



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Identification des déterminants génétiques des comportements alimentaires médiant l'obésité humaine et analyse de la prise en charge thérapeutique des patients obèses

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre à 16h
Au Pôle Formation

Par Gabrielle LISEMBARD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI

Madame le Docteur Aline MEIRHAEGHE

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Monique ROMON

Equipe *INSERM UMR 1167* : Santé publique et épidémiologie moléculaire des maladies cardio-vasculaires.

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

AE	Alimentation Emotionnelle
AI	Alimentation Incontrôlée
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CSP	Catégorie Socio Professionnelle
DL	Déséquilibre de Liaison
GWAS	Genome Wide Association Study
IMC	Indice de Masse Corporelle
IPL	Institut Pasteur de Lille
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPS	Score de Position Sociale
RC	Restriction Cognitive.
SSE	Statut Socio Economique
TFEQ	Three Factors Eating Questionnaire

Table des matières

Sommaire

Résumé	1
Introduction	2
I. L'obésité	2
1) Définition.....	2
2) Prévalence.....	3
II. Les causes de l'obésité	4
1) Les comportements.....	4
2) Les déterminants du comportement.....	6
III. Prise en charge des comportements	11
1) Prise en charge des comportements alimentaires.....	11
2) Prise en charge de l'activité physique	12
3) Prise en charge pluridisciplinaire.....	12
Objectifs.....	14
Matériels et méthodes.....	15
I. L'étude GECCOS.....	15
1) Les critères d'inclusion	15
2) Les critères d'exclusion	15
3) Les données recueillies.....	16
II. L'étude OSEAN.....	21
III. Analyses statistiques	21
1) Analyses d'associations génétiques.....	22
2) Etude de la prise en charge thérapeutique des individus obèses	25
Résultats	26
I. Etudes d'associations génétiques.....	26
1) Descriptif de la population d'étude GECCOS étudiée	26
2) Analyse des SNPs sur le risque d'obésité.....	27
3) Analyse des SNPs sur l'IMC	29
4) Analyse des SNPs sur les comportements alimentaires	31
5) Analyse de médiation entre les SNPs, l'IMC et les comportements alimentaires.....	37
II. Analyse du suivi des patients obèses	39
1) Descriptif de la cohorte d'OSEAN	39
2) Evolution au cours du suivi.....	40
Discussion	46
Conclusion.....	50
Références bibliographiques	51
Annexes	55

Résumé

Contexte : L'obésité est une maladie complexe et multifactorielle, causée par des déterminants génétiques (polymorphismes ou SNPs) et des facteurs environnementaux. Les comportements alimentaires jouant un rôle important dans le contrôle du poids corporel, les objectifs de ce travail étaient d'identifier les déterminants génétiques des comportements alimentaires médiant l'obésité humaine et d'analyser la prise en charge thérapeutique de patients obèses.

Méthode : La cohorte OSEAN (Obésité Sévère de l'Enfant et de l'Adulte en Nord/Pas-de-Calais) a été constituée au sein du CHRU de Lille et inclut 2213 patients obèses ayant bénéficié d'au moins une consultation en nutrition entre 2004 et 2016. L'étude GECCOS (Gene Environment Case Control Study of Obesity) réunit 683 adultes obèses (Indice de Masse Corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m²), issus de l'étude OSEAN et 401 adultes non obèses ne souffrant pas d'obésité (IMC < 30 kg/m²), recrutés au Centre pour la Prévention des Maladies et de l'Éducation de la Santé de l'Institut Pasteur de Lille. Trois composantes du comportement alimentaire ont été évaluées chez ces individus: l'alimentation émotionnelle (AE), l'alimentation incontrôlée (AI) et la restriction cognitive (RC) à l'aide du Three-factor Eating Questionnaire (TFEQ-R21).

Résultats : Dans l'étude GECCOS, des associations ont été mises en évidence entre 54 SNPs connus pour être impliqués dans le développement de l'obésité et les scores d'AE, d'AI ou de RC, chez les individus obèses ou non obèses. De plus, nous avons pu mesurer que la RC médie d'environ 30 % de l'association entre les SNPs rs3888190, rs7359397 et rs7498665 et l'IMC chez les individus non obèses. Ces 3 SNPs sont localisés à proximité des gènes *SH2B1* et *ATP2A1*. Enfin, dans la cohorte OSEAN, l'IMC, l'AI et l'AE des patients obèses diminuent au cours du suivi (environ 20 mois) alors que la RC et l'activité physique augmentent.

Conclusion : Notre étude a permis d'identifier 54 déterminants génétiques de l'obésité qui sont également des déterminants génétiques des comportements alimentaires, ce qui pourrait expliquer leurs associations avec l'obésité. Egalement, lors du suivi nutritionnel de patients obèses, les comportements favorisant l'obésité diminuent. Ces données suggèrent que les comportements alimentaires, facteurs modifiables, jouent un rôle central dans la régulation de l'IMC des individus.

