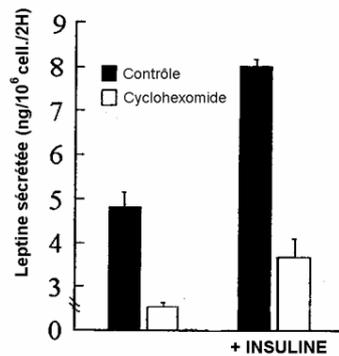
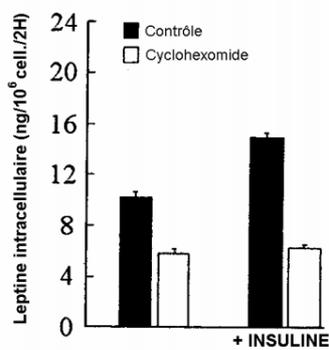


Figure 9: schématisation de la voie de synthèse et de sécrétion de la leptine dans l'adipocyte : sécrétion consécutive

(FAURE, 2007)

Figure 10:  
synthèse  
sécrétion  
fonction  
présence  
d'insuline



Évolution de la  
et de la  
de leptine par  
l'adipocyte en  
du temps, en  
ou en absence

2007)

(FAURE,

Figure 11: Synthèse et sécrétion de leptine par l'adipocyte en présence ou en absence de cyclohexomide

(FAURE, 2007)

### 1.15.2.2 Sécrétion exocrine de la cellule principale de la muqueuse fundique

La cellule principale est la seule à sécréter la leptine de manière exocrine, directement dans l'estomac. L'immunohistochimie a révélé que la leptine était contenue dans les granules de sécrétion de la cellule principale qui contiennent également le pepsinogène. Comme le pepsinogène, la sécrétion de leptine dans l'estomac suit une voie contrôlée. Un rapide pic

d'excrétion est observé juste après le repas, puis la leptine non dégradée par l'acidité gastrique quitte l'estomac pour rejoindre l'intestin.

## **1.16 Régulation de la synthèse de leptine**

Initialement les adipocytes du tissu adipeux blanc étaient considérés comme les seules cellules productrices de leptine. Cependant, une synthèse ectopique de leptine a été mise en évidence dans de nombreux tissus et notamment le muscle, le foie et l'hypophyse (Barbara, Diane, Paul, Ehud, & Michael, 2001) (Jin, et al., 1999) (Jin, et al., 2000). L'importance relative de la synthèse ectopique de leptine dans la concentration plasmatique de cette hormone reste sujette à controverses, et à ce jour les adipocytes sont toujours considérés comme la source principale de leptine. La régulation de la synthèse de leptine est bien entendu différente selon les tissus considérés. Elle est de plus soumise à un grand nombre de facteurs de régulation (Smallwood, 2007).

### **1.16.1 Niveaux plasmatiques de leptine et nutrition**

La leptine est une hormone circulant dans le plasma à une concentration dépendante du statut énergétique et du niveau de masse adipeuse de l'organisme. Dans les modèles murins ou chez l'homme, l'obésité est associée à une élévation du taux plasmatique de leptine tandis que les états lipodystrophiques sont associés à une réduction de ce taux (Maffei, et al., 1995) (Smallwood, 2007).

Suite à la prise d'un repas unique, le niveau plasmatique de leptine augmente chez les rongeurs, tandis qu'il semble inchangé chez l'homme. Chez l'homme, ce niveau augmente sous l'effet d'un régime hypercalorique de plusieurs jours. Cependant un jeûne (24-48h) induit une forte baisse de la concentration plasmatique de leptine chez les rongeurs et l'homme. Après une période de jeûne, la prise d'un repas individuel induit une augmentation de la leptine plasmatique jusqu'au rétablissement de son taux initial. La sécrétion de leptine est également corrélée à la composition et à l'apport calorique des repas (Smallwood, 2007).

## **1.17 Facteurs régulant la sécrétion de leptine**

### **1.17.1 Effets de l'insuline et du glucose.**

La régulation de la sécrétion de leptine en fonction de la nutrition est liée en partie à l'insuline et au glucose. En réponse à une prise alimentaire, le taux d'insuline dans le sang augmente pour favoriser l'absorption par les tissus du glucose « ingéré », et ainsi compenser son augmentation plasmatique et restaurer une glycémie normale. Chez l'homme, dans des conditions standards, les taux plasmatiques de leptine ne sont pas corrélés à la variation des taux d'insuline suite à une prise alimentaire (Ahima & Flier, 2000). Par opposition, les taux d'insuline et de leptine diminuent en période jeûne, chez l'homme (Ahima & Flier, 2000). Des études réalisées *in vitro* montrent que l'insuline stimule la synthèse et la sécrétion de leptine dans une lignée cellulaire d'adipocytes de souris ainsi que dans les cultures primaires d'adipocytes humains isolés (Smallwood, 2007). *In vivo*, l'injection d'insuline chez les rongeurs entraîne également une augmentation de la concentration plasmatique de leptine ; c'est également le cas chez l'homme soumis à une perfusion chronique d'insuline (Saladin, et al., 1995).

### 1.17.2 Autres facteurs.

Il existe de nombreux facteurs régulant la sécrétion de leptine et il est très difficile de les classer en fonction de leur importance, car celle-ci dépend de l'état physiologique de l'organisme ainsi que des fonctions biologiques étudiées. De nombreuses revues les répertorient et nous n'en donnerons ici qu'une liste non exhaustive (Tableau 2 et 3). De plus, il ne faut pas oublier que si la leptine est synthétisée principalement par les adipocytes, il existe une synthèse ectopique de cette hormone dans de nombreux tissus, dont la régulation est certainement tissu dépendants (Smallwood, 2007).

Tableau 2: Facteurs induisant une augmentation des taux plasmatiques de leptine.

Facteur	Modèles
Obésité	Rongeurs
	Humains
Suralimentation	Rongeurs
	Humains
Fonction rénale altérée	Humains
Insuline	Adipocytes
	Îlots de rat
	Humains
	Rat ob/ob
Glucose	Rat
Glucocorticoïdes	Adipocytes

	Rats
	Cochons
Endotoxine	Hamsters
Interleukine-1	Humains
	Hamsters
Alcool	Humains

---

*Tableau 3: Facteurs induisant une diminution des taux plasmatiques de leptine.*

Facteurs	Modèles
Androgènes	Adipocytes
Jeûne	Humains
B3-Adrenoceptor	Humains
Agonistes	Rongeurs
Hormone de croissance	Adipocytes
	Rat Zucker
	Rats
	Enfants
Exposition au froid	Humains
	Rats
	Humains
	Adipocytes
Exercice à long terme	Rats
	Adipocytes
	Adipocytes
Somatostatines	Humains
	Rats
Cyclique AMP	Adipocytes
Thiazolidinedions	Adipocytes
Cigarette	Humains
IGF-1	Rats
Acides gras libres	Adipocytes

---

(Margetic, Gazzola, Pegg, & Hill, 2002)

## 1.18 Dosage de la leptine

La leptine est dosée par une technique immunologique, utilisant un traceur marqué par une enzyme (immunoenzymo-dosage) ou par un isotope radioactif (radioimmuno-dosage).

## 1.19 Rôles de la leptine

La leptine est une protéine sécrétée par des adipocytes de 16 kDa dont les taux sériques reflètent principalement la quantité de réserves d'énergie, mais sont également influencés par un déséquilibre énergétique à court terme ainsi que par plusieurs cytokines et hormones. La leptine, en se liant à des récepteurs spécifiques, modifie l'expression de plusieurs neuropeptides hypothalamiques qui régulent la fonction neuroendocrine ainsi que l'apport et la dépense énergétique (Mantzoros & Christos.S, 2006).

Les niveaux de leptine augmentent dans l'obésité et la graisse sous-cutanée a été un déterminant majeur des niveaux de leptine circulante. Le signal de la leptine est transmis par la Janus kinase, transducteur de signal et activateur de la transcription (voie (JAK-STAT). L'action nette de la leptine est d'inhiber l'appétit, de stimuler la thermogénèse, d'améliorer l'oxydation des acides gras, de diminuer le glucose et de réduire le poids corporel et gros (Yadav, A.Kataria, Saini, & Yadav, 2014).

Or la vision initiale de la leptine en tant que simple cytokine adipocytaire régulant la balance énergétique au niveau central a évolué. En effet, les profils d'expression de la leptine et de son récepteur ont été étendus à de nouveaux tissus, et de nouvelles fonctions de cette hormone ont été découvertes. Ainsi, la leptine est impliquée dans de nombreux processus physiologiques comme la reproduction, le développement, la réponse immunitaire, la contraction cardiaque, etc. Néanmoins les effets de la leptine au sein de ces processus sont toujours liés au statut métabolique de l'organisme (Smallwood, 2007).

### 1.19.1 La régulation de la balance énergétique

Il existe une régulation fine de la balance énergétique, équilibre entre prise alimentaire et dépense énergétique (activité physique, métabolisme basal, thermogénèse adaptative). Bien que dans nos sociétés modernes, la prise alimentaire d'un individu soit influencée par de nombreux paramètres non biologiques et dépendants de facteurs sociaux, le corps humain se repose sur un solide système physiologique pour établir l'homéostasie énergétique, indispensable pour vivre en bonne santé. En effet, des altérations et déséquilibres de cette homéostasie entraînent le développement de pathologies graves telles que l'anorexie, l'obésité et le diabète de type II (Smallwood, 2007).

La régulation de la balance énergétique s'appuie sur des signaux périphériques, nerveux, endocrines ou métaboliques, intégrés au niveau central permettant ainsi une réponse

adaptative. Le système nerveux central (SNC) régule la balance énergétique principalement par trois mécanismes principaux :

- En influençant le comportement (prise alimentaire, activité physique).
- En régulant le système nerveux autonome (dépense énergétique : métabolisme basal, thermogénèse adaptative).
- En régulant le système neuro-endocrinien et la sécrétion d'hormones (prise alimentaire, métabolisme basal, thermogénèse adaptative).

L'acteur principal du maintien de l'homéostasie énergétique au niveau central est l'hypothalamus. Le système de régulation implique des circuits neuronaux complexes entre les différents noyaux hypothalamiques, communiquant par l'intermédiaire de neuropeptides qui tiennent le rôle de neurotransmetteurs. Ces neuropeptides peuvent être classés en deux catégories :

- Les neuropeptides orexinogènes qui stimulent la prise alimentaire et inhibent les dépenses énergétiques (neuropeptides anaboliques)
- Les neuropeptides anorexinogènes qui à l'inverse inhibent la prise alimentaire et stimulent les dépenses énergétiques (neuropeptides cataboliques).

(Smallwood, 2007)

### **1.19.1.1**     *Les signaux périphériques*

#### **1.19.1.1.1** La leptine et l'insuline

Ces deux hormones peuvent être considérées comme des « signaux d'adiposité » permettant entre autres de réguler la balance énergétique en agissant au niveau central ou périphérique (Smallwood, 2007).

Comme nous l'avons vu précédemment, la leptine est une hormone peptidique sécrétée principalement par le tissu adipeux. C'est un facteur de satiété, et le jeûne prolongé induit une suppression des taux plasmatiques de la leptine, phénomène qui peut être contrecarré par une prise alimentaire. Les taux plasmatiques de leptine sont corrélés aux niveaux de masse adipeuse et sont donc fortement augmentés en cas de surpoids et dans la pathologie obésité.

L'injection au niveau central de leptine dans des modèles murins induit une baisse de la prise alimentaire ainsi qu'une augmentation des dépenses énergétiques (Smallwood, 2007).

La concentration plasmatique d'insuline dont le rôle principal est de contrôler le taux de glucose sanguin, reflète également les niveaux de masse adipeuse de l'organisme. La leptine et l'insuline régulent mutuellement leur sécrétion et agissent de concert dans le contrôle de l'homéostasie énergétique au niveau central. L'insuline agit essentiellement sur la régulation de la prise alimentaire. Ainsi sa concentration plasmatique augmente très rapidement à la suite d'un repas et l'injection centrale d'insuline réduit la prise alimentaire ainsi que le poids total de l'organisme chez les rongeurs (Woods, Lotter, McKay, & Jr, 1979).

#### 1.19.1.1.2 Autres signaux périphériques

Dans ce mémoire, nous citons les 3 les plus importants :

##### ***L'Adiponectine :***

L'adiponectine est une hormone sécrétée par le tissu adipeux, et sa concentration plasmatique est inversement proportionnelle aux niveaux de masse adipeuse de l'organisme et réduite par le jeûne (Smallwood, 2007). L'injection intra-péritonéale d'adiponectine chez les rongeurs induit une baisse de poids total en stimulant la dépense énergétique mais sans influencer la prise alimentaire (J, et al., 2001). Au niveau central, l'action de cette hormone adipocytaire semble relayée par le noyau hypothalamique paraventriculaire (PVN) et le système mélanocortine (Gao, et al., 2004) (Smallwood, 2007).

##### ***Le Peptide YY<sub>3-36</sub> » (PYY<sub>3-36</sub>) :***

Ce peptide est synthétisé par les cellules du tube digestif et de l'intestin. Sa sécrétion postprandiale est dépendante de la quantité de calories ingérées au cours du repas. Le PYY<sub>3-36</sub> a suscité un grand intérêt en 2001 quand l'équipe de Bloom a montré que son injection réduit la prise alimentaire spontanée d'environ 30%, chez les individus sains et obèses (A.M.WREN, et al., 2001). Cependant ces résultats ont été la cible de nombreuses critiques (Smallwood, 2007).

##### ***La ghréline :***

La ghréline est sécrétée principalement par l'estomac. A l'origine, cette hormone était considérée uniquement comme un sécrétagogue de l'hormone de croissance. Cependant, la

communauté scientifique s'est rapidement rendu compte de l'effet orexigénique de la ghréline au niveau central. Ainsi, son injection ICV chez les rongeurs augmente la prise alimentaire et le poids total de l'organisme (Smallwood, 2007).

#### *1.19.1.2 La leptine et le passage de la barrière hémato-encéphalique*

Contrairement aux capillaires des autres tissus, à l'exception du testicule et du thymus, les cellules endothéliales du SNC formant la barrière hémato-encéphalique (BHE) sont reliées entre elles par de nombreuses jonctions serrées et sont dépourvues de canaux trans-endothéliaux permettant le passage passif de molécules. Le transport d'une protéine à travers la BHE est proportionnelle à sa solubilité dans les lipides et inversement proportionnelle à son poids moléculaire.

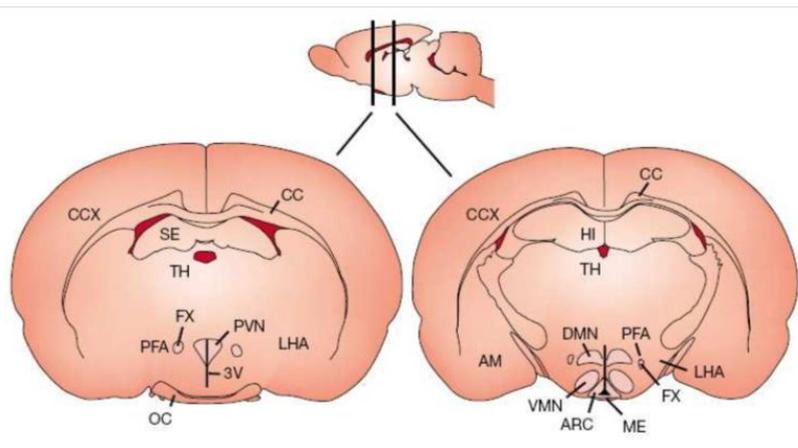
Chez le rat, suite à l'injection périphérique de leptine radio-marquée, un marquage est observé dans des zones spécifiques du cerveau notamment au niveau du noyau arqué hypothalamique et du plexus choroïde. Ces deux structures sont des organes circumventriculaires et sont proches physiquement de la BHE (A.Banks, J.Kastin, Huanga, B.Jaspan, & Lawrence, 1996). Le transport de la leptine à travers la BHE est un processus actif, saturable et finement régulé et n'induit pas de dégradation de cette hormone. Comme nous le verrons, ce sont les isoformes ObRa et ObRc fortement exprimées au niveau des micro-vaisseaux cérébraux et du plexus choroïde, qui sont les principaux acteurs de ce transport (A.Banks, J.Kastin, Huanga, B.Jaspan, & Lawrence, 1996); (Bjorbaek, Elmquist, Frantz, Shoelson, & Flier, 1998).

Il existe une forte corrélation entre l'efficacité du transport de la leptine à travers la BHE et sa concentration plasmatique. Ainsi chez le rat, ce transport est réduit en période de jeûne (niveau plasmatique de leptine faible) et augmenté lors de la prise alimentaire. Ce mécanisme pourrait permettre d'amplifier le signal de satiété induit par la leptine. Lors de concentrations plasmatiques de leptine très élevées (obésité sévère), le transport à travers la BHE est fortement diminué impliquant ce mécanisme dans le phénomène de résistance à la leptine (A.Banks, J.Kastin, Huanga, B.Jaspan, & Lawrence, 1996). De la même manière ce transport est perturbé dans les cas d'anorexie (Smallwood, 2007).

#### *1.19.1.3 La leptine et le système des neuropeptides hypothalamiques*

L'hypothalamus permet l'intégration des signaux d'adiposité comme la leptine et l'insuline, et l'activation en retour d'un ensemble de neuropeptides impliqués dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique.

Ces neuropeptides et les neurones les synthétisant interagissent entre eux selon le modèle suivant : le noyau arqué de l'hypothalamus (ARC) (Figure 12) est la base de ce circuit neuronal et contient deux populations distinctes de neurones anorexigènes et orexigènes. Ces



neurones sont dits de « premier ordre » (synthétisent les neuropeptides de

premier ordre) car ils traduisent directement, selon le modèle proposé, les signaux d'adiposité en signaux nerveux. Grâce à leurs nombreuses projections neuronales, ils transmettent ces informations aux autres noyaux hypothalamiques (Figure 12) dans lesquels sont localisés les neurones de « second ordre » (synthétisent les neuropeptides de second ordre).

Figure 12: Les noyaux hypothalamiques

La figure supérieure représente une coupe longitudinale du cerveau de rat. Les deux figures inférieures représentent des coupes frontales réalisées au niveau de l'hypothalamus. OC : bulbe olfactif; 3V: 3ème

ventricule; LHA : aire latérale hypothalamique; PVN : noyau paraventriculaire; PFA : aire périfornicale; FX: fornix; CC : corps calleux; SE : septum; CCX : cortex cérébral; TH : thalamus; ARC : noyau arqué; ME : éminence médiane; VMN : noyau ventromédian; DMN : noyau dorsomédian; AM : amygdale; HI : hippocampe. (Munzber & Myers, 2005).

#### **1.19.1.3.1 Les neuropeptides orexigènes de premier ordre**

##### ***Le neuropeptide Y (NPY)***

Dans l'hypothalamus, le NPY est principalement exprimé au niveau de l'ARC. L'expression et la libération de NPY sont stimulées par le jeûne et inhibées par la prise alimentaire (GERARD, MARYANN, JUDITH, & JEFFREY, 1990). Chez les rongeurs, sa synthèse au niveau de l'ARC est inhibée par l'insuline et la leptine. Chez le rat et la souris, l'injection intra-cérébro-ventriculaire (ICV) de NPY augmente la prise alimentaire, diminue la dépense énergétique en réduisant la thermogénèse (et l'activité du système nerveux autonome. L'injection ICV répétée de NPY induit l'obésité chez le rat (Smallwood, 2007).

Chez les rats obèses Zucker, l'expression de NPY est augmentée au niveau de l'ARC. Chez l'homme cependant, son expression ne semble pas être affectée dans les cas d'obésité bien que quelques études témoignent d'une augmentation (Smallwood, 2007).

##### ***Le « Agouti Related Peptide » (AgRP)***

Au niveau du SNC, AgRP est principalement exprimé au niveau de l'ARC. L'injection ICV d'AgRP induit une augmentation de la prise alimentaire pouvant durer jusqu'à sept jours. Les souris génétiquement modifiées pour surexprimer AgRP sont hyperphagiques et fortement obèses (Smallwood, 2007).

L'expression et la sécrétion d'AgRP sont stimulées par le jeûne et inhibées par la prise alimentaire, la leptine, l'insuline et le glucose. Les rats rendus obèses par l'alimentation (rats DIO) présentent une augmentation de la concentration d'AgRP au niveau hypothalamique (Smallwood, 2007).

