



Comment peut-on expliquer l'épidémie d'obésité?

Jean-Paul Thissen

1. Chef de clinique, Service d'Endocrinologie et Nutrition, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles

2. Professeur Ordinaire, Institut de Recherches Expérimentales et Cliniques, Pôle d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Faculté de Médecine, Secteur des Sciences de la Santé, UCLouvain



L'obésité est une maladie complexe et multifactorielle (1). Elle résulte d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Ceux-ci conduisent à un déséquilibre chronique entre les apports et les dépenses d'énergie, dont l'excédent s'accumule sous forme de triglycérides principalement dans le tissu adipeux (2). L'obésité résulte donc d'une altération de l'homéostasie énergétique. La prévalence de l'obésité dans le monde a doublé au cours des 40 dernières années (3). Les projections estiment que 20% de la population mondiale, soit un milliard d'individus, sera en obésité en 2025. Aucune population du globe ou tranche d'âge n'est épargnée. Cette épidémie génère de nombreuses comorbidités susceptibles de raccourcir l'espérance de vie. Elle cause parallèlement une réduction de la productivité tout en augmentant le coût des soins de santé. Cette synthèse vise à répondre à deux questions: d'une part, quelles sont les causes de cette épidémie? Et d'autre part, pourquoi seuls certains individus en sont affectés?



Causes de l'épidémie d'obésité

Il est peu probable que la génétique classique explique l'augmentation de la prévalence de l'obésité au cours des dernières décennies. En effet, nos gènes ne se sont pas modifiés sur une si courte période de temps. Par contre, de nombreuses études pointent les changements de notre environnement comme les principaux moteurs de cette épidémie (4). En effet, la dépense énergétique liée à l'activité physique induite par l'exercice d'une profession, par les déplacements et par les loisirs a diminué. Ces changements résultent de l'industrialisation de nos sociétés, du développement des transports motorisés et de l'urbanisation croissante de l'habitat (5, 6). Parallèlement, l'apport calorique a augmenté suite aux nombreux changements de notre alimentation, l'ensemble créant un environnement obésogène (7, 8). La généralisation des aliments ultra-transformés, des boissons sucrées et des *fast foods* a contribué au développement d'une alimentation à haute palatabilité et à haute densité énergétique (kilocalories/100g d'aliment). L'augmentation de la taille des portions (9) et l'accès permanent à une large gamme d'aliments variés ont encore accentué cette tendance.

Dans ce contexte, les mécanismes homéostatiques qui assurent la stabilité du poids corporel sont mis en échec. Le circuit leptine-mélanocortine situé dans le noyau arqué de l'hypothalamus est chargé de maintenir le poids corporel relativement stable au fil du temps (10) (Figure 1). Il adapte la prise alimentaire et la dépense énergétique en fonction notamment des réserves d'énergie accumulées dans le tissu adipeux. La mise à disposition d'une alimentation à haute palatabilité met cette régulation en péril. Elle induit une faim hédonique dictée par le circuit de la récompense situé dans le système limbique. Celle-ci va jusqu'à supplanter la faim homéostatique contrôlée par le circuit leptine-mélanocortine de l'hypothalamus et ainsi favoriser le déséquilibre énergétique qui conduit à la prise de poids (11) (Figure 2). Un déséquilibre énergétique modeste mais chronique est clairement susceptible d'expliquer la prise de poids observée au fil des ans chez la plupart des sujets en obésité.

La consommation de graisses en particulier joue un rôle important dans cet environnement obésogène. En effet, les graisses contribuent de façon majeure à la palatabilité des aliments grâce à l'onctuosité qu'elles procurent. Elles confèrent une haute densité calorique aux aliments qui en sont riches. Enfin, elles n'induisent pas leur propre oxydation, contrairement aux autres macronutriments (12). Une alimentation riche en graisses et pauvre en légumes, c'est-à-dire à haute densité énergétique, est associée à un apport calorique spontané plus important et donc à une prise de poids (13, 14). Les aliments ultra-transformés (pizza, biscuits, snacks, charcuteries...) réunissent toutes les caractéristiques pour favoriser leur surconsommation (15): leur contenu élevé en graisses, en sucres ajoutés et en sel, et pauvre en fibres, en protéines et en micronutriments leur confère une haute palatabilité et une haute densité énergétique. De plus, leur production à l'échelle industrielle permet

de les vendre à faible coût, ce qui renforce encore leur consommation, notamment par les classes socio-économiques défavorisées (16). La consommation de sucres ajoutés, en particulier les boissons sucrées, contribue probablement à l'épidémie d'obésité (17). En effet, celles-ci se caractérisent par une charge glycémique élevée, mais un faible pouvoir satiétogène. Leur consommation est stimulée par la soif et non par le déficit énergétique. Enfin, elles favorisent l'attrait, voire l'addiction, pour la saveur sucrée et tendent à se substituer à la consommation d'aliments nutritionnellement denses.