En plus de son rôle dans la prise alimentaire, AgRP influence négativement la dépense énergétique. Ainsi son injection ICV inhibe l'expression de UCP1 (« uncoupling protein 1 ») dans le tissu adipeux brun (Yasuda & al., 2004).

### 1.19.1.3.2 Les neuropeptides orexigènes de second ordre.

#### ***Les orexines ou hypocretines.***

La famille des orexines est composée de deux peptides, orexine A et orexine B, issus du clivage protéolytique du précurseur prépro-orexine. Les neurones synthétisant les orexines sont principalement localisés dans l'aire hypothalamique latérale (LHA) et l'aire périfornicale (PFA) (Smallwood, 2007).

L'expression hypothalamique de la prépro-orexine est augmentée par un jeûne complet de 48 heures mais n'est pas affectée par une prise alimentaire simplement réduite (XJ & al., 1999). Chez le rat, l'injection ICV d'orexine A induit une augmentation de la prise alimentaire (à court terme) tandis que celle d'orexine B ne la modifie pas. L'injection ICV de leptine, si elle induit une diminution de la production d'orexine A, n'a curieusement pas d'effet sur l'expression de son précurseur dans des conditions standards (XJ & al., 1999). De façon contradictoire, l'obésité est associée à une baisse de l'expression de la prépro-orexine chez le rat Zucker (XJ & al., 1999) (Smallwood, 2007).

#### ***La « Melanin-Concentrating Hormone » (MCH).***

La MCH est à la fois un neurotransmetteur et une hormone, issue du clivage protéolytique d'une pro-hormone, la Pmch. Celle-ci code également pour les neuropeptides EI (NEI) et GE (NGE) qui pourraient également jouer un rôle dans le contrôle de l'homéostasie énergétique. Dans l'hypothalamus, les neurones synthétisant la MCH sont localisés principalement au niveau du LHA.

Le jeûne augmente l'expression hypothalamique de la MCH. L'injection centrale de MCH augmente la prise alimentaire et l'infusion ICV de MCH conduit même à une obésité légère. L'injection ICV de leptine et d'insuline inhibe et stimule respectivement l'expression de la MCH dans le LHA (Smallwood, 2007).

Les rats obèses Zucker, les souris *ob/ob* et *db/db* sont caractérisés par une augmentation de l'expression de MCH au niveau de l'hypothalamus. Les souris génétiquement modifiées pour surexprimer la MCH au niveau du LHA présentent une hyperphagie associée à une forte obésité et un diabète de type II (Smallwood, 2007).

#### ***La Galanine***

Ce neuropeptide est exprimé dans l'ensemble du cerveau et plus précisément au niveau du PVN. Chez les rongeurs, un jeûne complet de 48 heures n'induit pas de modification de l'expression hypothalamique de la Galanine. L'injection ICV de Galanine augmente faiblement la prise alimentaire mais n'induit ni gain de poids ni obésité. L'injection centrale de leptine inhibe l'expression hypothalamique de la Galanine.

Les rats Zucker obèses sont caractérisés par une augmentation de l'expression de Galanine au niveau du PVN. Des données contradictoires sont publiées chez les patients obèses indiquant soit une légère augmentation de l'expression centrale de la Galanine soit aucune modification.

(Smallwood, 2007)

### ***Le « Galanine-like Peptide » (GALP)***

Le GALP est proche structurellement de la Galanine et possède même une forte affinité pour le récepteur de la Galanine GAL2R. GALP est exprimé dans des neurones spécifiques de l'ARC et de l'éminence médiane qui ne semblent pas exprimer d'autres neuropeptides orexigènes (Y & al., 2001).

L'injection ICV de GALP entraîne une augmentation de la prise alimentaire dix fois supérieure à celle induite par la Galanine. Chez les souris *ob/ob* et les rats *fa/fa*, l'expression de GALP au niveau de l'ARC est diminuée (Jureus & al., 2001). Ces caractéristiques font de GALP un peptide orexinogène particulier (Smallwood, 2007).

#### **1.19.1.3.3 Les neuropeptides anorexigènes de premier ordre.**

##### ***POMC et les Mélanocortines.***

La « Pro-OpioMelanoCortin » (POMC) est synthétisée principalement au niveau de l'hypophyse, de l'ARC et du tractus solitaire. Le clivage de cette pro-hormone produit plusieurs peptides regroupés sous la famille des Mélanocortines, comprenant entre autres l'«  $\alpha$ -Melanocyte-Stimulating Hormone » ( $\alpha$ -MSH) et l'hormone adrénocorticotropine (ACTH) (Smallwood, 2007).

Le jeûne inhibe l'expression de POMC au niveau de l'ARC tandis que la prise alimentaire la stimule. L'injection centrale des mélanocortines  $\alpha$ -MSH et ACTH induit une baisse de la prise alimentaire. L'injection ICV de leptine et d'insuline induit une augmentation de l'expression de POMC.

### ***Les « Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript » (CART).***

Les CART sont un ensemble de peptides issus du clivage d'un précurseur commun. Ils sont principalement exprimés au niveau de l'ARC, dans les mêmes neurones exprimant POMC. Le jeûne induit une baisse de l'expression de CART. L'injection de CART entraîne une baisse de la prise alimentaire et une perte de poids même chez l'obèse (Tang Christensen, Larsen, Thulesen, Romer, & Vrang, 2000). Les neurones CART expriment ObRb et l'injection ICV de leptine augmente l'expression de CART au niveau de l'ARC. L'injection centrale de CART induit également une augmentation des UCP-I, II et III dans le tissu adipeux et le muscle, suggérant un rôle important de CART dans la régulation de la dépense énergétique (Wang & al., 2000).

#### **1.19.1.3.4 Les neuropeptides anorexigènes de second ordre**

La « Corticotropin-Releasing Hormone » (CRH) et les Urocortines (UCN)

CRH est en réalité une famille de neuropeptides comprenant au moins 4 membres :

- La CRH elle-même
- Les UCN-I, II et III

Au niveau de l'hypothalamus, la CRH est exprimée principalement au niveau du PVN. Chez les rongeurs, son injection centrale inhibe la prise alimentaire et induit également une modification de l'activité du système nerveux autonome ainsi qu'une augmentation de l'activité locomotrice (Smallwood, 2007).

Selon le statut métabolique, la leptine semble avoir des effets opposés sur la CRH. L'injection ICV de leptine inhibe l'expression de ce neuropeptide et l'activité des neurones CRH dans les périodes de jeûne. Au contraire, ce traitement stimule son expression et l'activité des neurones CRH dans les périodes de satiété (Smallwood, 2007).

### ***La “Thyrotropin-Releasing Hormone” (TRH).***

Le clivage de la préproTRH produit plusieurs peptides regroupés sous le terme TRH. La TRH est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques dont le contrôle de la balance

énergétique, la régulation de fonctions cognitives, la douleur... La TRH est fortement exprimée au niveau du PVN.

En période de jeûne, l'expression de la préproTRH dans le PVN et la sécrétion de TRH diminuent. L'injection ICV de TRH inhibe la prise alimentaire (Smallwood, 2007).

En période de jeûne, l'injection centrale de leptine (mais pas d'insuline) induit une augmentation de l'expression hypothalamique de préproTRH chez le rat (M.Lechan & Fekete, 2006)

### ***L'ocytocine***

L'ocytocine est exprimée dans des neurones localisés au niveau du PVN. L'ocytocine est également sécrétée en tant qu'hormone au niveau de la neurohypophyse. L'injection ICV de ce neuropeptide induit une réduction de la prise alimentaire.

Les neurones à ocytocine expriment ObRb et l'administration ICV de leptine induit une libération d'ocytocine chez le rat (James E. Blevins, 2004).

L'ocytocine est également stimulée par la CRH. L'injection ICV d'antagonistes de l'ocytocine bloque également l'effet anorexigène de la CRH suggérant que l'ocytocine est le médiateur des effets de la CRH, du moins ceux concernant la prise alimentaire (Smallwood, 2007).

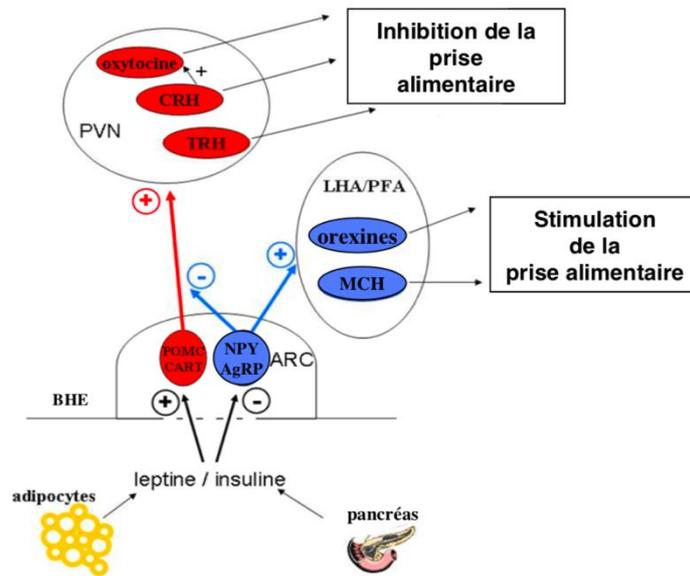
## **1.19.2 Mode d'action de la leptine sur le système des neurones orexigéniques / anorexigéniques.**

### ***1.19.2.1 Les neurones de premier ordre***

C'est l'ARC qui est la base de ce circuit neuronal. Anatomiquement, il est localisé au niveau du troisième ventricule et à proximité de la BHE. C'est d'ailleurs une des zones de passage principales de la leptine du sang vers le SNC. Au niveau de ce noyau hypothalamique, les neurones de premier ordre traduisent les signaux d'adiposité périphériques en signaux nerveux. La leptine et l'insuline inhibent les neurones NPY / AgRP et stimulent les neurones POMC / CART (Figure 15). Ces neurones de premier ordre communiquent ensuite les signaux nerveux aux autres noyaux hypothalamiques *via* leurs nombreuses projections neuronales (Smallwood, 2007).

### ***1.19.2.2 Les neurones de deuxième ordre.***

Les axones des premier ordre localisés de l'ARC innervent les deuxième ordre au PVN, LHA et PFA. Au niveau du PVN, les axones CART stimulent la synthèse des



neurons de au niveau neurones de niveau du Au niveau POMC et neurones et

anorexigènes de deuxième ordre (CRH, TRH et oxytocine). Au niveau des LHA et PFA, les axones NPY et AgRP stimulent les neurones et la synthèse des neuropeptides orexinogènes MCH et orexines (Figure 13) (Smallwood, 2007).

Figure 13: Le réseau des neuropeptides hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire

En rouge, les neuropeptides anorexigènes, et en bleu les neuropeptides orexigènes. BHE: barrière hémato-encéphalique; ARC : noyau arqué; PVN : noyau paraventriculaire; LHA : aire latérale hypothalamique; PFA : aire périfornicale.

(Smallwood, 2007)

## 1.20 Récepteurs de la leptine

### 1.20.1 La structure des récepteurs de leptine

Codé par le gène du diabète (*db*), le récepteur de la leptine (OB-R) appartient à la superfamille des récepteurs de cytokines de classe I comprenant les récepteurs pour IL-2, IL-6, G-CSF, LIF, CNTF, OSM et gp130. Comme les autres familles de récepteurs de cytokines membres, OB-R est internalisé lors de la liaison du ligand via vésicules recouvertes de clathrine dans les endosomes.

OB-R partage la plus grande similitude structurelle et la capacité de signalisation avec ceux des récepteurs de cytokines de type IL-6. Il contient quatre domaines de fibronectine de type III, quatre résidus conservés de cystéine et deux motifs de liaison de type cytokine, Trp-Ser-Xaa-Trp-Ser, dans la région extracellulaire. OB-R existe sous une forme dimère même en l'absence de leptine et est activé lors de la liaison au ligand.

Par l'épissage alternatif, l'ARNm OB-R donne naissance à six isoformes différentes qui partagent un domaine de liaison extracellulaire identique mais avec des domaines cytoplasmiques de longueur différente, qui comprennent une forme soluble (OB-Re), quatre formes courtes (OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd et OB-Rf) et une forme longue (OB-Rb).

Les différentes isoformes ont des activités biologiques distinctes. Pour exemple, OB-Ra est responsable du transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique tandis que le soluble OB-Re sert de régulateur des taux de leptine circulants. Parmi les six isoformes, seul OB-Rb est le plus capable de transduire sa fonction de signalisation et s'est avéré être de première importance dans la signalisation médiée par la leptine. Bien qu'il soit fortement exprimé dans l'hypothalamus, l'OB-Rb peut également être trouvé dans différents tissus et types de cellules immunitaires y compris diverses sous-populations de cellules T, cellules B, DC, monocytes, neutrophiles, macrophages et cellules NK. La distribution ubiquitaire de l'OB-Rb dans presque tous les tissus est en ligne avec la fonction pléiotrophique de la leptine.

L'absence d'un récepteur Ob-Rb complet est responsable du développement du phénotype d'obésité précoce chez les souris *db/db* et chez les rats obèses. Chez les souris *db/db*, une isoforme Ob-Ra courte à activité limitée est synthétisée. La maladie conduit au diabète, à l'obésité morbide et aux troubles du développement pubertaire. La souche de souris est également caractérisée par une intolérance au froid et une concentration élevée d'hormones glucostéroïdes. De plus, le phénotype des souris *db/db* comprend une concentration de leptine significativement élevée, sans capacité à répondre au signal de leptine.

Les isoformes de leptine courtes qui contiennent le motif de box 1 sont capables de se lier aux kinases JAK (kinases de Janus) et d'activer certaines cascades de transduction de signal. Cependant, l'effet de l'activation des isoformes courtes diffère de celui de l'activation des isoformes longues. Leur fonction principale est vraisemblablement liée à l'internalisation et à la dégradation de la leptine. Une isoforme courte, Ob-Ra, est l'isoforme Ob-R la plus courante qui peut être trouvée dans de nombreuses cellules et tissus, y compris les reins, les poumons, le foie, la rate et les macrophages.

Une isoforme soluble du récepteur, Ob-Re, est probablement le résultat de l'épissage alternatif du transcrite du gène *db* ou une conséquence de la destruction du récepteur transmembranaire Ob-R. L'Ob-Re circulant est capable de lier la leptine sérique et d'inhiber les voies de transduction du signal. D'autre part, le récepteur peut réguler la concentration sérique de leptine et servir de protéine porteuse délivrant l'hormone à ses récepteurs membranaires capables de transduire le signal dans la cellule.

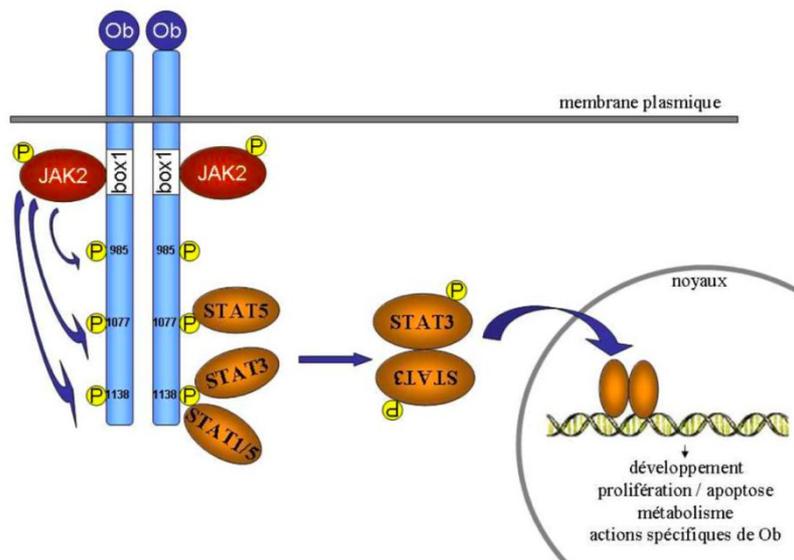
Dans des conditions normales, seulement 5 à 25 % de toutes les isoformes Ob-R sont présentes à la surface cellulaire, alors que la majorité des récepteurs sont localisés à l'intérieur de la cellule. Après la liaison du ligand, les récepteurs sont internalisés dans les endosomes précoces via des vésicules recouvertes de clathrine. Ensuite, le récepteur est dégradé ou recyclé efficacement vers la membrane cellulaire. Le procédé concerne principalement les isoformes Ob-Ra et Ob-Rb. Une diminution de l'expression de l'Ob-Rb est beaucoup plus élevée que les changements de l'expression de l'Ob-Ra, et l'isoforme courte Ob-Ra est recyclée beaucoup plus rapidement vers la membrane cellulaire. La transduction du signal relativement faible par l'isoforme Ob-Rb longue observée chez les patients obèses et hyperleptinémiques est liée à un retard de l'expression des récepteurs à la surface cellulaire, ce qui peut expliquer la résistance à la leptine chez ces patients.

(Gorska, et al., 2010)

## 1.20.2 Voies de transduction de signalisation de la leptine

Le rôle majeur dans la transduction du signal de la leptine à travers les récepteurs membranaires est médié par la voie JAK/STAT (transduction du signal et activation de la transcription). Parmi toutes les isoformes Ob-R, seule l'isoforme pleine longueur Ob-Rb est capable de transduire complètement un signal d'activation dans la cellule. Ob-Rb est considéré comme un récepteur pleinement actif, car il contient 3 motifs intracellulaires

nécessaires pour activer la voie JAK/STAT (figure 14). Les motifs décrits sont les suivants : box 1 et box 2 qui se lient à la tyrosine kinase JAK, et box 3 motif qui se lie au facteur de transcription STAT. De plus, dans le domaine intracellulaire, Ob-Rb contient quatre résidus tyrosine (Tyr974, Tyr985, Tyr1077 et Tyr1138) qui activent les voies de transduction du signal intracellulaire. Après la liaison du ligand au récepteur Ob-Rb, une tyrosine kinase cytoplasmique JAK2 se lie aux motifs box-1 et box-2. La kinase activée est autophosphorylée et active des résidus tyrosine spécifiques (Tyr 985 et Tyr1138) dans la molécule réceptrice. Ensuite, après la phosphorylation de Tyr1138, les protéines STAT se lient au motif box-3. Les protéines STAT (STAT1, STAT3, STAT5, STAT6), y compris la molécule clé de transduction du signal STAT3, sont phosphorylées sur les résidus tyrosine par les kinases JAK2. Le processus conduit à la dissociation des protéines du récepteur, à l'homo- ou hétérodimérisation et à la translocation des protéines vers le noyau. Dans le noyau, les protéines décrites servent de facteurs de



transcription activant l'expression d'un suppresseur de la signalisation des cytokines 3 (SOCS-3) ou de la protéine tyrosine phosphatase 1B.

Les protéines STAT sont activées par la leptine et en fonction du tissu cible (figure 14) ; le type de protéine activée peut différer entre divers types de cellules cibles. L'activation de la voie JAK/STAT nécessite également des protéines SOCS, principalement SOCS3. Les protéines SOCS servent de régulateur négatif de l'activité des cytokines. La leptine induit l'expression de SOCS3 en se liant au domaine SOCS3 SH2 avec Tyr985 ou par l'inhibition de l'activité de phosphorylation JAK2 dépendante de SOCS3. De plus, PTP1B (protéine tyrosine phosphatase 1B) est un autre modulateur de transduction de signal de leptine négative qui régule la transduction de signal par déphosphorylation de JAK2. La surexpression de PTPB1

diminue la phosphorylation de JAK2 et inhibe la transcription de SOCS3 et de c-fos (proto-oncogène) induite par la leptine.

*Figure 14: La voie de signalisation de STAT*

(Smallwood, 2007)

En dehors de ce qui est décrit ci-dessus, la signalisation de la leptine est également médiée par d'autres voies. Les MAPK kinases (Figure 15) (mitogen-activated protein kinase), IRS1 (insulin receptor substrat-1), et la phosphatidylinositol kinase (PI3K) sont des voies importantes responsables de l'activation du récepteur Ob-Rb par la leptine dans diverses cellules, par exemple, les lymphocytes T. La voie de transduction du signal MAPK kinase est médiée par ERK (récepteur d'œstrogènes) et p38 kinases. Il a été démontré dans les ostéoblastes que la leptine, après activation de l'Ob-Rb, induit l'apoptose via l'activation de MAPK, l'activation dépendante de ERK1/2 de la phospholipase cytoplasmique A, puis la libération du cytochrome c et l'activation des caspases 3 et 9. Le stress osmotique, le choc thermique et les cytokines sont capables d'activer une autre protéine de la famille MAPK, à savoir p38. Dans les cellules mononucléées, après liaison à Ob-Rb, la leptine augmente le niveau de phosphorylation de p38MAPK. Dans les cellules de Kupffer stimulées par le LPS (lipopolysaccharide), la leptine augmente significativement la sécrétion de TNF $\alpha$  via l'activation de p38 et JNK/MAPK (c-Jun N-terminal kinase), alors que dans les cellules musculaires lisses, elle est capable d'induire une hypertrophie via l'activation de p38. MAPK (Smallwood, 2007).

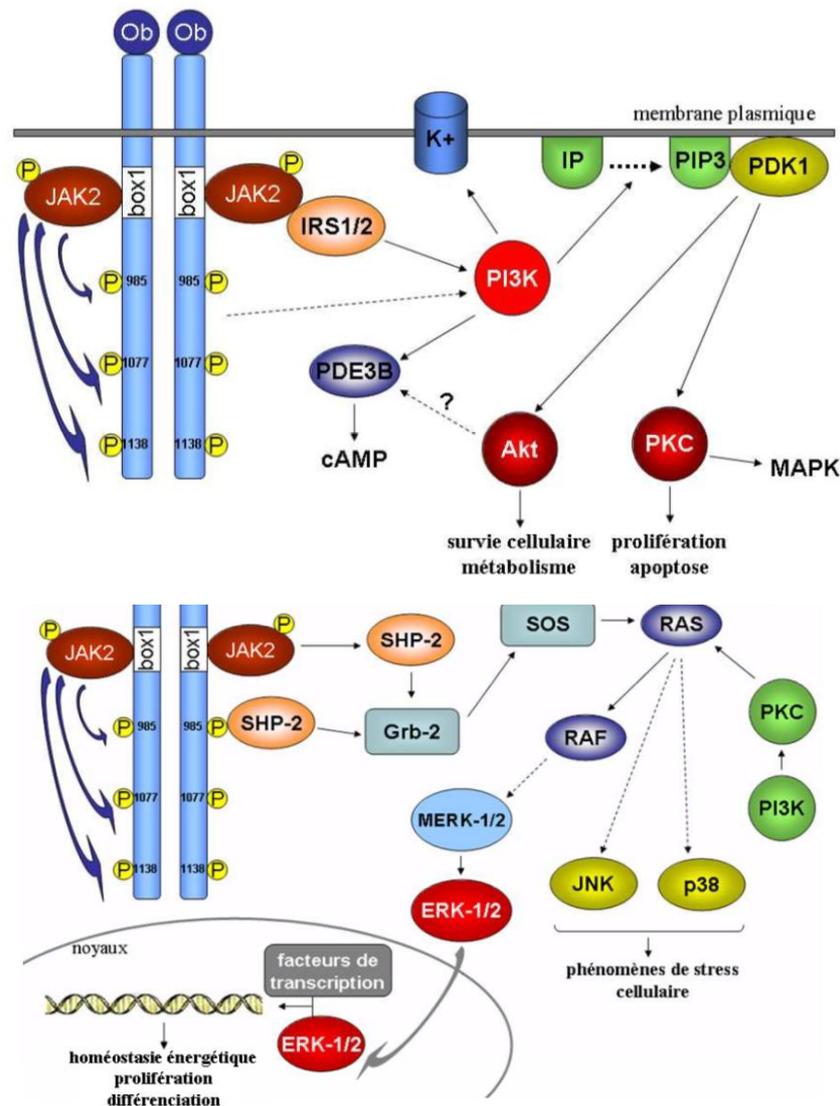


Figure 15:  
signalisation

La voie de  
des MAPK

(Smallwood, 2007)

La majorité des effets biologiques induits par l'insuline sont causés par l'activation de PI3K (Figure 16). On pense que PI3K constitue un élément commun important pour les voies de transduction du signal activées par l'insuline et la leptine et son récepteur. Dans le système nerveux central, le tissu adipeux, le foie et le pancréas, la leptine induit une voie similaire à celle activée par l'insuline, y compris l'activation dépendante de PI3K de la PDE3B (phosphodiesterase 3B) et la réduction de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Il semble que la voie PI3K/PDE3B/cAMP coopère avec la cascade JAK2/STAT et soit un élément important des voies de transduction du signal de la leptine dans l'hypothalamus. (Gorska, et al., 2010)

Figure 16: La voie de signalisation IRS/PI3K

(Smallwood, 2007)

### 1.20.3 Polymorphisme des gènes des récepteurs de la leptine

Les mutations du gène *LEPR* (gène du récepteur de la leptine) sont extrêmement rares chez l'homme et l'animal. Une substitution d'un seul nucléotide (G en A) dans l'exon 6 entraîne une déficience du domaine intracellulaire et transmembranaire du récepteur. La mutation causée par l'insertion prématurée du codon stop à l'extrémité 3' de l'ARNm de *LEPRb* a été trouvée chez les souris db/db, alors que chez les rats Zucker, la mutation a été causée par la substitution d'acides aminés (Gln à Pro) à la position 269 du domaine extracellulaire du récepteur. La mutation décrite a entraîné une réduction sévère de l'expression de Ob-R à la surface cellulaire et une limitation de la liaison leptine-récepteur. Les rats Koletsky obèses présentaient une mutation ponctuelle à la position 763, entraînant une introduction prématurée du codon stop dans le domaine intracellulaire du récepteur, ce qui a entraîné une déficience totale de toutes les isoformes Ob-R à la surface cellulaire. Les rats Zucker et Koletsky sont caractérisés par une obésité morbide, une hyperphagie, une hyperlipidémie et de nombreux troubles hormonaux. Chez l'homme, une mutation rare causée par une seule substitution de G à A dans l'exon 16 a été identifiée. Elle conduit à une expression anormale des domaines transmembranaires et intracellulaires des récepteurs. Comme dans le cas des animaux de laboratoire, les humains présentant des anomalies du gène *LEPR* présentent une obésité, une hyperphagie, des troubles du développement pubertaire et des anomalies du système endocrinien.

Les polymorphismes du gène *LEPR* semblent être beaucoup mieux décrits. Il a été démontré que les polymorphismes peuvent entraîner une altération de la transduction du signal du récepteur dans la cellule par Ob-Ra prématurée, au lieu de la production d'isoformes Ob-Rb, ou par une diminution de l'expression d'Ob-R à la surface cellulaire et une limitation dans les interactions leptine-récepteur. Les anomalies du gène *LEPR* influencent le développement de l'hyperphagie, de l'obésité, des troubles du développement pubertaire, des troubles de la régulation du système neuroendocrinien et du diabète causés par l'apoptose des cellules  $\beta$  dans le pancréas. Le polymorphisme le plus fréquemment observé est Gln223Arg, codant pour le domaine extracellulaire du récepteur responsable de la liaison de la leptine. Le changement de la glutamine en arginine peut être responsable d'une altération de la capacité de transduction du signal du récepteur de la leptine. Un lien entre le polymorphisme de Gln223Arg et le développement et la progression du cancer du sein a été suggéré. Les interactions génétiques entre la leptine et les polymorphismes Gln223Arg du gène *LEPR* peuvent augmenter le risque de développement d'un lymphome non hodgkinien chez les patients obèses. Il est également suggéré que les polymorphismes discutés sont liés à des troubles hémodynamiques et métaboliques retrouvés chez les patients obèses. Le surpoids et l'obésité couramment observés après la prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant peuvent également être liés au polymorphisme Gln223Arg du gène *LEPR*.

(Gorska, et al., 2010)

## 1.21 Mutations dans le gène de la leptine

La leptine est une hormone protéique qui se compose de 167 acides aminés, qui sont principalement sécrétés par le tissu adipeux blanc. Cette protéine agit sur les régions hypothalamiques du cerveau qui contrôlent le comportement alimentaire, jouant ainsi un rôle important dans le maintien du métabolisme du corps (Mazen, Khalda, Tantawy, Farooqi, & El Gammal, 2014).

De plus, des mutations du gène de la leptine (*LEP*) ou de son gène récepteur peuvent conduire à l'obésité. Certaines voies biochimiques affectent la bioactivité de la leptine et/ou de ses récepteurs. Plusieurs mutations ont été rapportées dans le *LEP* qui sont p.L72S, p.N103K, p.R105W, p.H118L, p.S141C, p.W121X c.104\_106delTCA, c.135del3bp, c.398delG, c.481\_482delCT et c.163C>T. (Muhammad Wasim, 2016). Une mutation homozygote non-

sens (W121X) dans le *LEP* a été également trouvée chez deux sujets consanguins gravement obèse (Mazen, Khalda, Tantawy, Farooqi, & El Gammal, 2014).

Plusieurs polymorphismes du gène de la leptine (*LEP*), qui code pour la leptine, ont été décrits (Sahin, et al., 2013). On cite *LEP* (rs7799039, -2548G/A and rs2167270, 19G/A) (Bains, Kaur, & Badaruddoza, 2020).

---

## *CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES*

---

### **Recrutement des patients**

La présente étude est une étude d'association qui a été menée chez des individus regroupant des patients obèses et des témoins non obèses dont les prélèvements sanguins ont été collectés au sein de la salle du prélèvement à l'IPM, les participants étant de différentes origines ethniques du Maroc. Le comité d'éthique local de la recherche de l'IPM a approuvé le

protocole de cette étude. Les participants ont signé préalablement un consentement éclairé pour la conduite de cette étude (*Annexe I*).

Une base de données a été mise en place, contenant les données cliniques, et anthropométriques collectées à partir d'un questionnaire établi directement avec le participant : le poids, la taille, le tour de taille (TT), le tour de hanches (TDH) l'IMC, l'âge, la glycémie à Jeun, le cholestérol total (CT), le cholestérol à haute densité (HDL-c), le cholestérol à basse densité (LDL-c), le taux de triglycérides (TG).

L'IMC a été calculé en utilisant la relation :

$$IMC(Kg/m^2) = poids (Kg)/taille^2 (m^2)$$

Cet échantillon se compose de 100 individus en se basant sur l'IMC, divisés en deux groupes : un groupe de 50 témoins ( $IMC \leq 25(Kg/m^2)$ ) et un groupe de 50 cas ( $IMC \geq 30(Kg/m^2)$ ).

## **1.22 Extraction d'ADN**

L'extraction d'ADN a été réalisée au sein du laboratoire de Génomique et Génétique Humaine à l'IPM par la méthode conventionnelle phénol-chloroforme.

### **Principe**

Le principe de cette technique est basé sur la solubilité différentielle des molécules (acide nucléiques/contaminants) entre deux phases (aqueuse et organique) non miscibles.

Le phénol est un excellent agent dénaturant des protéines, il permet de séparer efficacement les protéines des acides nucléiques. Il est ensuite éliminé par le chloroforme, la phase aqueuse contenant l'ADN est récupérée après centrifugation.

### **1.22.1 Protocole expérimental**

L'incubation du sang total pendant 15 minutes à 4°C dans une solution de Tris-EDTA (TE 20 :5) permet d'obtenir une lyse complète des globules rouges. Après centrifugation à 6500 tr/min pendant 15 minutes à 4°C, le culot est suspendu encore une fois dans le même tampon

(Tris-EDTA) puis centrifugé dans les mêmes conditions. Cette dernière étape est répétée plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'un culot blanc.

Les leucocytes obtenus dans le culot blanc vont ensuite être lysés en utilisant 300µl du TE 10 :5, 100 µl du SDS 20% et 5µl de la protéinase K à une concentration finale de 20 mg /ml, le mélange est incubé à 56 °C pendant toute une nuit.

A un volume de préparation d'ADN, on ajoute un volume de phénol saturé au Tris 0,5 pH=7,6, on mélange vigoureusement jusqu'à l'obtention d'une solution d'aspect crémeux puis on centrifuge à une vitesse de 6500 tr/min pendant 15 minutes.

A l'issue de la centrifugation, on obtient deux phases séparées : la phase supérieure qui renferme l'ADN et la phase inférieure qui contient les débris cellulaires.

A l'aide d'une micro pipette stérile, on récupère le surnageant dans un autre tube eppendorf.

Afin d'éliminer l'excès du phénol, on ajoute à la phase aqueuse récupérée un volume de chloroforme-alcool isoamylique (24 :1). Après centrifugation à 6500 tr/min pendant 15 minutes, la phase supérieure aqueuse est récupérée, resuspendue dans la même solution et recentrifugée dans les mêmes conditions.

Au volume récupéré de la préparation d'ADN, on ajoute deux volumes d'éthanol absolu. Après agitation légère, le précipité apparaît sous forme de méduse visible à l'œil nu. On récupère le précipité, on le sèche à l'air libre, l'ADN obtenu est alors resuspendu dans 150µl de TE (10 :1) ; on conserve la solution à 4°C.

Après la vérification qualitative par migration sur gel d'électrophorèse, nous nous sommes attelés à compléter les données de quantification des échantillons d'ADN au moyen du Nanodrop qui donne la concentration en ng/µL et fournit une évaluation de la pureté d'ADN par le rapport de la densité optique  $R = DO_{260 \text{ nm}} / DO_{280 \text{ nm}}$ . L'ADN a été considéré de qualité acceptable lorsque  $1.8 < R < 2$ .

## Génotypage

### 1.23 Génotypage du SNP sélectionné du gène *LEP*

L'SNP (rs7799039) du gène *LEP* chez un échantillon de 100 individus divisés en deux groupes : un groupe de 50 témoins ( $IMC \leq 25(Kg/m^2)$ , âge moyen =  $48,56 \pm 12,90$ ) et un groupe de 50 cas ( $IMC \geq 30(Kg/m^2)$ , âge moyen =  $54,1 \pm 8,37$ ) ont été génotypés par la PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism).

### 1.23.1 Principe de la PCR-RFLP

L'analyse basée sur le polymorphisme de longueur des fragments de restriction PCR-RFLP est une méthode populaire technique de génotypage. La technique exploite que les SNP, MNP (multiple nucleotide polymorphism) et les microindels sont souvent associés à la création ou à l'abolition d'un site de reconnaissance d'une enzyme de restriction.

#### **Les étapes de PCR-RFLP :**

1. La première étape d'une analyse PCR-RFLP est l'amplification d'un fragment contenant la variation.
2. Ceci est suivi par le traitement du fragment amplifié avec une enzyme de restriction appropriée. Étant donné que la présence ou l'absence du site de reconnaissance de l'enzyme de restriction entraîne la formation de fragments de restriction de différentes tailles.
3. L'identification des allèles peut être effectuée par résolution électrophorétique des fragments.

### 1.23.2 La PCR

La PCR, Polymerase Chain Reaction ou réaction de polymérisation en chaîne, est une technique d'amplification enzymatique permettant d'obtenir un grand nombre de copies identiques d'un fragment d'ADN. Elle permet ainsi d'obtenir plusieurs centaines de microgrammes d'ADN à partir de moins de 1 pictogramme d'un gène, soit une amplification de l'ordre du milliard.

#### **Fonctionnement de la PCR**

Une PCR se décompose en trois étapes :

- Dénaturation : les deux brins d'ADN sont séparés par chauffage ( $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),

- Hybridation : en abaissant la température (50-70 °C), des amorces constituées de courts fragments d'ADN viennent s'hybrider sur les brins d'ADN,
- Élongation : une enzyme polymérase, la Taq polymérase, complète la synthèse du brin d'ADN à partir de l'amorce grâce aux oligonucléotides présents dans le milieu de réaction.

### 1.23.2.1 Mode opératoire

L'ADN extrait et purifié, va subir une PCR suivant un programme de températures (Tableau 5) afin d'amplifier ses séquences pour enfin subir une digestion. L'ADN est mélangé avec d'autres composants (Eau, green Taq, Amorces (P1, P2)) avec des volumes différents (Tableau 4).

Tableau 4 : Quantité de produits ajouté à l'ADN pour réalisation de PCR

PCR	
H <sub>2</sub> O	7,2 µL
Green Taq	12,5 µL
P1	1 µL
P2	1 µL
ADN	4,3 µL

⇒ La **green Taq** est composée d'ADN polymérase Taq dérivée de bactéries, dNTP, MgCl<sub>2</sub> et tampons de réaction à des concentrations optimales pour une amplification efficace des matrices d'ADN par PCR.

**P1, P2** sont des amorces dont le rôle est crucial dans la PCR. Elles vont avoir un double rôle : en s'hybridant à l'ADN matrice, elles délimitent la région d'ADN à amplifier (étape 2 du cycle) et avec leur extrémité.

Séquences des amorces P1, P2 :

F : 5'-TTTCCTGTAATTTTCCCATGA-3'

R : 5'-AAAGCAAAGACAGGCATAAAAA-3'

### 1.23.2.2 Contrôle après amplification

- Après amplification, nous avons contrôlé les échantillons par migration à l'électrophorèse dans le gel d'agarose (Figure 17).



*Figure 17: Migration des fragments d'ADN amplifiés par électrophorèse*

⇒ La longueur des séquences après amplification : 242 pb

### 1.23.3 Programme des températures

Un thermocycleur, ou cycleur, permet d'automatiser la réaction PCR en programmant des cycles consécutifs de montée et de baisse de température.

Le programme de température pour le déroulement des étapes de la réaction du génotypage PCR-RFLP est présenté dans le tableau 5. La diminution progressive de la température a pour but d'assurer les conditions favorables pour l'hybridation. Ainsi, les 30 cycles de l'étape 2 permettent une augmentation significative du nombre de séquences d'intérêt amplifiées. Ces dernières vont présenter le matériel génétique cible à la polymérisation lors de l'étape 3 du PCR-RFLP.

*Tableau 5: Le programme de température pour le déroulement des étapes de la réaction du génotypage RFLP-PCR*

Étapes	Description	Température	Durée	Nombre de cycles par étape
--------	-------------	-------------	-------	----------------------------

1	Dénaturation	95°C	5 minutes	1 cycle
2	Dénaturation	95°C	30 secondes	30 cycles
	Hybridation-élongation	58°C	35 secondes	
	Extension finale	72°C	45 secondes	
		72°C	7 minutes	
3	Digestion par l'enzyme Hha1	37°C	4heures	-

### 1.23.4 La RFLP

La technique RFLP repose sur la digestion d'un ADN cible par une ou plusieurs enzymes de restriction spécifiques des sites de restriction portés par l'ADN

#### 1.23.4.1 Mode opératoire

Ensuite les fragments amplifiés seront traités par l'enzyme de restriction Hha1 et d'autres composantes (Eau, buffer, BSA) avec des volumes différents (Tableau 6) pour effectuer la digestion (Tableau 4).

Tableau 4: Quantités de produits ajoutés à l'ADN pour effectuer la digestion

Digestion	
H <sub>2</sub> O	7,7 µL
Buffer	2 µL
BSA	0,2 µL
Enzyme (Hha1)	0,3 µL
ADN	10 µL

⇒ **Buffer** : ou tampon est une solution d'acide faible et de base conjuguée ou de base faible et d'acide conjugué utilisé pour résister au changement de pH avec un soluté ajouté.

⇒ **BSA** est un stabilisateur d'enzyme lors de la réaction

#### L'enzyme de restriction Hha1

- Hha1 est une enzyme de restriction produite par *Haemophilus haemolyticus*.
- Le site de liaison à l'ADN est formé de quatre paires de nucléotides :

5' GCGC 3'

3' CGCG 5'

- Les sites de restriction sont souvent de type palindrome, c'est à dire qu'ils sont identiques sur les deux brins de l'ADN (mais antiparallèles sur l'autre brin). Lorsque l'hydrolyse des liaisons phosphodiester se fait en dehors du centre de symétrie du palindrome certaines paires de nucléotides restent non appariées : les fragments qui en résultent sont dits « à bouts collants ».