De nombreux facteurs peuvent indirectement altérer les mécanismes de régulation de notre comportement alimentaire (Figure 3). Comme celui-ci est régulé dans des zones du cerveau (hypothalamus, tronc cérébral, système limbique) qui échappent à notre conscience, ils sont difficilement reconnus par le sujet. Ainsi, au cours des dernières

Figure 1:

Circuit leptine-mélanocortine. La leptine produite par le tissu adipeux stimule la production de proopiomélanocortine (POMC). Le clivage de la POMC par l'enzyme proconvertase subtilisine/kexine 1 (PCSK1) libère la mélanocortine (α -MSH). La liaison de l' α -MSH au récepteur de type 4 de la mélanocortine (MC4R) inhibe la prise alimentaire et stimule la dépense énergétique. La leptine inhibe par contre la production de l'*agouti-related protein* (AgRP), un antagoniste du récepteur MC4R.

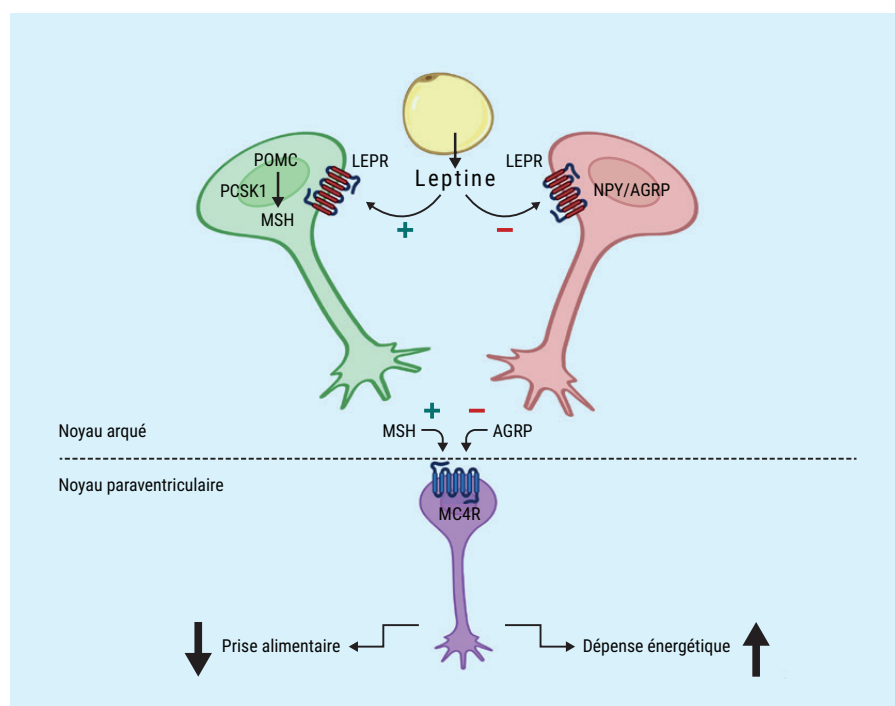
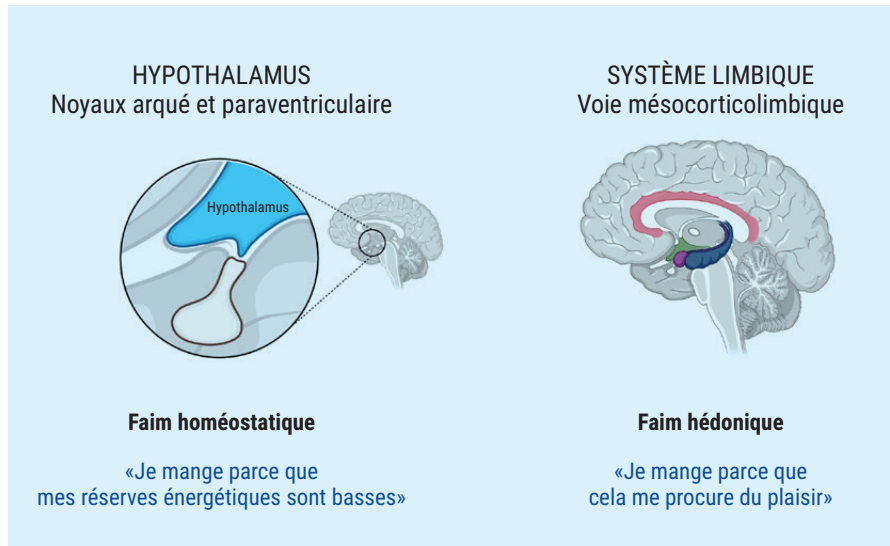