#### 1.23.4.2 Longueur attendue des fragments des après digestion

L'allèle A, segment muté G>A, a produit une seule bande (sans coupure) de 242-pb (Figure 18)

New_DNA Size	site1		site2		Mass %
242	Start	1	End	243	100

Figure 18: longueur attendue de l'allèle muté A selon le logiciel ApE

L'allèle G, séquence sauvage (avec coupure), a produit 2 bandes de 181-pb et 61-pb (Figure19)

New_DNA Size	site1		site2		Mass %
184	HhaI	59	End	243	76
58	Start	1	HhaI	59	24

Figure 19 : : longueur attendue de l'allèle sauvage G selon le logiciel ApE

#### 1.23.5 Électrophorèse

L'identification des fragments a été effectuée par résolution électrophorétique (Figure 20) qui consiste à **séparation de particules chargées** électriquement par migration différentielle sous l'action d'un **champ électrique**.

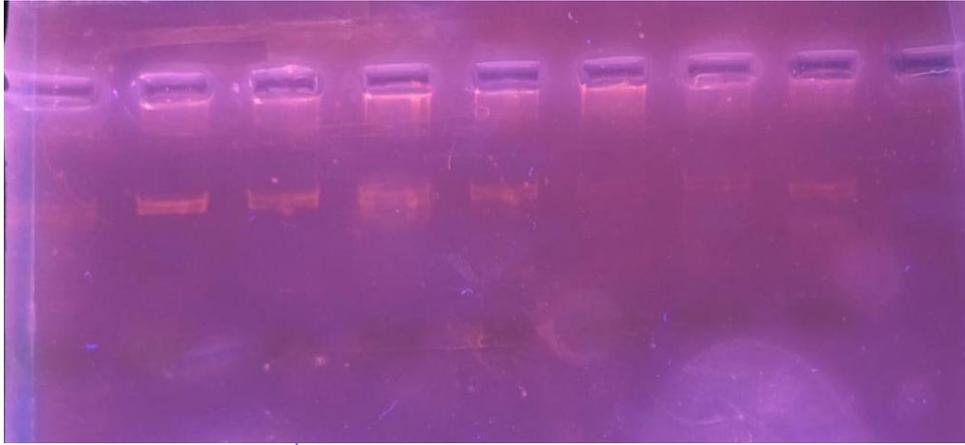


Figure 20 : Électrophorèse après digestion des fragments d'ADN

## MARQUEURE DE TAILLE

### Analyses statistiques

Les analyses statistiques des paramètres cliniques et biochimiques, ainsi que les résultats du génotypage des SNP's ont été réalisées par le logiciel Microsoft Excel et le logiciel Biostat TGV.

Les paramètres cliniques et biochimiques distribués suivant une loi normale ont été exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  SD, les paramètres qualitatifs ont été exprimés sous forme de fréquences. Les tests d'association ont été réalisés sous 3 modes génétiques différents : dominant, co-dominant, récessif.

Les résultats ont été présentés sous forme d'Ors, d'IC à 95% (IC 95%) ainsi que de p-value pour tous les modèles génétiques. La régression linéaire multiple a été appliquée pour tester la corrélation du SNP avec les composantes mesurées du SM, après ajustement avec l'âge et l'IMC. Une p-value  $<0.05$  est considérée statistiquement significative pour tous les tests statistiques.

---

***CHAPITRE III : RESULTATS***

---

# Caractérisation clinique et biochimique de la population étudiée

Au total notre étude s'est déroulée auprès de 100 sujets, dont 50 cas et 50 témoins. Le recrutement de ces sujets a eu lieu à l'institut pasteur de Casablanca.

	Témoins (n=50)	Cas (n=50)	P value
Age (années)	48,56±12,90	54,10±8,37	0.0127*
Taille (m)	1,56±0,09	1,60±0,06	<0.001*
Poids (kg)	63,26±9,47	89,66±13,35	<0.0001*
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,18±2,36	35,05±4,67	<0.0001*
TT (cm)	81,74±11,07	106,46±9,74	<0.0001*
TH (cm)	98,20±12,47	120,22±11,93	<0.0001*
TT/TH	0,84±0,09	0,89±0,06	0.001*
TG (g/L)	0,96±0,45	1,42±0,51	1
C-total (g/L)	1,81±0,35	2,06±0,35	<0.001*
HDL (g/L)	0,52±0,10	0,46±0,11	0.01*
LDL (g/L)	1,11±0,32	1,29±0,27	0.002*
Glycémie à jeun (g/L)	0,88±0,12	0,97±0,13	<0.001*

*Tableau 5: Caractéristiques cliniques et biochimiques des cas et des témoins*

IMC : Indice de masse corporelle, TT : Tour de taille, TH: Tour de hanches, TG: Triglycérides, C-total : Cholesterol total, HDL: High-Density Lipoproteine Cholesterol, LDL: Low-density Lipoprotein Cholesterol.

\* : p value statistiquement significative

Les caractéristiques cliniques et les paramètres biochimiques des cas et des témoins sont présentés dans le tableau 7. L'âge, la taille, le poids, l'IMC, le TT, le TH, le TT/TH, le C-Total, l'HDL, le LDL et la glycémie à jeun étaient significativement différentes entre les cas et les témoins. Il n'y avait pas de différence significative des triglycérides entre les deux groupes.

## 1.24 Age

L'analyse de la distribution des cas et des témoins en fonction de leur âge ainsi que la moyenne d'âge des deux groupes sont présentées dans les figures suivantes :

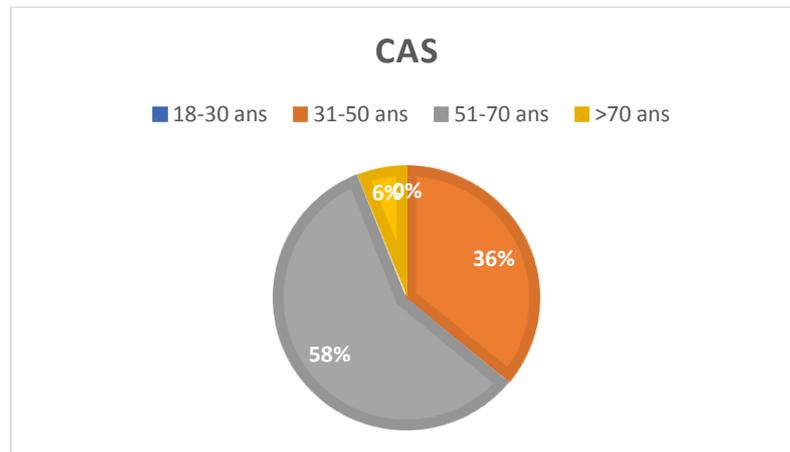


Figure 21: La répartition des cas selon l'âge

L'âge moyen des cas est de  $54.1 \pm 8,37$  ans (Figure 23). La tranche d'âge (51-70 ans) est la plus dominante vu qu'elle représente 58%, la tranche (31-50ans) représente 36%, la tranche (>70ans) représente 6% tandis que la tranche (18-30 ans) est non représentée dans cet échantillon (Figure 21).

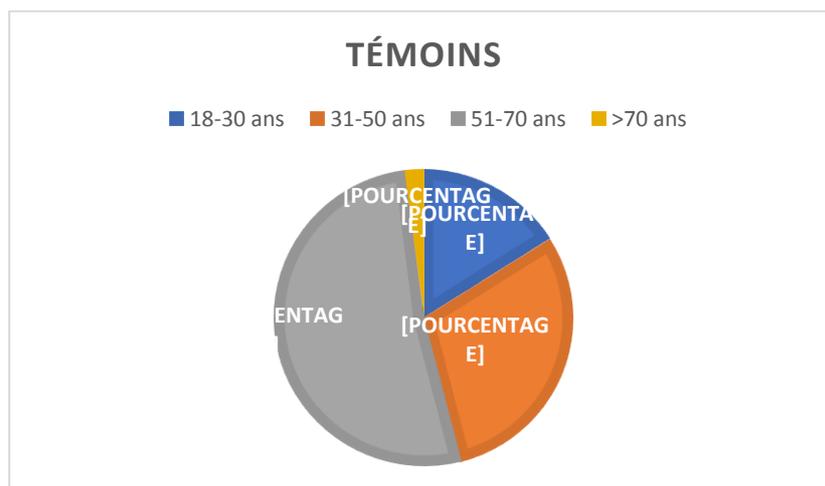


Figure 22: La répartition des témoins selon l'âge

L'âge moyen des témoins est de  $48,5 \pm 12,8$  ans (Figure 23). La tranche d'âge (51-70 ans) est la plus dominante vu qu'elle représente 52%, la tranche (31-50ans) représente 30%, la

tranche (18-30 ans) représente 16% tandis que la tranche (<70 ans) ne représente que 2% des témoins (Figure 22).

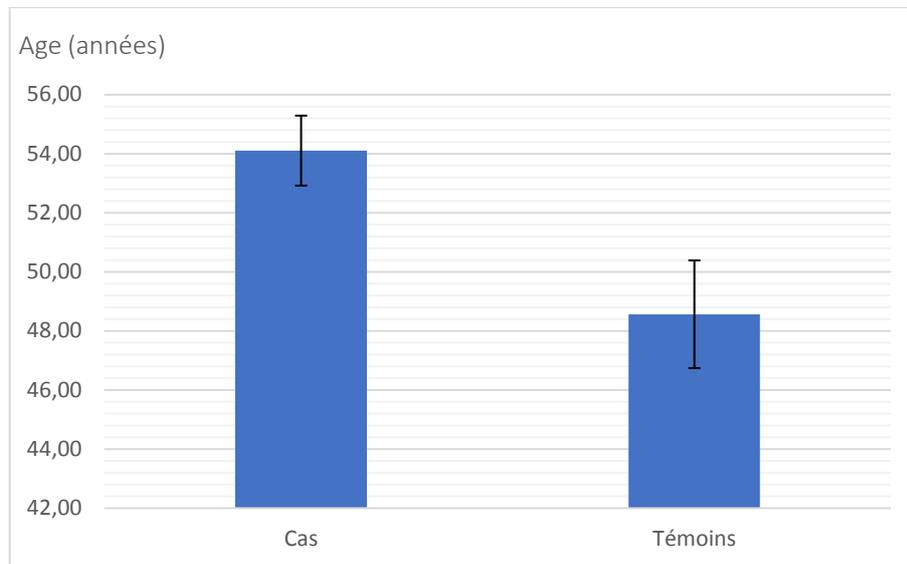


Figure 23: Age moyen des cas et des témoins (en années)

## 1.25 Poids

Les figures ci-dessous présentent la distribution du poids des cas et des témoins ainsi que du poids moyen des deux groupes :

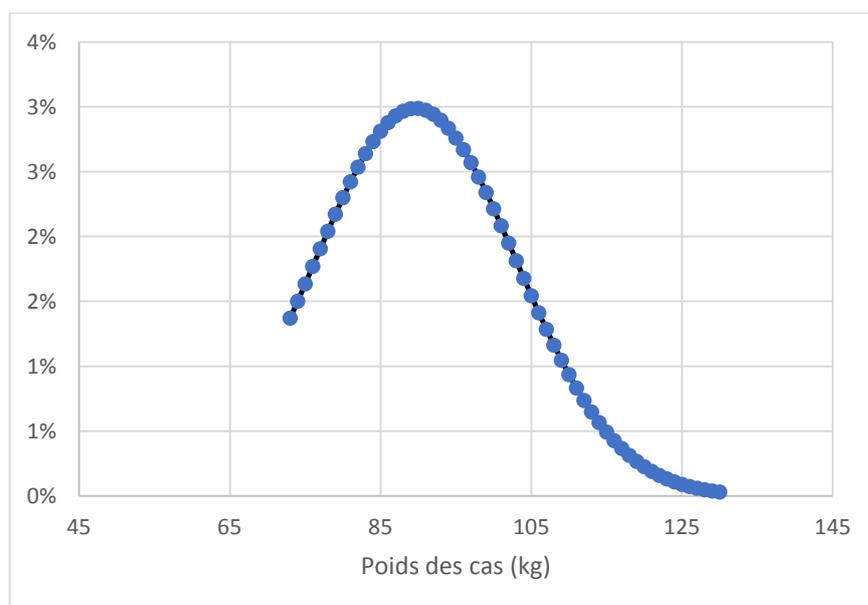


Figure 24: Distribution du poids des cas

Le poids moyen des cas est de  $89,6 \pm 13,3$  Kg (Figure 24, 26). Globalement le poids des cas enquêtés varie entre 73kg et 130 kg.

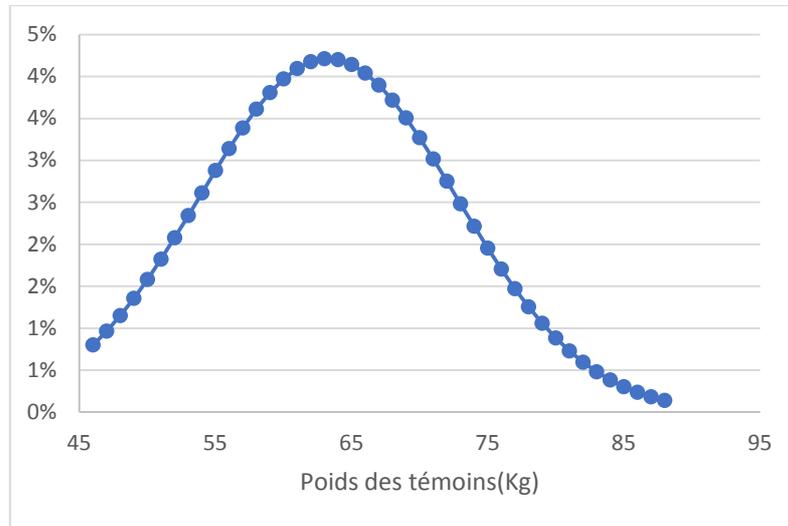


Figure 25: Distribution du poids des témoins

Le poids moyen des témoins est de  $63,2 \pm 9,47$  Kg (Figure 25, 26). Globalement le poids des cas enquêtés varie entre 46kg et 88 kg.

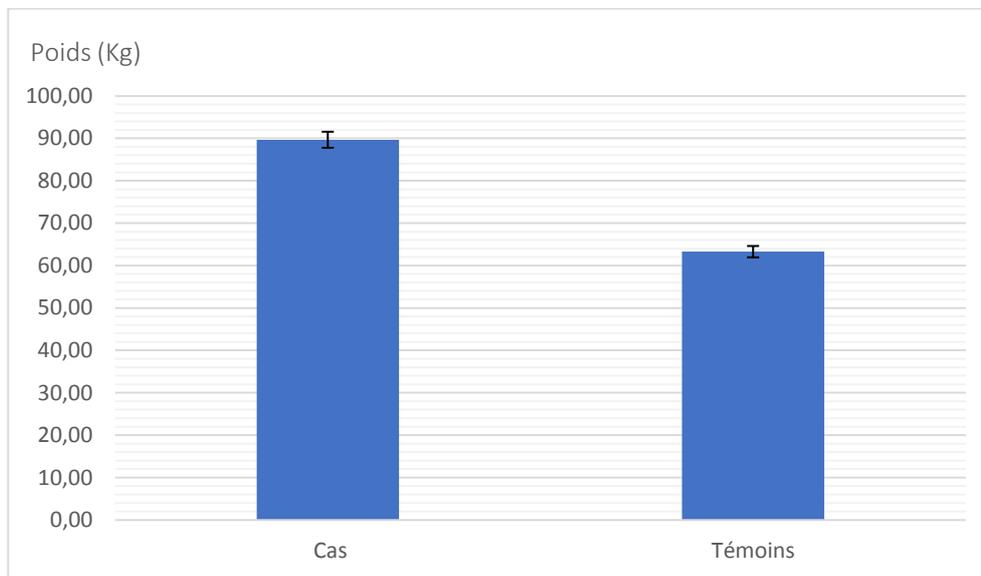


Figure 26: Poids moyen des cas et des témoins

## 1.26 Taille

Les figure ci-dessous présentent la distribution de la taille des cas et des témoins, ainsi que la taille moyenne des deux groupes :

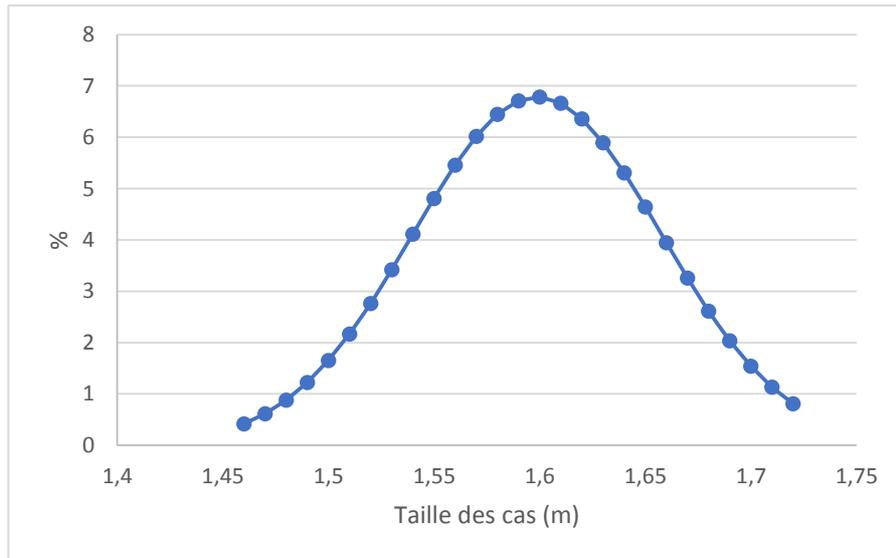


Figure 27: Distribution de la taille des cas

La taille moyenne des cas est de  $1,60 \pm 0,06$  (figure 27, 29). Globalement la taille des cas varie entre 1,46 et 1,72 m.

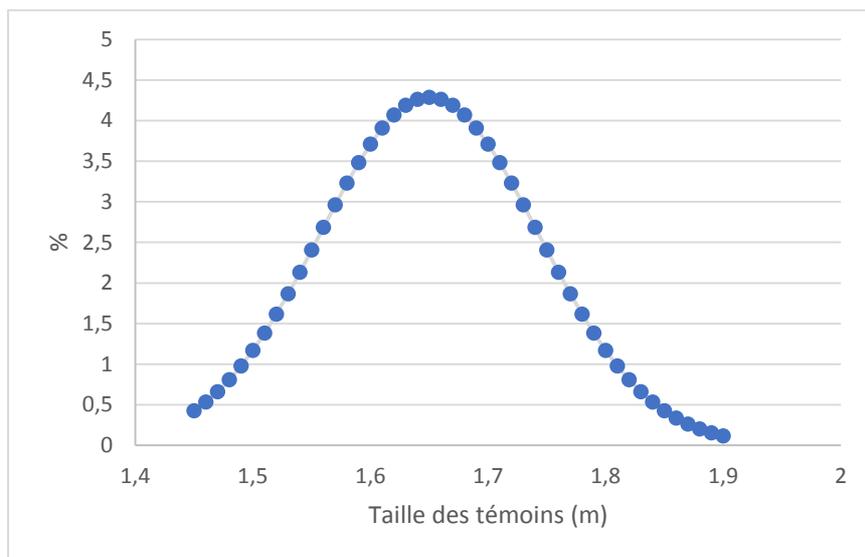


Figure 28: Distribution de la taille des témoins

La taille moyenne des témoins est de  $1,65 \pm 0,09$  (figure 28, 29). Globalement la taille des témoins varie entre 1,45 et 1,9 m.

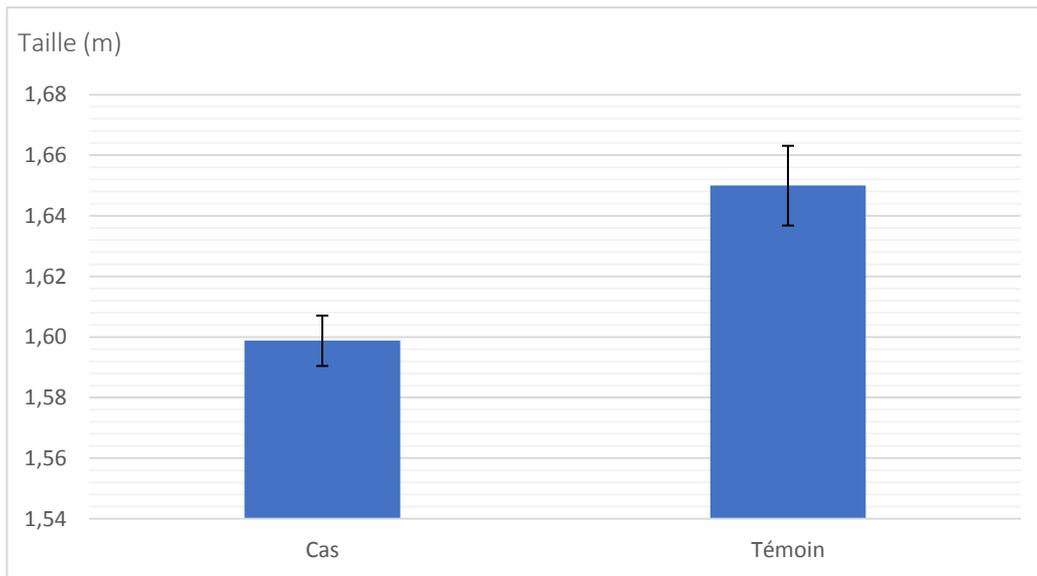


Figure 29: Moyenne de taille chez les cas et les témoins

## 1.27 IMC

Les figures suivantes présentent la distribution et la moyenne de l'IMC chez les cas et les témoins :

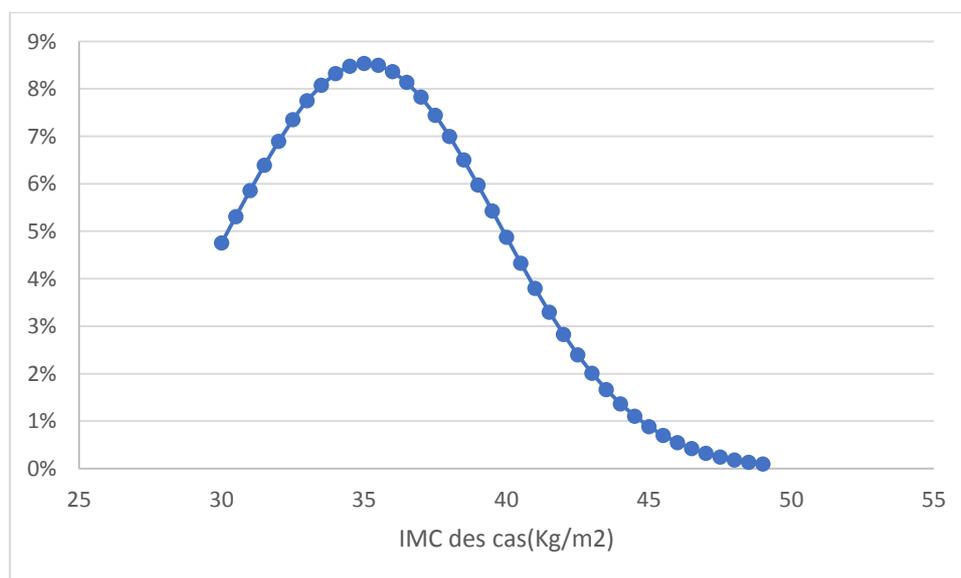


Figure 30: Distribution de l'IMC chez les cas

La moyenne de l'IMC des cas est de  $35,05 \pm 4,67 \text{ kg/m}^2$  (Figure 30, 32). Globalement l'IMC des cas varie entre 30,02 et 49,54  $\text{kg/m}^2$ .

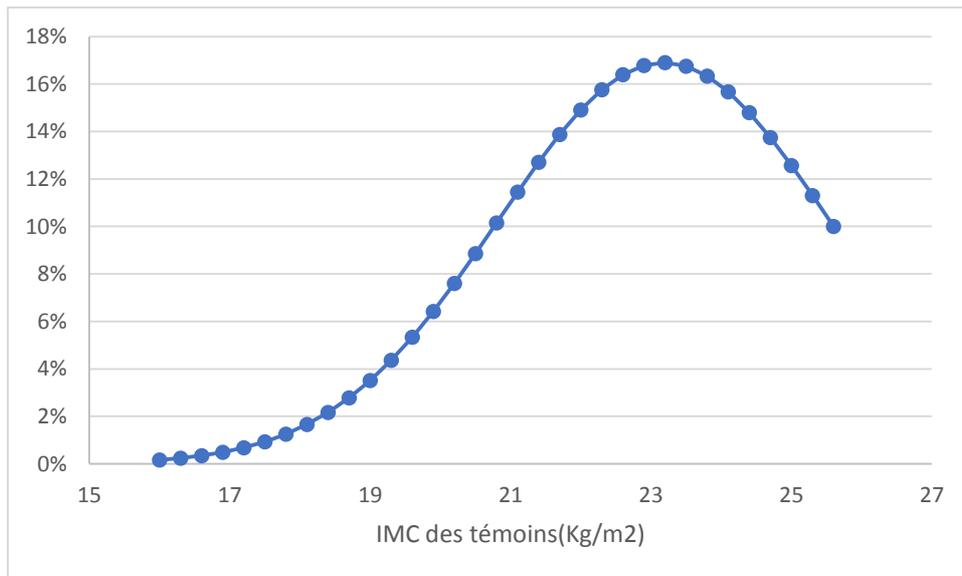


Figure 31: Distribution de l'IMC chez les témoins

La moyenne de l'IMC des témoins est de  $23,18 \pm 2,36 \text{ kg/m}^2$  (Figure 31, 32). Globalement l'IMC des témoins varie entre 16,79 et  $25 \text{ kg/m}^2$ .

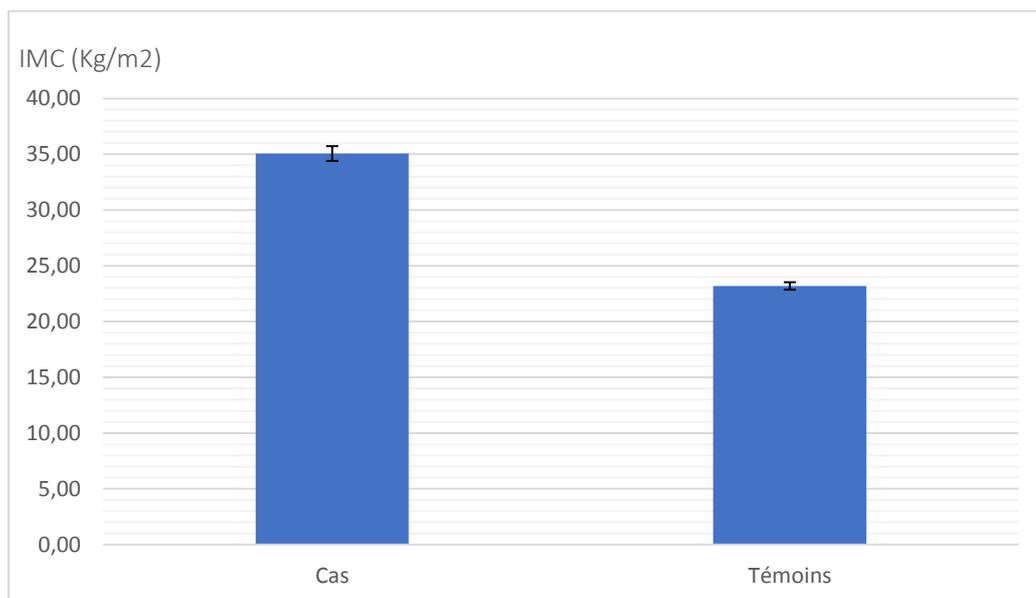


Figure 32: IMC moyen des cas et des témoins

# 1.28 Tour de taille

Les figures suivantes présentent la distribution et la moyenne du tour de taille chez les cas et les témoins :

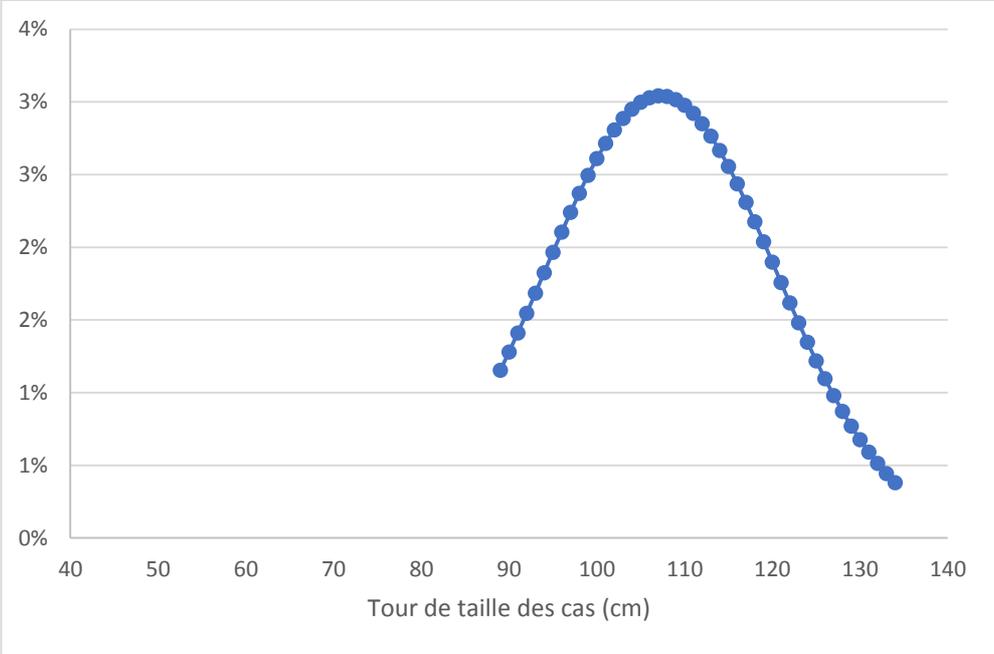


Figure 33: Distribution du tour de taille chez les cas

Le tour de taille moyen des cas est de  $106,46 \pm 9,74$  cm. Globalement le tour de taille des cas varie entre 89 et 134 cm (Figure 33, 35).

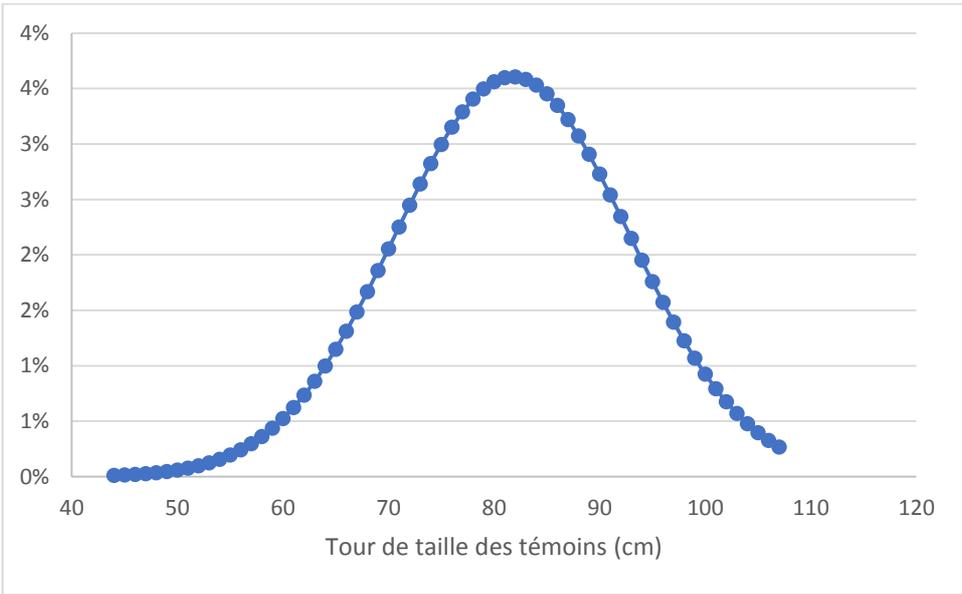


Figure 34: Distribution du tour de taille chez les témoins

Le tour de taille moyen des témoins est de  $81,74 \pm 11,07$  cm. Globalement le tour de taille des témoins varie entre 44 et 107 cm (Figure 34, 35).

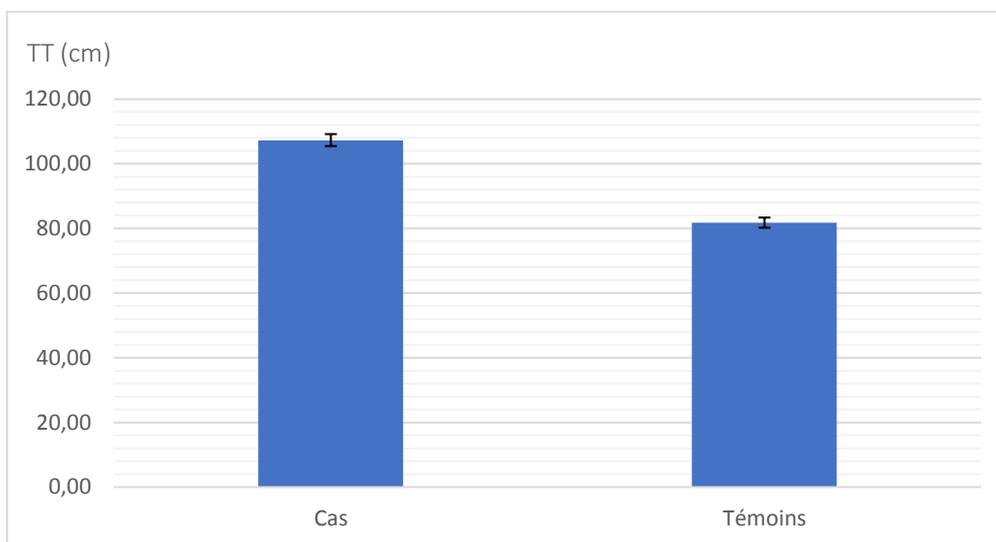


Figure 35: Moyenne du tour de taille chez les cas et chez les témoins

## 1.29 Tour de hanches

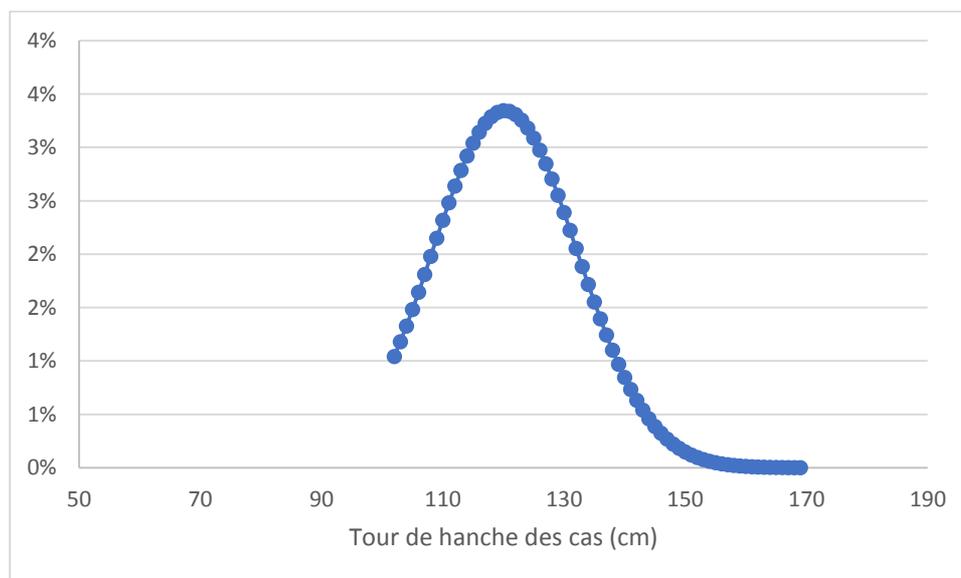


Figure 36: Distribution du tour de hanches chez les cas

Le tour de hanches moyen des cas est de  $120,22 \pm 11,93$  cm. Globalement le tour de hanches des cas varie entre 102 et 169 cm (Figure 36, 38).

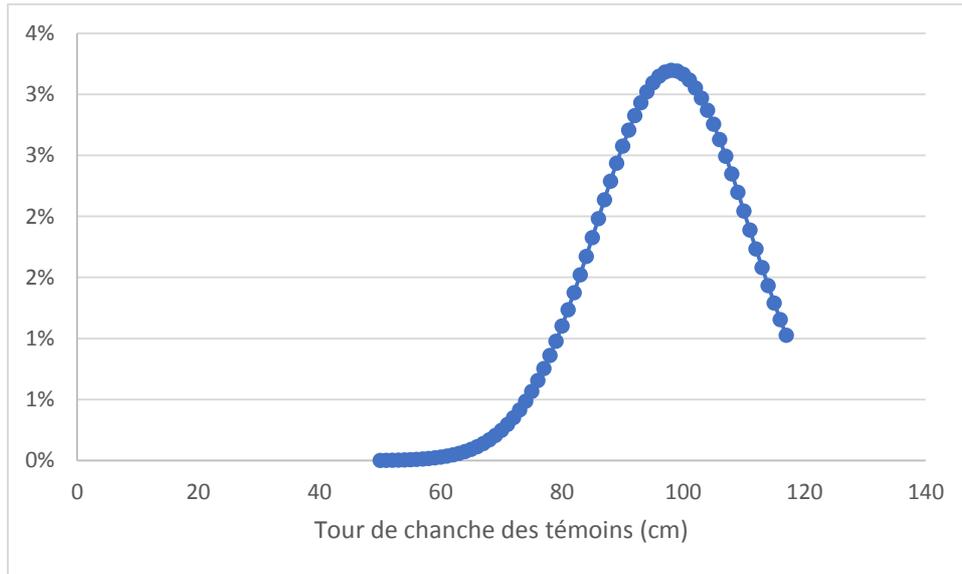


Figure 37: Distribution du tour de hanches chez les témoins

Le tour de hanches moyen des témoins est de  $98,20 \pm 12,47$  cm. Globalement le tour de hanches des témoins varie entre 50 et 117 cm (Figure 37, 38).

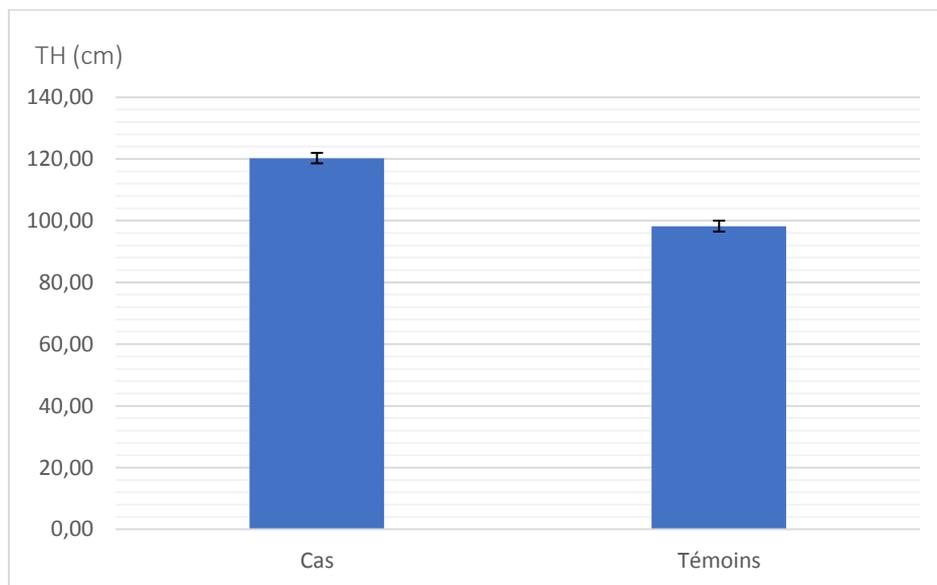


Figure 38: Moyenne du tour de hanches chez les cas et les témoins

## 1.30 Rapport TT/TH

Tableau 6: Rapport de tour de taille, tour de hanches chez les cas et les témoins

Cas		
TT (cm)	TH (cm)	RAPPORT TT/TH
107,26±13,11	120,22±11,92	0,89±0,06
Témoins		
TT (cm)	TH (cm)	RAPPORT TT/TH
81,74±11,07	98,2±12,48	0,84±0,09

Le tableau 8 ci-dessus montre que le rapport TT/TH moyen chez les cas est de  $0,89 \pm 0,06$ . Les cas ayant une obésité abdominale (rapport TT/TH  $> 0,85$ ) représentent 70%.

Ce tableau montre aussi que le rapport TT/TH moyen chez les témoins est de  $0,84 \pm 0,09$ . Les témoins ayant une obésité abdominale (rapport TT/TH  $> 0,85$ ) représentent 42%.