Figure 2:

Faim homéostatique vs hédonique. L'environnement obésogène permet à la faim hédonique de supplanter la faim homéostatique.



rine est associé à un risque accru d'obésité à l'âge adulte dans plusieurs études épidémiologiques [24]. Ce *thrifty phenotype* pourrait impliquer des mécanismes épigénétiques. Il en est de même de l'obésité de la mère en pré-grossesse ou du gain de poids important durant la grossesse, qui confèrent aussi un risque accru d'excès de poids à l'âge adulte. Ceci pourrait contribuer à une transmission transgénérationnelle de l'obésité. De façon plus générale, plusieurs caractéristiques de l'alimentation durant l'enfance influencent le risque d'obésité à l'âge adulte (absence d'allaitement maternel, gain de poids rapide entre 2 et 6 ans, rebond précoce d'adiposité) [25, 26]. Enfin, l'arrêt du tabac, la prise de certains médicaments, notamment psychotropes, ou encore la ménopause sont souvent associés à une prise de poids, mais ne jouent pas de rôle majeur dans l'épidémie actuelle d'obésité.

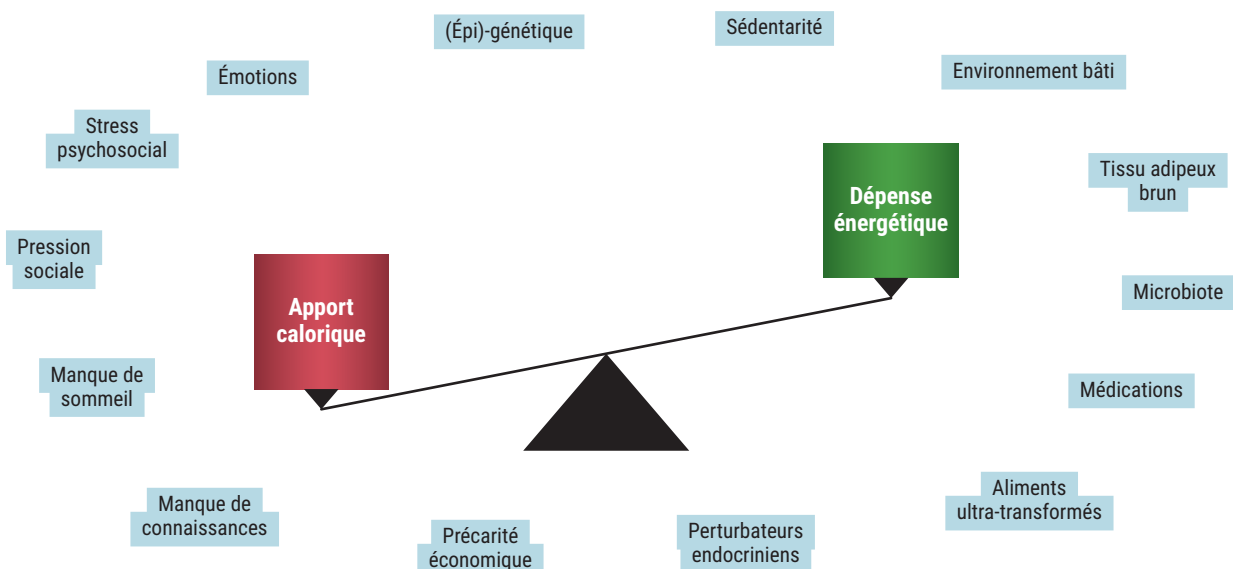
années, le rôle des traumatismes durant l'enfance, du stress psycho-social [18], du manque de sommeil [19] et des perturbations du rythme nyctéméral [20] dans la prise de poids a été mis en évidence. Le rôle d'autres facteurs, comme le microbiote intestinal [21], le tissu adipeux brun et certains perturba-

teurs endocriniens [22], a été démontré dans des modèles précliniques et est à l'étude dans l'espèce humaine. La possibilité d'une programmation intra-utérine de l'obésité a reçu une attention toute particulière [23]. En effet, un petit poids de naissance résultant d'une sous-nutrition durant la vie intra-uté-

Une fois l'obésité constituée, elle tend à se maintenir, car l'organisme défend le poids atteint (théorie du *set-point*). En effet, les sujets en obésité défendent leur poids avec la même intensité que les sujets de poids normal [27]. Cette défense du poids corporel est attribuée en partie à certaines réponses

Figure 3:

Facteurs influençant le déséquilibre énergétique.
De nombreux facteurs influencent directement ou indirectement la balance énergétique et sont susceptibles de favoriser la prise de poids.





hormonales, notamment une diminution de la leptine et une augmentation de la ghréline, responsables d'une stimulation de l'appétit et d'une réduction de la dépense énergétique, favorisant ainsi la reprise de poids. Il est particulièrement frustrant de noter que bien que la prise pondérale soit favorisée par l'exposition à une série de facteurs environnementaux, la simple suppression de l'exposition à ces facteurs n'est pas susceptible de corriger l'adiposité une fois celle-ci constituée. Au lieu de cela, le système d'homéostasie énergétique qui a été réinitialisé pour un poids élevé rend le tissu adipeux relativement résistant aux interventions hygiéno-diététiques (4). Les mécanismes responsables de la prise de poids sont donc probablement différents de ceux qui contribuent à son maintien.

Susceptibilité à l'obésité

Si la génétique ne permet pas d'expliquer l'épidémie d'obésité, elle explique en partie pourquoi certains individus deviennent obèses alors que d'autres semblent relativement protégés. Le rôle de la génétique dans le développement de l'obésité a été initialement démontré par des études réalisées chez des jumeaux et chez des enfants adoptés. L'hérédité du poids corporel a été estimée entre 40 et 70% (28).

La caractérisation du circuit leptine-mélanocortine a permis l'identification d'obésités monogéniques qui résultent directement de mutations des gènes codant des protéines impliquées dans ce circuit, notamment la leptine, son récepteur (LEPR), la proopiomélanocortine (POMC), la proconvertase subtilisine/kexine 1 (PCSK1) et le récepteur de type 4 (MC4R) de la mélanocortine (α -MSH) (29) (**Figure 1**). Les obésités monogéniques se caractérisent par un début très précoce (avant 18 mois) et une grande sévérité. Le risque est majoré en cas de consanguinité. Elles sont quasi toujours associées à une hyperphagie. Elles se développent quel que soit l'environnement. Hormis les mutations de MC4R, retrouvées chez 5% des obésités infantiles sévères, les mutations responsables d'obésité monogénique sont rarissimes. Leur identification revêt néanmoins un grand intérêt car un traitement étiologique

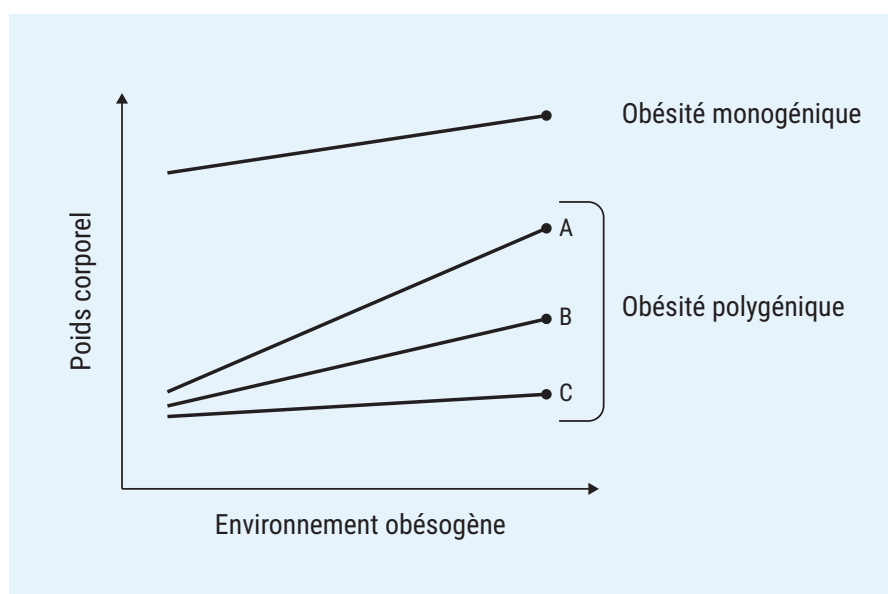
Figure 4:

Obésité monogénique vs polygénique.