## 1.31 Triglycérides

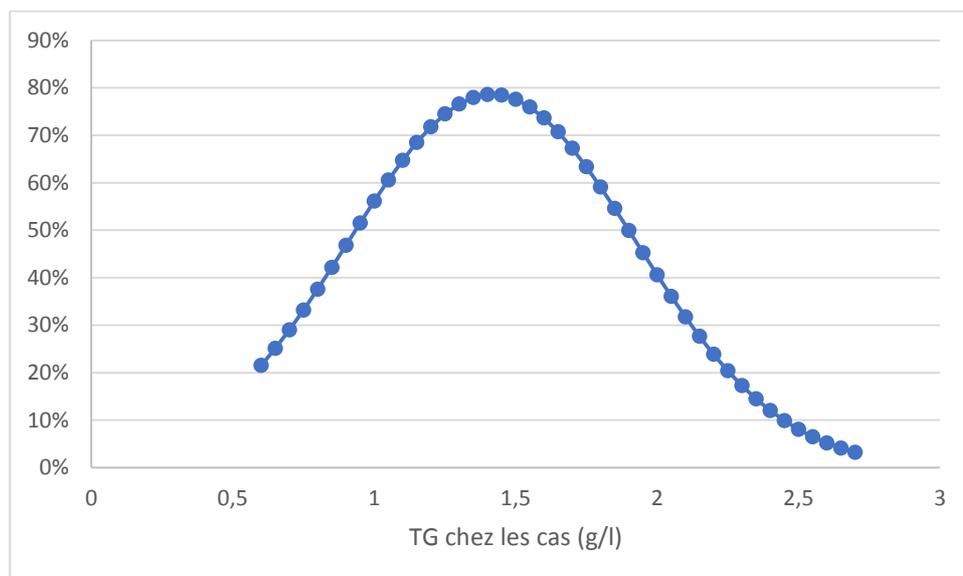


Figure 39: Distribution des triglycérides chez les cas

Le taux de triglycérides moyen des cas est de  $1,42 \pm 0,51$  g/L. Globalement le taux de triglycérides chez les cas varie entre 0,62 et 2,7 (Figure 39, 41).

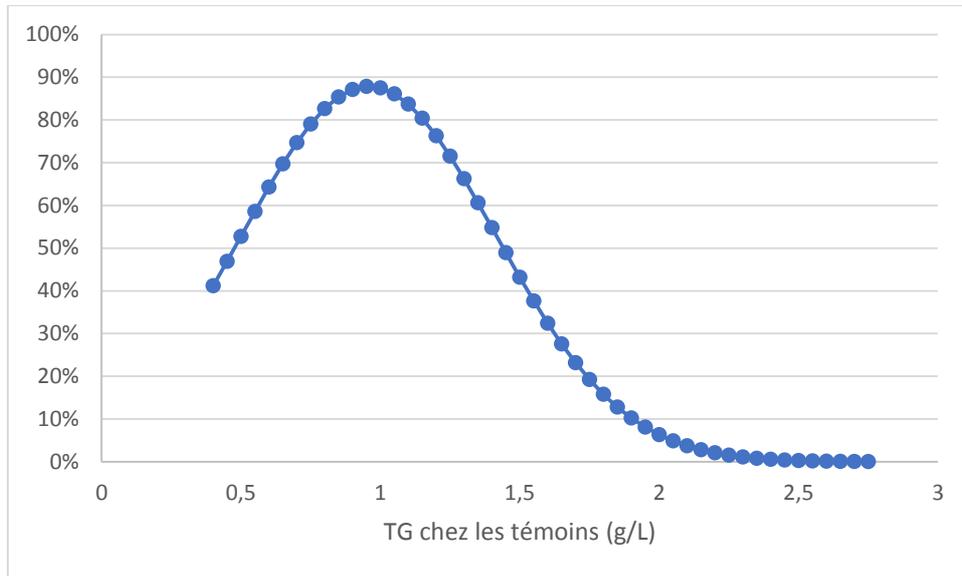


Figure 40: Distribution des triglycérides chez les témoins

Le taux de triglycérides moyen des témoins est de  $0,95 \pm 0,45$  g/L. Globalement le taux de triglycérides chez les cas varie entre 0,41 et 2,75 (Figure 40, 41).

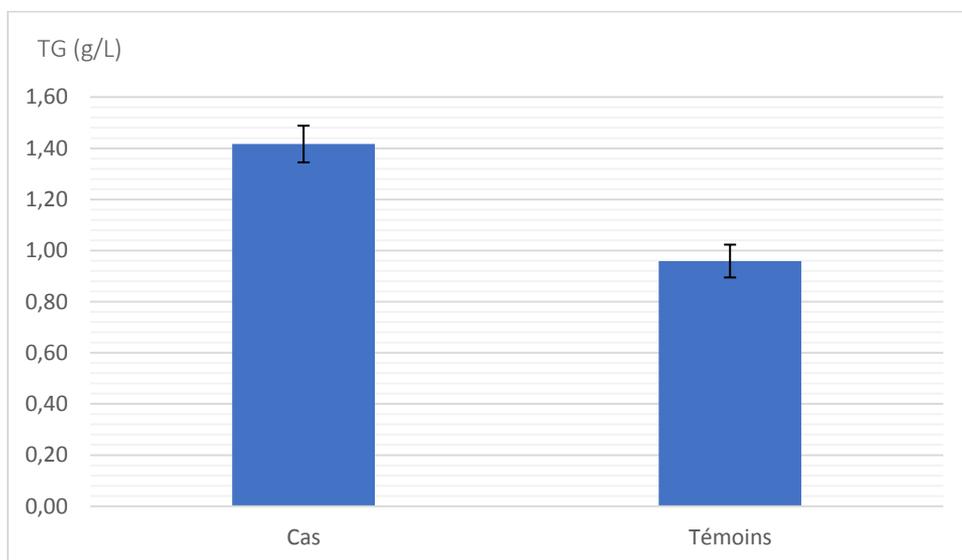


Figure 41: Moyenne des triglycérides chez les cas et les témoins

## 1.32 Cholestérol total

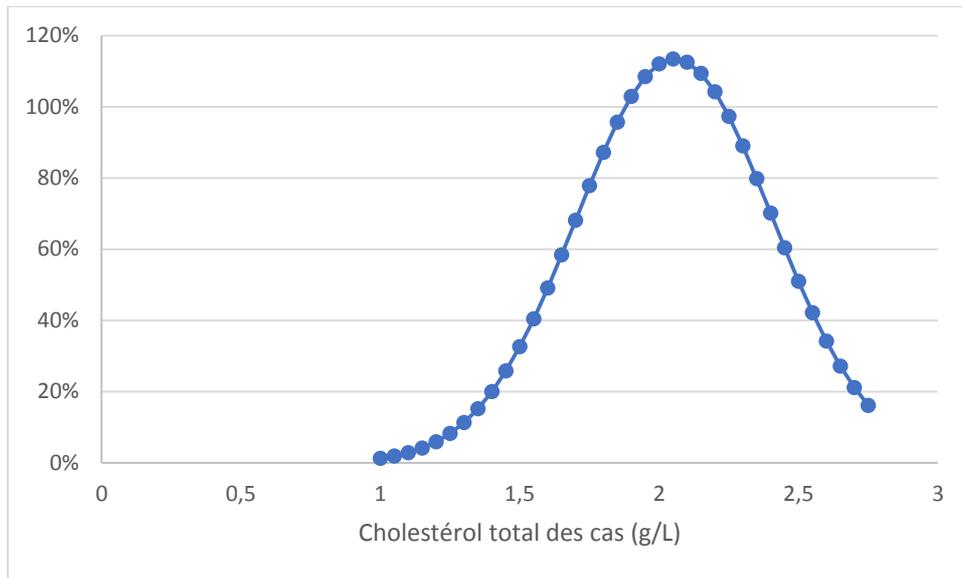


Figure 42: Distribution du cholestérol total chez les cas

Le taux de cholestérol total moyen des cas est de  $2,06 \pm 0,35$  g/L. Globalement le taux de cholestérol total chez les cas varie entre 1,01 et 2,75 (Figure 42, 44).

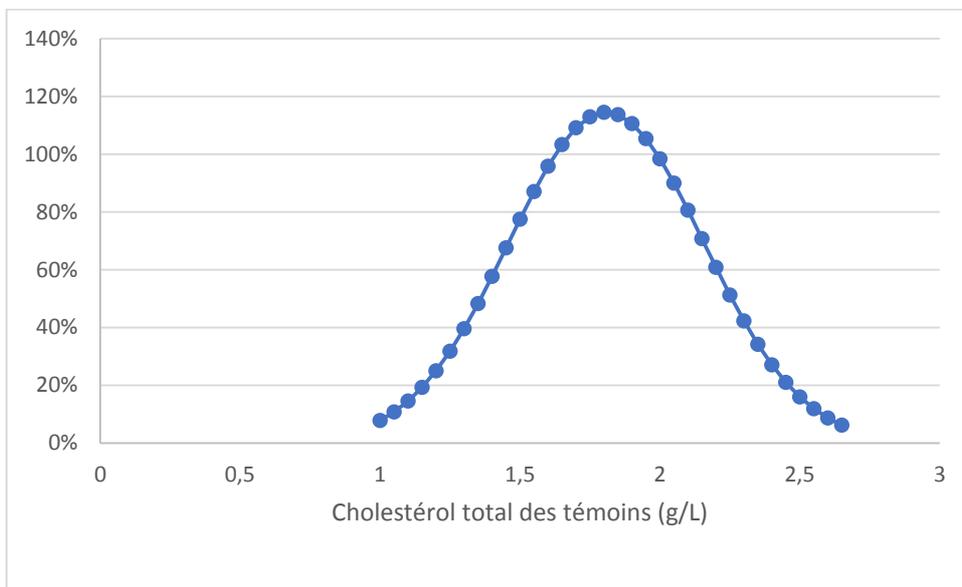


Figure 43: Distribution du cholestérol total chez les témoins

Le taux de cholestérol total moyen des témoins est de  $1,81 \pm 0,35$  g/L. Globalement le taux de cholestérol total chez les témoins varie entre 1,07 et 2,64 (Figure 43, 44).

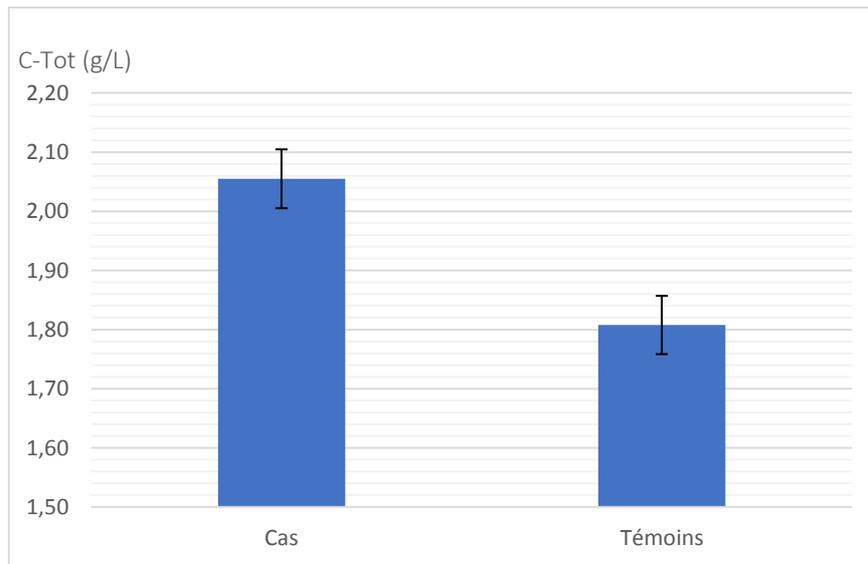


Figure 44: Moyenne du cholestérol total chez les cas et les témoins

### 1.33 HDL

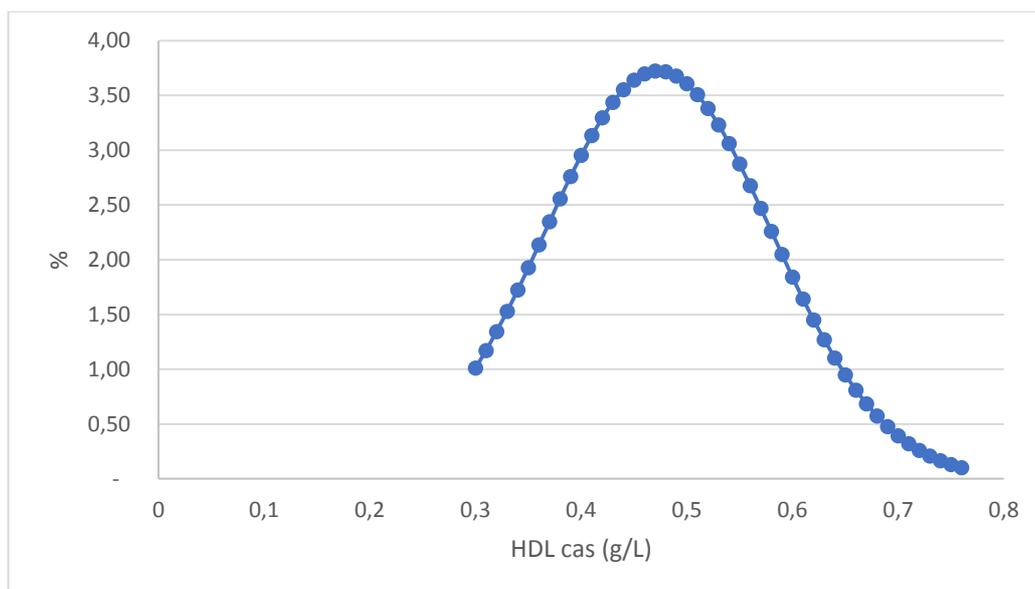


Figure 45: Distribution de l'HDL chez les cas

Le taux de l'HDL moyen des cas est de  $0,47 \pm 0,11$  g/L. Globalement le taux de l'HDL chez les cas varie entre 0,30 et 0,75 (Figure 45, 47).

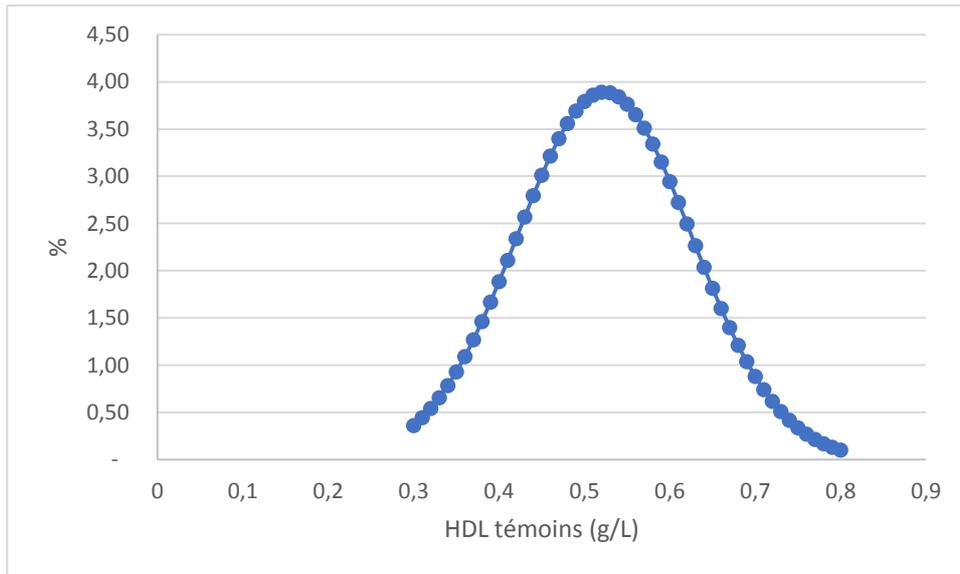


Figure 46: Distribution de l'HDL chez les témoins

Le taux de l'HDL moyen des témoins est de  $0,52 \pm 0,10$  g/L. Globalement le taux de l'HDL chez les témoins varie entre 0,33 et 0,8 (Figure 46, 47).

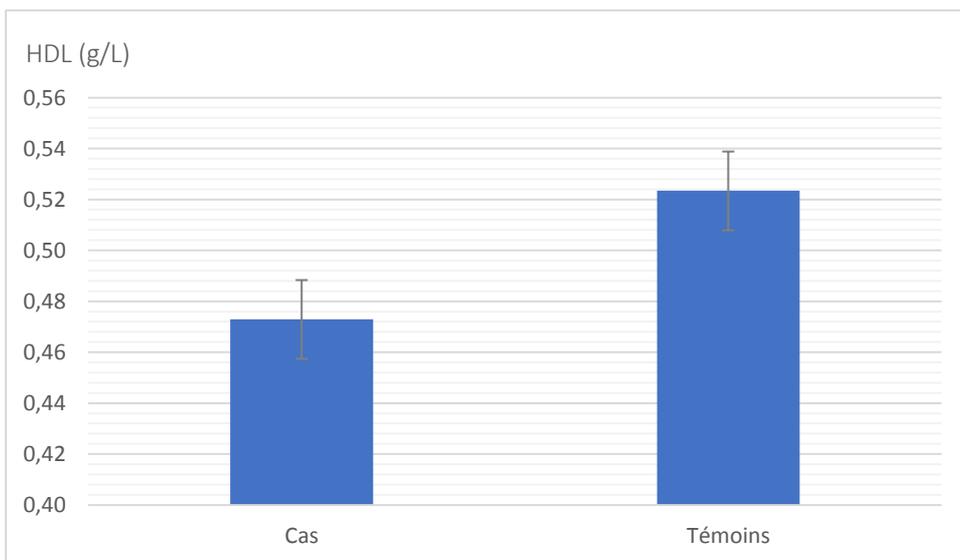


Figure 47: Moyenne de l'HDL chez les cas et les témoins

## 1.34 LDL

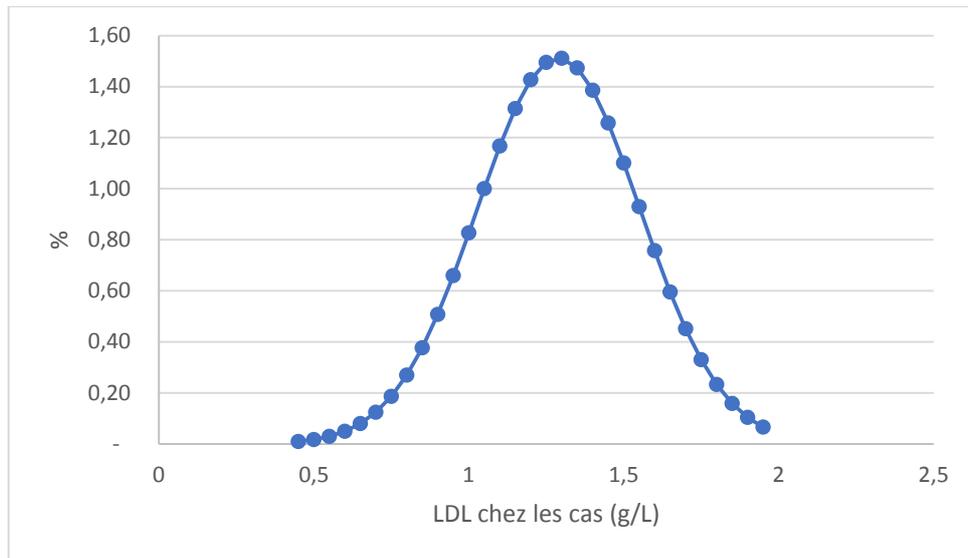


Figure 48: Distribution du LDL chez les cas

Le taux du LDL moyen des cas est de  $1,29 \pm 0,26$  g/L. Globalement le taux du LDL chez les cas varie entre 0,47 et 0,92 (Figure 48, 50).