A. Forte prédisposition génétique (score polygénique de risque élevé)

B. Prédisposition génétique modérée (score polygénique de risque moyen)

C. Prédisposition génétique faible (score polygénique de risque faible)



peut être proposé dans certains cas. Outre l'injection de leptine chez les très rares sujets qui en sont déficients, un traitement à base d'agoniste du MC4R (setmélanotide) a été récemment approuvé par la *Food and Drug Administration* pour le traitement des obésités monogéniques qui résultent d'une mutation du gène codant pour LEPR, POMC ou PCSK1 (30).

L'obésité commune n'est pas monogénique, mais polygénique (31) (**Figure 4**). Elle est associée non à une déficience en leptine mais à une résistance à l'action de cette hormone. Dans l'obésité polygénique, un vaste ensemble de variants génétiques confère une susceptibilité plus ou moins importante de développer une obésité. Cette susceptibilité à l'obésité va se manifester particulièrement si l'environnement est obésogène. L'obésité commune résulte donc d'une interaction entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement, notamment alimentaire (32). Le gène le plus étroitement associé au risque d'obésité est FTO (*fat mass and obesity associated gene*). Un polymorphisme dans le 1^{er} intron de ce gène (SNP rs9939609)

est retrouvé chez 16% des adultes homozygotes et confère un risque accru d'obésité ($\times 1,67$). Bien que ce variant soit associé à un risque accru de prise de poids, il ne s'agit que d'une susceptibilité. En effet, la pratique d'une activité physique régulière et une alimentation saine peuvent atténuer le risque d'obésité de 30 à 40%. À ce jour, les analyses par *Genome-Wide Association Studies* ont identifié plus de 1.000 loci associés à l'obésité, dont la majorité sont exprimés dans le cerveau. Sur la base de tous les variants génétiques connus, un score polygénique de risque d'obésité peut être calculé. Une différence de 8 à 13kg à l'âge adulte est observée entre les individus avec le score le plus élevé et ceux avec le score le plus bas (33). Ceux avec un score élevé présentent un risque d'obésité morbide multiplié par 4 comparé à ceux qui ont le score le plus faible. La valeur prédictive de ce score polygénique reste malgré tout très faible (31). L'origine de ces variants est à rechercher dans la pression exercée par l'environnement. Ces variants génétiques ont été probablement sélectionnés par l'évolution pour conférer une grande capacité à résister aux famines cycliques qui

ont accompagné toute l'histoire de l'espèce humaine [34]. Bien qu'utiles durant les périodes de disette, où ils confèrent un avantage certain à ceux qui les possèdent (*thrifty genotype*), ces variants génétiques favorisant le stockage d'énergie se révèlent délétères dans l'environnement obésogène qui est le nôtre. Des travaux récents suggèrent que les obésités monogéniques et polygéniques pourraient s'inscrire dans un continuum. Ainsi, les mutations de MC4R pourraient exercer un effet de type rhéostat [35], causant une dysfonction croissante du récepteur menant à une obésité polygénique dans la forme la plus légère et à une obésité monogénique dans la forme la plus sévère.

À côté des formes mono- et polygéniques d'obésité, une place particulière revient aux

obésités syndromiques, dont la forme la plus connue est le syndrome de Prader-Willi [36, 37]. Ce syndrome résulte de la perte d'expression de gènes paternels dans la région 15q11-q13. L'obésité s'associe ici à un retard neurodéveloppemental, à des insuffisances hormonales et à des malformations organiques. Comme dans les obésités monogéniques, l'hyperphagie est constante, en particulier dès l'âge de 4 ans.

Les endocrinopathies comme l'hypothyroïdie et l'hypercorticisme sont des causes rares, voire très rares, d'obésité. Néanmoins, il est vraisemblable que des altérations hormonales contribuent à la prise de poids observée dans plusieurs situations, notamment en réponse à une privation de sommeil, au stress psychosocial ou durant la ménopause,

par exemple. Rappelons ici que des agents pharmacologiques dérivés d'hormones, en particulier d'origine intestinale, à savoir les analogues du GLP-1, sont couramment utilisés dans le traitement de l'obésité.

En conclusion, bien que l'*American Medical Association* ait reconnu voici 10 ans l'obésité comme une maladie chronique, elle est encore trop souvent considérée comme un problème personnel lié à un manque de motivation à adopter une hygiène de vie saine. Les données scientifiques récentes indiquent que l'épidémie actuelle résulte avant tout des changements profonds de notre environnement, la génétique pouvant en partie expliquer pourquoi certains individus en sont plus affectés que d'autres.

Références

1. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;376(3):254-66.
2. Hall KD, Farooqi IS, Friedman JM, et al. The energy balance model of obesity: beyond calories in, calories out. *Am J Clin Nutr* 2022;115(5):1243-54.
3. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13-27.
4. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, et al. Obesity pathogenesis: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2017;38(4):267-96.
5. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS one* 2011;6(5):e19657.
6. Howell NA, Booth GL. The Weight of place: built environment correlates of obesity and diabetes. *Endocr Rev* 2022;43(6):966-83.
7. Guyenet SJ, Schwartz MW. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):745-55.
8. Swinburn B, Sacks G, Ravussin E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2009;90(6):1453-6.
9. Duffey KJ, Popkin BM. Energy density, portion size, and eating occasions: contributions to increased energy intake in the United States, 1977-2006. *PLoS Med* 2011;8(6):e1001050.
10. Yeo GSH, Chao DHM, Siebert AM, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Molecular metabolism* 2021;101206.
11. Mendoza J. Eating rewards the gears of the clock. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2019;30(5):299-311.
12. Schutz Y. Concept of fat balance in human obesity revisited with particular reference to de novo lipogenesis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28 Suppl 4:S3-S11.
13. Prentice AM, Jebb SA. Fast foods, energy density and obesity: a possible mechanistic link. *Obesity Reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2003;4(4):187-94.
14. Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL, Thorwart ML, Rolls BJ. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3):412-20.
15. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metab* 2019;30(1):67-77.e63.
16. Drewnowski A, Specter SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am J Clin Nutr* 2004;79(1):6-16.
17. Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nature reviews Endocrinology* 2022;18(4):205-18.
18. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 2007;91(4):449-58.
19. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11(3):163-78.
20. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr* 2017;106(5):1213-9.
21. Boscaini S, Leigh SJ, Lavelle A, et al. Microbiota and body weight control: Weight watchers within? *Molecular metabolism* 2022;57:101427.
22. Egusquiza RJ, Blumberg B. Environmental obesogens and their impact on susceptibility to obesity: new mechanisms and chemicals. *Endocrinology* 2020;161(3).
23. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity. *Frontiers in endocrinology* 2022;13:1041718.
24. Ravelli ACJ, Van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999;70(5):811-6.
25. Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17034.
26. Geserick M, Vogel M, Gausche R, et al. Acceleration of BMI in early childhood and risk of sustained obesity. *N Engl J Med* 2018;379(14):1303-12.
27. Aronne LJ, Hall KD, M Jakicic J, et al. Describing the weight-reduced state: physiology, behavior, and interventions. *Obesity [Silver Spring]* 2021;29 Suppl 1(Suppl 1):S9-S24.
28. Bouchard C. Genetics of obesity: what we have learned over decades of research. *Obesity [Silver Spring, Md]* 2021;29(5):802-20.
29. Clement K, Mosbah H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiol Behav* 2020;227:113134.
30. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020;8(12):960-70.
31. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet* 2022;23(2):120-33.
32. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology* 2017;152(7):1695-706.
33. Khara AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell* 2019; 177(3):587-596.e9.
34. Hochberg Z. An evolutionary perspective on the obesity epidemic. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2018;29(12):819-26.
35. Lotta LA, Mokrosinski J, Mendes de Oliveira E, et al. Human gain-of-function MC4R variants show signaling bias and protect against obesity. *Cell* 2019; 177(3):597-607.e9.
36. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021;9(4):235-46.
37. Geets E, Meuwissen MEC, Van Hul W. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. *Clin Genet* 2019;95(1):23-40.