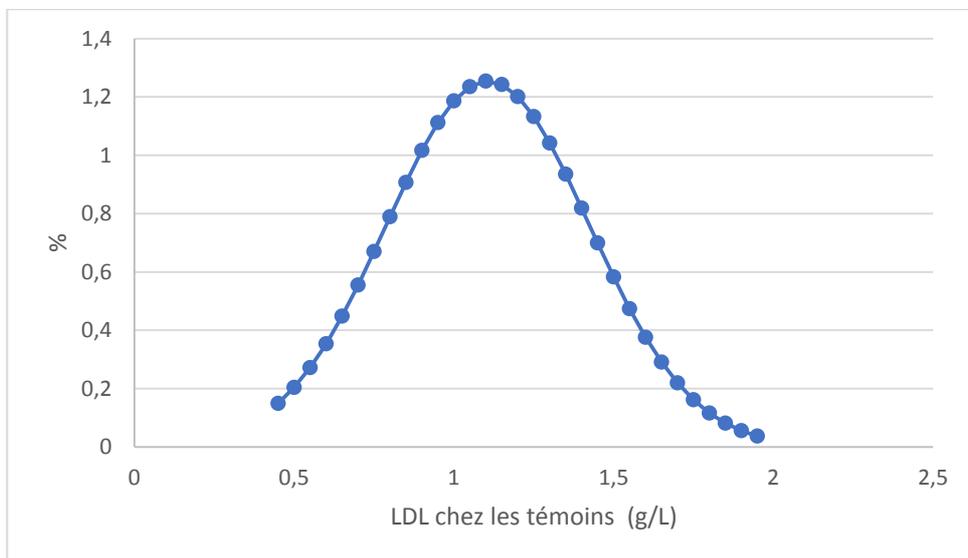


Figure 49: Distribution du LDL chez les témoins

Le taux du LDL moyen des témoins est de  $1,11 \pm 0,32$  g/L. Globalement le taux du LDL chez les témoins varie entre 0,51 et 1,87 (Figure 49, 50).

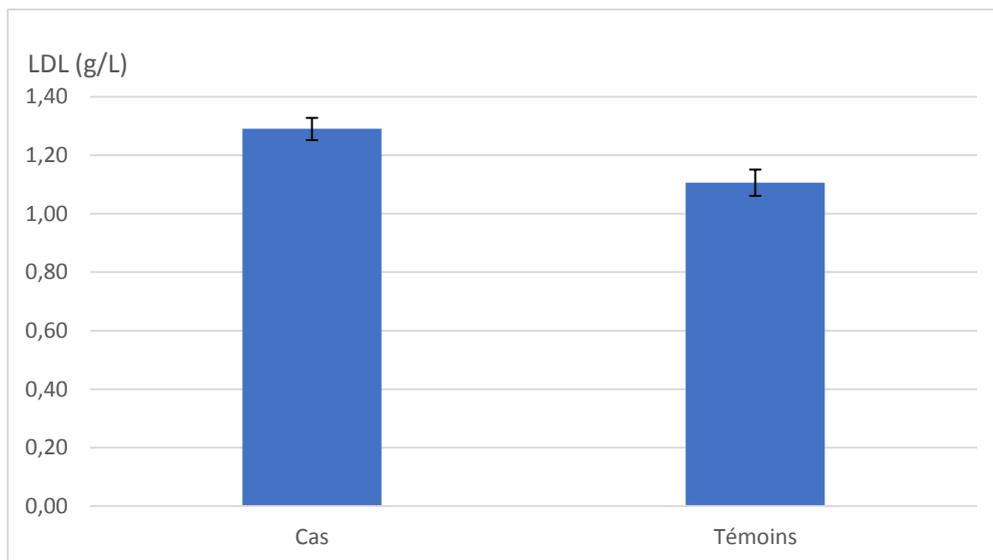


Figure 50: Moyenne du LDL chez les cas et les témoins

### 1.35 Glycémie à jeun

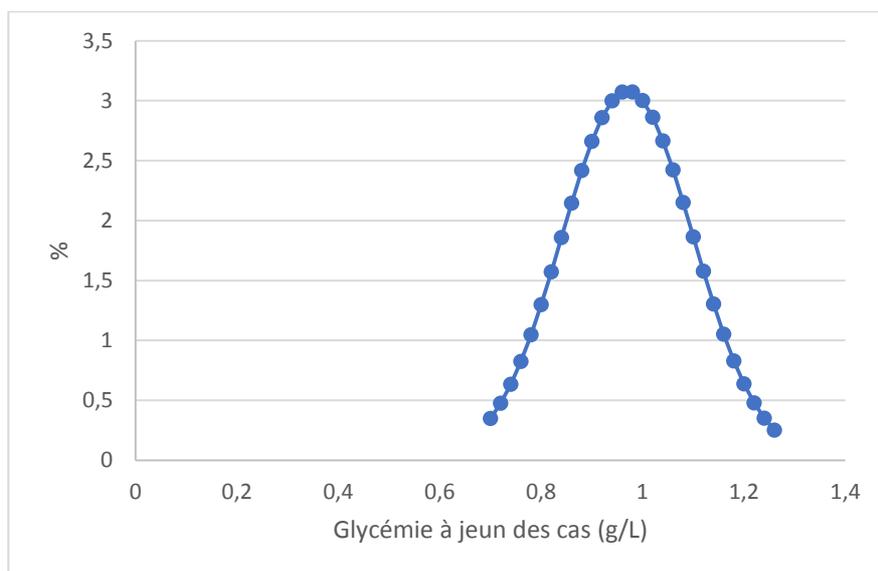


Figure 51: Distribution de la glycémie à jeun chez les cas

La glycémie à jeun moyenne des cas est de  $0,97 \pm 0,13$  g/L. Globalement la glycémie à jeun chez les cas varie entre 0,72 et 1,25 (Figure 51, 53).

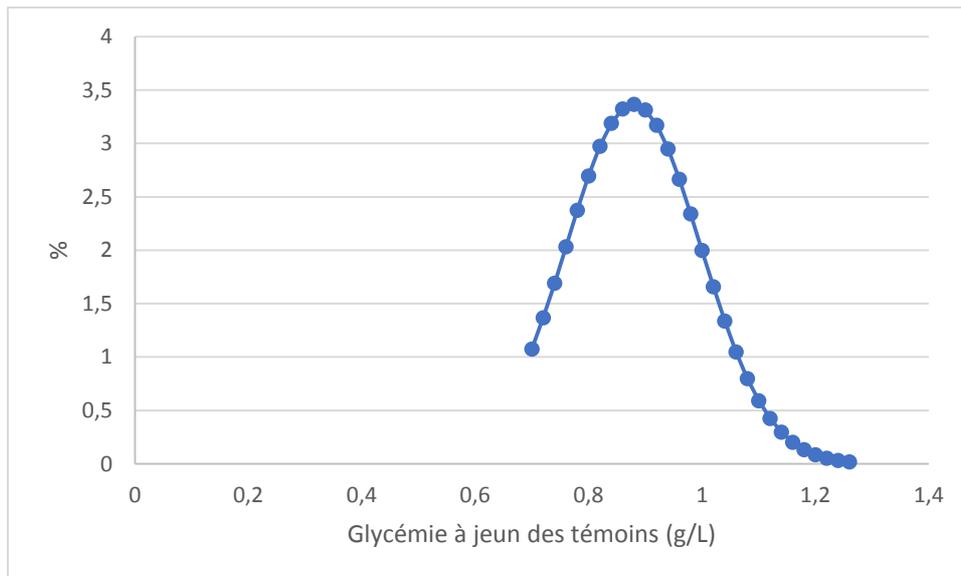


Figure 52: Distribution de la glycémie à jeun chez les témoins

La glycémie à jeun moyenne des témoins est de  $0,88 \pm 0,12$  g/L. Globalement la glycémie à jeun chez les témoins varie entre 0,7 et 1,24 (Figure 52, 53).

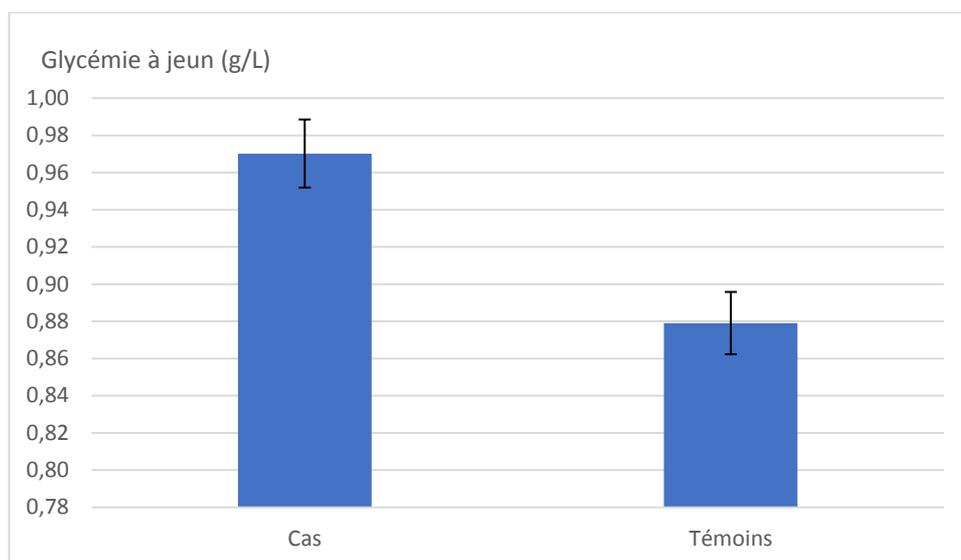


Figure 53: Moyenne de la glycémie à jeun chez les cas et les témoins

## Génotypes de la population

Tableau 7: Distribution génotypique des polymorphismes et comparaison statistique entre les sujets cas et témoins

SNP	Model	Témoins	Cas	OR (95% IC)	P value
g.2453G>A	Co-dominant				
	GG	25 (50%)	31 (62%)		
	AG	3 (6%)	1 (2%)	0.2744 [0.005 ; 3.6591]	0.330
	AA	22 (44%)	18 (36%)	0.6627 [0.2693 ; 1.6116]	0.317
	Dominant				
	GG	25 (50%)	31 (62%)		
	AA+AG	25 (50%)	19 (38%)	0.616 [0.256 ; 1.4614]	0.227
	Récessif				
	AG+GG	28 (56%)	32 (64%)		
AA	22 (44%)	18 (36%)	0.718 [0.297 ; 1.7229]	0.414	

\* : p value statistiquement significative

Dans le modèle codominant (valeurs non significatives)

- 50% des témoins et 62% des cas sont homozygotes pour l'allèle de référence G.
- 44% des témoins et 36% des cas sont homozygotes pour l'allèle polymorphe A.
- Alors que 6 % des témoins et 2% des cas sont hétérozygotes.

Dans le modèle dominant (valeurs non significatives)

- 50% des témoins et 62% des cas sont homozygotes pour l'allèle de référence G.
- 50% des témoins et 38% des cas sont homozygotes pour l'allèle polymorphe A ou hétérozygotes.

Dans le modèle récessif (valeurs non significatives)

- 56% des témoins et 64% des cas sont homozygotes pour l'allèle de référence G ou hétérozygotes.
- 44% des témoins et 36% des cas sont homozygotes pour l'allèle polymorphe A.

⇒ Aucune association significative n'a été observé dans les trois modèles (codominant, dominant et récessif)

*Tableau 8: Comparaison des fréquences alléliques entre les cas et les témoins*

Fréquence allélique	Cas	Témoins
G	63%	53%
A	37%	47%

\* : p value statistiquement significative

La fréquence allélique de l'allèle G est de 0,63 chez les cas et 0,53 chez les témoins (Tableau8).

La fréquence allélique de l'allèle A est de 0,37 chez les cas et 0,47 chez les témoins (Tableau8).

⇒ Différence non significative des fréquences alléliques entre les cas et les témoins (P value=1)

Tableau 9: Association entre les paramètres cliniques/biochimique, et les génotypes

	g.2453G>A		P value
	GG	AG+AA	
Cas (n)	31	19	
Témoins (n)	25	25	
Taille (m)	1.62±0.09	1.62±0.08	0.69
Poids (kg)	78.83±17.56	73.43±17.72	0.11
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30.09±7.01	27.88±7.03	0.11
TT (cm)	96±16.18	91.68±16.24	0.17
TH (cm)	111.05±16.42	106.86±16.49	0.18
TT/TH	0.86±0.08	0.85±0.08	0.74
TG (g/L)	1.93 ±0.53	1.164±0.53	2.57
C-total (g/L)	1.93±0.36	1.93±0.37	0.96
HDL (g/L)	0.50±0,10	0.50±0.10	0.89
LDL (g/L)	1.20±0.30	1.19±0.30	0.92
Glycémie à jeun (g/L)	0.94±0.13	0.90±0.13	0.13

IMC : Indice de masse corporelle, TT: Tour de taille, TH: Tour de hanches, TG: Triglycérides, C-total : Cholesterol total, HDL: High-Density Lipoprotéine Cholesterol, LDL: Low-density Lipoprotéin Cholesterol.

\* : p value statistiquement significative

Nous avons comparé les traits biochimiques et cliniques entre les génotypes pour tous les patients et témoins combinés. Aucune association significative n'a été observée entre le polymorphisme g.2453G>A et les traits biochimiques/cliniques (tableau 9).

---

*Chapitre III : Discussion*

---

L'obésité est présente comme une épidémie mondiale et représente un problème de santé publique majeur chez les adultes et les enfants. L'obésité est une maladie multifactorielle influencée par les effets combinés des gènes et de l'environnement ainsi que leurs interactions. Il est clair que l'obésité est caractérisée par des niveaux élevés de leptine. De nombreux mécanismes peuvent contribuer au changement du niveau de leptine. Chez l'homme, les taux circulants de *LEP* sont corrélés à l'obésité et des taux élevés de leptine sont fortement associés à une croissance plus élevée de la masse grasse et à des difficultés de perte de poids.

Plusieurs polymorphismes sont associés à l'obésité. Les polymorphismes des gènes *LEP* (g.2453G>A), *ADIPOQ* (4522C<T and 276G<T), et *RETN* (420C<G) étaient associés aux paramètres d'obésité dans la population tunisienne selon (Nesrine Zayani, 2016). D'autres résultats selon (Rubiya Dar, 2019) suggèrent l'association des variations du gène du promoteur de la leptine, c'est-à-dire rs72563764 C>T et rs7799039 G>A avec le diabète et l'obésité. Le génotype *LEPR* rs1137101 était également associé à des risques accrus d'obésité selon (Touraj Mahmoudi, 2016)

D'autres résultats suggèrent que le polymorphisme du gène *LEP* (g.2453G>A) ne peut pas être considéré comme un facteur de risque génétique d'obésité dans la population chypriote turque (Eda Becer, 2016), dans la population brésilienne (Maysa Araujo Ferreira-Julio, 2015), et dans la population roumaine (Alina Constantin, 2009). Une autre étude a démontré que les SNP (*GHRL*-rs26802, *GHSR*-rs572169, *LEP*-rs7799039, *LEPR*-rs1137101, *FTO*-rs9939609) n'étaient pas étroitement associés à l'obésité morbide, suggérant qu'ils ne sont pas les principaux contributeurs à l'obésité (B.C.O. Luperini, 2015). Il y a également des résultats qui indiquent que le *LEPR* Q223R ne peut pas être considéré comme un facteur de risque génétique d'obésité dans un échantillon de la population roumaine (Alina Constantin, 2009).

Une étude réalisée à Hammam Sousse Sahloul en Tunisie avec un échantillon (n=35000) a trouvé une association entre le polymorphisme *LEP* (g.2453G>A (rs7799039)) et l'obésité. Contrairement à notre étude (n=100) qui n'a pas prouvé d'association significative entre le polymorphisme (g.2453G>A) et l'obésité.

Nous avons trouvé une différence significative au niveau des caractéristiques cliniques et les paramètres biochimiques : taille, poids, IMC, TT, TH, C-Total, glycémie à jeun (P=<0.001), âge (P=0.0127), TT/TH (P=0.001), HDL (P=0.01), LDL (P=0.002), entre les cas (n=50, IMC

$\geq 30(Kg/m^2)$ ) et les témoins ( $n=50$ , ( $IMC \leq 25(Kg/m^2)$ )), sauf dans le cas du taux des triglycérides qui n'était pas significativement différent entre les cas et les témoins. ( $P=1$ ).

Notre étude ne prouve aucune différence significative des distributions génotypiques du polymorphisme entre les deux groupes, que ça soit dans le modèle co-dominant ( $P=0,3$ ), dominant ( $P=0.227$ ) ou récessif ( $P=0.414$ ). Dans une autre étude réalisée par (Eda Becer, 2016) chez les Chypriotes turcs, aucune différence significative dans les fréquences de génotype du polymorphisme n'a été détectée entre les sujets femmes obèses et non obèses ( $P=0,85$ ) et également chez sujets masculins obèses et non obèses ( $P=0,18$ ). Alors que l'étude réalisée par (Nesrine Zayani, 2016) chez la population tunisienne à Hammam Sousse Sahloul, a détectée une différence significative dans les fréquences de génotype du polymorphisme ( $P=0,01$ ).

Les fréquences alléliques de notre échantillon sont respectivement (G :63%, A :37%) et (G : 53%, A : 47%) pour les cas et les témoins. On peut souligner que les fréquences alléliques de notre échantillon sont semblables à celles des populations du monde (G : 60%, A : 40%) et à celle de la population Européenne (G : 56%, A : 44 %).

Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre les génotypes (GG, AG, AA) et les paramètres cliniques ou biochimiques de l'échantillon, cas et témoins combinés. (Alina Constantin, 2009) n'a trouvé non plus d'association entre les deux paramètres chez des sujets roumains. Alors que dans l'étude réalisée par (Nesrine Zayani, 2016) en Tunisie qui prouve l'association entre le polymorphisme *LEP* (g.2453G>A (rs7799039)) et l'obésité, a trouvé spécialement l'association entre le polymorphisme et l'IMC, le tour de taille et le tour de hanches.

En résumé, nos résultats n'ont pas pu démontrer que la fréquence du polymorphisme *LEP* (-2548G > A, rs7799039), est différente entre les cas ( $n=50$ ,  $IMC \geq 30(Kg/m^2)$ ) et les témoins ( $n=50$ , ( $IMC \leq 25(Kg/m^2)$ )). Ils n'ont également pas pu démontrer une association ni entre le polymorphisme et l'obésité ni entre polymorphisme (g.2453G>A) et les traits biochimiques/cliniques. Contrairement à d'autres études qui ont pu démontrer ces associations, et ceci peut être justifié par la taille de notre échantillon qui est clairement inférieure à celle des autres études, ou de l'origine ethnique des autres échantillons.

Cependant, nous pensons que les résultats de notre étude soulignent la nécessité d'études prospectives plus larges examinant le rôle des variations génétiques, notamment celle du polymorphisme (g.2453G>A) et sa relation avec l'obésité.

## *Conclusion*

---

En conclusion, Cette étude n'a pas confirmé d'association entre l'obésité et le polymorphisme LEP (g.2453G>A). Afin de résoudre cette contradiction, des recherches supplémentaires sont nécessaires avec un échantillon plus important qui inclura tous les polymorphismes possibles qui pourraient affecter l'IMC, et les autres paramètres cliniques et biochimique.

## *Annexes*

---

### *Annexe 1: Fiche de consentement éclairée*

#### FICHE DE CONSENTEMENT ECLAIRÉ

Je soussigné (e) : .....

Autorise le Dr : .....

et son équipe à prélever du sang dans le cadre de ma maladie et à effectuer des analyses de génétique dans le but d'identifier la cause génétique de ma maladie ou de la maladie de ma famille.

Signature

## Bibliographie

---

- A Hinney, I Becker, O Heibült, K Nottebom, A Schmidt, A Ziegler, . . . J Hebebrand. (1998). *Systematic mutation screening of the pro-opiomelanocortin gene: identification of several genetic variants including three different insertions, one nonsense and two missense point mutations in probands of different weight extremes*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9768693/>
- A Marti , M S Corbalán, L Forga, J A Martinez, A Hinney, & J Hebebrand. (2003). *A novel nonsense mutation in the melanocortin-4 receptor associated with obesity in a Spanish population*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629567/>
- A.Banks, W., J.Kastin, A., Huang, W., B.Jaspan, J., & Lawrence, M. (1996). *Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin*. Retrieved from Nature: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0196978196000253>
- A.M.WREN, L.J.SEAL, M.A.COHEN, A.E.BRYNES, G.S.FROST, K.G.MURPHY, . . . S.R.BLOOM. (2001). *Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake In Humans*.
- Ahima, R. S., & Flier, J. S. (2000). *Leptin*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10845097/>
- Alina Constantin, a. (2009). *Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects*.
- An, J. J., Kinney, C. E., Tan, J.-W., Liao, G.-Y., Kremer, E. J., & Xu, B. (2020). *TrkB-expressing paraventricular hypothalamic neurons suppress appetite through multiple neurocircuits*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265438/>
- Anke Hinney , Anne Hoch, Frank Geller, Helmut Sch, Johannes Hebebrand, Wolfgang Siegfried, . . . Helmut Reemschmidt. (2002). *Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12050239/>
- B.C.O. Luperini, a. (2015). *Gene polymorphisms and increased DNA damage in morbidly obese women*.
- Bagriacik, N. O. (2009). *Obesity profile in Turkey. International Journal of Diabetes and Metabolism*.
- Bains, V., Kaur, H., & Badaruddoza, B. (2020). *Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population* . Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512158/>
- Barbara, M., Diane, W., Paul, M., Ehud, U., & Michae, W. (2001). *Developmental regulation of leptin gene expression in rat brain and pituitary*. Retrieved from Sciencee direct: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720701006268>

- Basdevant, A. (2006). *L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie*. Retrieved from Science directe:  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1631069106000801?token=0A240BC61694CF67CF736D4EAB3794BD3FF6155BE61570E18238D7D587F89BAF481A315C159D2ADBFF461210692D139E>
- BDNF gene*. (n.d.). Retrieved from <https://medlineplus.gov/genetics/gene/bdnf/>
- Benzinou, M., Creemers, J. W., Choquet, H., & al. (2008). *Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity*. Retrieved from PubMed:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18604207/>
- Biomnis. (2012). *ATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES*. Retrieved from file:///Users/mac/Desktop/LEPTINE.pdf
- Bjorbaek, C., Elmquist, J. K., Frantz, J. D., Shoelson, S. E., & Flier, J. S. (1998). *Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance*. Retrieved from PubMed:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9660946/>
- Blanca M. Herrera, & Cecilia M. Lindgre. (2010). *Springer Link*. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-010-0153-z>
- Caro, J. F. (1996). *Leptin: The tale of an obesity gene*. *Diabetes*.
- Cedric Govaerts, Supriya Srinivasan, Astrid Shap, Sumei Zhang, Franck Picard, Karine Clement, . . . Christian Vaisse. (2005). *Obesity-associated mutations in the melanocortin 4 receptor provide novel insights into its function*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16083993/>
- Chang, Y.-C., Chiu, Y.-F., Shih, K.-C., Lin, M.-W., Sheu, W. H.-H., Donlon, T., . . . Chuang, L.-M. (2010). *Common PCSK1 haplotypes are associated with obesity in the Chinese population*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19875984/>
- Cheng, Y., Duan, C., & Zhang, C. (2020). *New perspective on SH2B1: An accelerator of cancer progression*. Retrieved from Sciencee directes:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219352734?via%3Dihub>
- Considine, R. V. (2005). *Human leptin: An adipocyte hormone with weight-regulatory and endocrine functions*. Retrieved from Seminars in Vascular Medicine.
- Cummings, D. E. (2003). *Genetics and pathophysiology of human obesity*. Retrieved from Annual Review of Medicine.
- Duquesnoy, M., Mosbah, H., Clément, K., Dubern, B., & Poitou, C. (2020). *Récepteur MC4R : actualités de la recherche dans l'obésité et potentiels développements thérapeutiques*. Retrieved from EM Consulte: <https://www.em-consulte.com/article/1405715/figures/recepteur-mc4r%C2%A0-actualites-de-la-recherche-dans-l->
- Eda Becer, a. (2016). *Association between leptin G-2548A gene polymorphism, plasma leptin levels and lipid profiles in Turkish Cypriot obese subjects*.
- Farooqi, I. S., Yeo, G. S., Keogh, J. M., Aminian, S., Jebb, A, S., . . . S, O. (2000). *Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10903343/>
- Farooqi, S. &. (2006). *Genetics of obesity in humans*. Retrieved from Endocrine Reviews.
- FAURE, B. (2007). Retrieved from [https://oatao.univ-toulouse.fr/1848/1/debouch\\_1848.pdf](https://oatao.univ-toulouse.fr/1848/1/debouch_1848.pdf)
- FILETTI, S. (2007). *Orphanet*. Retrieved from [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=71526](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=71526)

- Flores, A., S, L., J, L. K., Malaga, A. E., Vander, P. B., DeSantis, L. C., . . . Chandrashekar, G. (2019). *Crucial Role of the SH2B1 PH Domain for the Control of Energy Balance*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439647/>
- Fruhbeck, G. (2006). 12. *Fruhbeck, G. (2006). Intracellular signalling pathways activated by leptin*. Retrieved from Biochemical Journal.
- Fu, D., Wang, H., Zhang, Y., Chen, Y., Wei, H., Tan, Q., & Zhou, Y. (2019). *[Mutation analysis of a pedigree affected with brachydactyly type E2 and obesity]*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835359/>
- Gao, Q., Wolfgang, M. J., Neschen, S., Morino, K., Horvath, T. L., Shulman, G. I., & Fu, X.-Y. (2004). *Disruption of neural signal transducer and activator of transcription 3 causes obesity, diabetes, infertility, and thermal dysregulation*. Retrieved from PNAS: <https://www.pnas.org/content/101/13/4661.short>
- GeneCards. (2009). Retrieved from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SH2B1>
- GeneCards. (2013). Retrieved from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PTHLH>
- GeneCards. (2014). Retrieved from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PCSK1>
- GeneCards. (2014). Retrieved from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NTRK2>
- GeneCards. (2014). Retrieved from <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GHL#~:text=Ghrelin%20is%20the%20ligand%20for,Involved%20in%20growth%20regulation.>
- GERARD, S., MARYANN, K., JUDITH, F., & JEFFREY, A. (1990). *Increased Hypothalamic Content of Preproneuropeptide Y Messenger Ribonucleic Acid in Genetically Obese Zucker Rats and Its Regulation by Food Deprivation*. Retrieved from oxford: <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/127/2/730/2541599>
- GHRL ghrelin and obestatin prepropeptide [ Homo sapiens (human) ]*. (2021). Retrieved from PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51738>
- Giudice, E. M., Cirillo, G., Nigro, V., Santoro, N., D'Urso, L., Raimondo, P., . . . Perrone, L. (2002). *Low frequency of melanocortin-4 receptor (MC4R) mutations in a Mediterranean population with early-onset obesity*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12032748/>
- Goodarzi, M. O. (2017). *Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications*. Retrieved from [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(17\)30200-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(17)30200-0/fulltext)
- Gorska, E., Popko, K., Stelmaszczyk-Emmel, A., Ciepiela, O., Kucharska, A., & Wasik, M. (2010). *Leptin receptors*. Retrieved from PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360333/>
- Gray, J., Yeo, G., Hung, C., Keogh, J., Clayton, P., Banerjee, K., . . . Farooqi, I. S. (2007). *Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702999/>
- Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M., Cohen, S. L., Chait, B. T., Rabinowitz, D., . . . Friedman, J. M. (1995). *Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7624777/>

- Han, J. C., Liu, Q.-R., Jones, M., Levinn, R. L., Menzie, C. M., Jefferson-George, K. S., . . . R, O. M. (2008). *Brain-Derived Neurotrophic Factor and Obesity in the WAGR Syndrome*. Retrieved from PubMeed: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2553704/?\\_ga=2.209288913.233777811.1622907220-720732421.1622907220](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2553704/?_ga=2.209288913.233777811.1622907220-720732421.1622907220)
- Haslam D. W., J. W. (2005). *Obesity*.
- Hinney, A., Becker, I., Heibült, O., Nottebom, K., Schmidt, A., Ziegler, A., . . . Hebebrand, J. (1999). *Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10199800/>
- Holst, B., & Schwartz, T. W. (2006). *Ghrelin receptor mutations--too little height and too much hunger*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16511600/>
- Houseknecht, K. L. (1998). *Leptin and its receptors: Regulators of whole-body energy homeostasis*. Retrieved from Domestic Animal Endocrinology.
- Houseknecht, K. L. (1998). *The biology of leptin: A review*. *Journal of Animal Science*.
- humanis, m. (n.d.). *L'obésité : causes, traitements et prévention*. Retrieved from <https://www.malakoffhumanis.com/s-informer/sante/lobesite-causes-traitements-et-prevention/>
- Inserm. (2019). Retrieved from <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite#:~:text=Ses%20causes%20sont%20complexes.,progression%20e%20cette%20maladie%20chronique.>
- J, F., TS, T., S, J., D, E.-R., MR, E., FT, Y., . . . HF, L. (2001). *Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice*. Retrieved from [https://www.researchgate.net/publication/12158438\\_Fruebis\\_J\\_Tsao\\_TS\\_Javorschi\\_S\\_Ebbets-Reed\\_D\\_Erickson\\_MR\\_Yen\\_FT\\_Bihain\\_BE\\_Lodish\\_HFProteolytic\\_cleavage\\_product\\_of\\_30-kDa\\_adipocyte\\_complement-related\\_protein\\_increases\\_fatty\\_acid\\_oxidation\\_in\\_muscle\\_a](https://www.researchgate.net/publication/12158438_Fruebis_J_Tsao_TS_Javorschi_S_Ebbets-Reed_D_Erickson_MR_Yen_FT_Bihain_BE_Lodish_HFProteolytic_cleavage_product_of_30-kDa_adipocyte_complement-related_protein_increases_fatty_acid_oxidation_in_muscle_a)
- James E. Blevins, a. (2004). *Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brain stem nuclei controlling meal size*. Retrieved from <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.00604.2003>
- Jequier, E. (2002). *Leptin signaling, adiposity, and energy balance*. Retrieved from Annals of the New York Academy of Sciences.
- Jin, L., Burguera, B. G., Couce, M. E., Scheithauer, B. W., Lamsan, J., Eberhardt, N. L., . . . Lloyd, R. V. (1999). *Leptin and Leptin Receptor Expression in Normal and Neoplastic Human Pituitary: Evidence of a Regulatory Role for Leptin on Pituitary Cell Proliferation*. Retrieved from <https://academic.oup.com/jcem/article/84/8/2903/2864544?login=true>
- Jin, L., Zhang, S., Burguera, B. G., Couce, M. E., Osamura, R. Y., Kulig, E., & Lloyd, R. V. (2000). *Leptin and Leptin Receptor Expression in Rat and Mouse Pituitary Cells*. Retrieved from <https://academic.oup.com/endo/article/141/1/333/2988456?login=true>
- Jureus, & al. (2001). *Galanin-Like Peptide*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/galanin-like-peptide>
- K.Clément, & S.Vignes. (2009). *ScienceDirect*. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.03.363>

- KALRA, S. P., DUBE, M. G., PU, S., XU, B., HORVATH, T. L., & KALRA, P. S. (1999). *Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight*. Retrieved from [https://www.researchgate.net/profile/Shuye-Pu/publication/13242282\\_Interacting\\_Appetite-Regulating\\_Pathways\\_in\\_the\\_Hypothalamic\\_Regulation\\_of\\_Body\\_Weight\\_1/links/02e7e533041a897073000000/Interacting-Appetite-Regulating-Pathways-in-the-Hypothalamic-Regulat](https://www.researchgate.net/profile/Shuye-Pu/publication/13242282_Interacting_Appetite-Regulating_Pathways_in_the_Hypothalamic_Regulation_of_Body_Weight_1/links/02e7e533041a897073000000/Interacting-Appetite-Regulating-Pathways-in-the-Hypothalamic-Regulat)
- Karine Clément, Arnaud Basdevant, Bernard Guy-Gran, & Philippe Froguel. (1997). *Génétique et obésité*. Retrieved from John Libbey.
- Le Stunff, C. L. (2000). *A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls*. Retrieved from Diabetes.
- Liu, C.-T., Monda, K. L., Taylor, K. C., & al. (2013). *Genome-wide association of body fat distribution in African ancestry populations suggests new loci*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23966867/>
- M.Lechan, R., & Fekete, C. (2006). *The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612306530122>
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R., Lee, G., Zhang, Y., . . . Friedman, J. (1995). *Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects*. Retrieved from <https://www.nature.com/articles/nm1195-1155>
- Mammes, O. B. (2000). *Association of the C.-2548 G[A polymorphism in the 50 region of the LEP gene with overweight*. Retrieved from Annals of Human Genetics.
- Mantzoros, & Christos.S. (2006). *Role of Leptin in Reproduction*. Retrieved from Annals: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06228.x>
- Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G., & Hill, R. (2002). *Leptin: a review of its peripheral actions and interactions*. Retrieved from <https://www.nature.com/articles/0802142>
- Maures, T. J., Kurzer, J. H., & Carter-Su, C. (2007). *SH2B1 (SH2-B) and JAK2: a multifunctional adaptor protein and kinase made for each other*. Retrieved from [https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(06\)00244-X?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS104327600600244X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(06)00244-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS104327600600244X%3Fshowall%3Dtrue)
- Maysa Araujo Ferreira-Julio, a. (2015). *LEP -2548G>A Polymorphism of the Leptin Gene and Its Influence on the Lipid Profile in Obese Individuals*.
- Mazen, I., Khalda, A., Tantawy, S., Farooqi, S., & El Gammal, M. (2014). *A novel mutation in the leptin gene (W121X) in an Egyptian family*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27896126/>
- Medlineplus. (2020). *What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)?* Retrieved from <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/genomicresearch/snp/>
- Metrustry, S. J., Edwards, M. H., Medland, S. E., Holloway, J. W., Montgomery, G. W., Martin, N. G., . . . Valdes, A. M. (2014). *Variants close to NTRK2 gene are associated with birth weight in female twins*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24950379/>

- Muhammad Wasim, F. R. (2016). *Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313173/>
- Munzber, & Myers. (2005).
- Nesrine Zayani, a. (2016). *Association of ADIPOQ, leptin, LEPR, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study*.
- Ochoa, M. C., Azcona, C., Biebermann, H., Brumm, H., Razquin, C., Wermter, A.-K., . . . Pelach, R. (2007). *A novel mutation Thr162Arg of the melanocortin 4 receptor gene in a Spanish children and adolescent population*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17492953/>
- OMS. (2020). Retrieved from <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
- P P Moll, T. L. (1991). *The genetic and environmental sources of body mass index variability: the Muscatine Ponderosity Family Study*. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1746554/>
- Paracchini, V. P. (2005). *Genetics of leptin and obesity*. Retrieved from American Journal of Epidemiology.
- Pépin, L., Colin, E., Tessarech, M., Rouleau, S., Bouhours-Nouet, N., Bonneau, D., & Coutant, R. (2019). *A New Case of PCSK1 Pathogenic Variant With Congenital Proprotein Convertase 1/3 Deficiency and Literature Review*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30383237/>
- Philippe G Cammisotto , Christian Renaud, Diane G, Edgard Delvin, Emile Levy, & Moïse Bendayan. (2005). Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15995144/>
- Pickett, L., Yourshaw, M., Albornoz, V., & al. (2013). *Functional consequences of a novel variant of PCSK1*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23383060/>
- Pieter, S., Bruno, R.-M., Stephen, O., & M., C. J. (2016). *PCSK1 Mutations and Human Endocrinopathies: From Obesity to Gastrointestinal Disorders*. Retrieved from Endocrine reviews: <https://academic.oup.com/edrv/article/37/4/347/2567098>
- Ramos-Molina, B., Martin, M. G., & Lindberg, I. (2016). *PCSK1 Variants and Human Obesity*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27288825/>
- Rankinen, T. Z.-g. (2005). *The human obesity gene map*. Retrieved from The 2005 update. Obesity.
- Rettenbacher, E., Tarnow, P., Brumm, H., Prayer, D., Wermter, A.-K., Hebebrand, J., . . . Widhalm, K. (2007). *A novel non-synonymous mutation in the melanocortin-4 receptor gene (MC4R) in a 2-year-old Austrian girl with extreme obesity*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17286227/>
- Rodríguez-López, R., Pérez, J. M., Balsera, A. M., Rodríguez, G. G., Moreno, T. H., Cáceres, M. G., . . . Barro, F. (2013). *The modifier effect of the BDNF gene in the phenotype of the WAGRO syndrome*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23266638/>
- Rosales, Oulegzal, C., Deschamps, & Raffin-Sanson. (2013). *Hormones corticolipotropes et endorphines. EMC - Endocrinologie-Nutrition*. Retrieved from EM Select: <https://www.em-select.com/article/838627>
- Rubiya Dar, a. (2019). *Polymorphic Analysis of Leptin Promoter in Obese/diabetic Subjects in Kashmiri Population*.
- Sahin, D. S., Tumer, C., Demir, C., Celik, M. M., Celik, M., Ucar, E., & Gunesacar, R. (2013). *Association with Leptin Gene c.-2548 G>A Polymorphism, Serum Leptin Levels, and*

- Body Mass Index in Turkish Obese Patients*. Retrieved from Springer Link:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12013-012-9427-1>
- Saladin, R., Vos, P. D., Guerre-Millo, M., Leturque, A., Girard, J., Staels, B., & Auwerx, J. (1995). *Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration*. Retrieved from PubMed:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7566150/>
- Shah, B. P., Vong, L., Olson, D. P., Koda, S., Krashes, M. J., Ye, C., . . . Lowell, a. B. (2014). *MC4R-expressing glutamatergic neurons in the paraventricular hypothalamus regulate feeding and are synaptically connected to the parabrachial nucleus*. Retrieved from <https://www.pnas.org/content/111/36/13193.long>
- Sinha, M. K., Ohannesian, J. P., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Magosin, S., . . . Caro, J. F. (1996). *Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects*. Retrieved from PubMed:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636448/>
- Smallwood, S. (2007). *La leptine : rôle physiologique dans la fonction somatotrope, transduction du signal et mécanismes d'internalisation*. Retrieved from HAL:  
<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00143545/document>
- Tang Christensen, M., Larsen, P. J., Thulesen, J., Romer, J., & Vrang, N. (2000). *The proglucagon-derived peptide, glucagon-like peptide-2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake*. Retrieved from  
[https://www.nature.com/articles/nm0700\\_802](https://www.nature.com/articles/nm0700_802)
- TOUNIAN, A., LAFERRERE, B., & GUY-GRAND, B. (2008). *La ghréline : seule hormone orexigène connue*. Retrieved from EM consulte: <https://www.em-consulte.com/article/79122/la-ghreline%C2%A0-seule-hormone-orexigene-con nue>
- Touraj Mahmoudi, a. (2016). *Genetic Variations in Leptin and Leptin Receptor and Susceptibility to Colorectal Cancer and Obesity*.
- Wang, & al. (2000). *Effect of CART in the hypothalamic paraventricular nucleus on feeding and uncoupling protein gene expression*. Retrieved from  
[https://journals.lww.com/neuroreport/Abstract/2000/09280/Effect\\_of\\_CART\\_in\\_the\\_hypothalamic\\_paraventricular.40.aspx](https://journals.lww.com/neuroreport/Abstract/2000/09280/Effect_of_CART_in_the_hypothalamic_paraventricular.40.aspx)
- Wen, W., Cho, Y.-S., Zheng, W., & al. (2012). *Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians* . Retrieved from PubMed:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22344219/>
- Williams, M. J. (2012). *What model organism and interactomics can reveal about the genetics of human obesity*. Retrieved from Cellular and Molecular Life Sciences, :  
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-012-1022-5>
- Woods, S. C., Lotter, E. C., McKay, L. D., & Jr, D. P. (1979). *Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons*. Retrieved from nature: <https://www.nature.com/articles/282503a0>
- XJ, C., & al. (1999). *Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding*. Retrieved from  
<https://diabetes.diabetesjournals.org/content/48/11/2132.short>
- Y, T., & al. (2001). *Distribution of Galanin-Like Peptide in the Rat Brain*. Retrieved from <https://academic.oup.com/endo/article/142/4/1626/2989021?login=true>
- Yadav, A., A.Kataria, M., Saini, V., & Yadav, A. (2014). *Role of leptin and adiponectin in insulin resistance*. Retrieved from ScienceDirect:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898112005773?via%3DiHub>

- Yasuda, & al. (2004). *Integrative Annotation of 21,037 Human Genes Validated by Full-Length cDNA Clones*. Retrieved from <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0020162>
- Zerrour, L. (2019). *Etude : 20% des Marocains sont obèses et 53% en surpoids*. Retrieved from Aujourd'hui.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Retrieved from PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7984236/>