Introduction

I. L'obésité

1) Définition

L'obésité est une maladie chronique complexe. Une définition résumée et chiffrée de l'obésité peut être donnée par l'Indice de Masse Corporelle (IMC) : rapport du poids sur la taille. L'obésité correspond à un IMC supérieur ou égal à 30kg/m^2 ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$) et le surpoids est constitué par un IMC situé entre 25 et 30kg/m^2 .

L'obésité est une maladie complexe et multifactorielle. Elle se définit comme un excès de masse grasse. Cet excès est le résultat d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Le développement de cette maladie est médié par différents facteurs comme l'environnement, le mode de vie et les facteurs de prédisposition génétique (Figure 1).

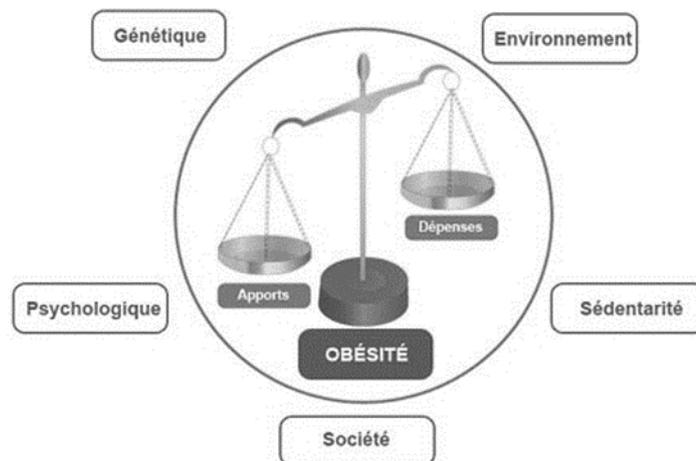


Figure 1 : Facteurs influençant le développement d'une obésité.

Les conséquences de cette maladie en termes de morbi-mortalité sont importantes. La réduction de l'espérance de vie dans les populations souffrant d'obésité est significative. La surmortalité est encore plus remarquable lorsque l'obésité est sévère. En effet, une méta-analyse récente reprenant plus de 230 publications a démontré une augmentation de 20 % du risque de mortalité lorsque l'IMC augmentait de 5 points (1). De plus, cette association ne revêt pas un caractère linéaire mais montre une courbe d'association en U (Figure 2), c'est-à-dire que la

maigreurs (IMC < 18 kg/m²) comme l'obésité augmentent tous les deux le risque de mortalité des individus.

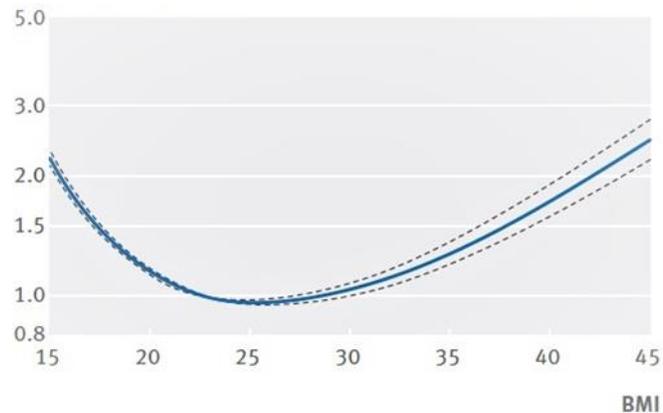


Figure 2 : Courbe représentant le risque relatif de mortalité associé à l'IMC (1)

L'obésité entraîne également de nombreuses comorbidités qui sont d'ordre multiple. Parmi les principales complications, on retrouve des complications d'ordre cardio-vasculaire telle que l'hypertension, d'ordre endocrinien tel que le diabète ou d'ordre articulaire telle que l'arthrose (2). Ces conséquences retentissent de façon importante sur la qualité de vie des patients atteints (3). Ainsi l'impact de cette pathologie associée à l'augmentation de sa prévalence explique sa place centrale dans les politiques actuelles de santé.

2) Prévalence

La prévalence de l'obésité est en augmentation en France et dans de nombreux autres pays développés (4).

a) Dans le monde

Sa prévalence est en augmentation dans les pays développés mais aussi dans les pays en voie de développement. Selon l'OMS(5), en 2016, plus de 1,9 milliards d'adultes (individus de 18 ans et plus), étaient en surpoids, dont plus de 650 millions souffraient d'obésité. Environ 13% de la population adulte mondiale de façon globale (11% des hommes et 15% des femmes) étaient obèses en 2016. On notait également que 39% des adultes (39% des hommes et 40% des femmes) présentaient un

surpoids. Cela correspond à une prévalence de l'obésité ayant presque triplé au niveau mondial entre 1975 et 2016.

b) En France

En France selon l'étude ObEpi (6), en 2012, la prévalence de l'obésité chez les adultes était de 15 % en 2012 alors qu'elle était de 8,5% en 1997. Cette augmentation est d'autant plus importante dans le Nord. On retrouve une prévalence très importante dans la région du Nord Pas-de-Calais (21,3%) par rapport à la moyenne nationale qui est de 15%. En 2015, dans la population âgée de 18 à 74 ans, 54 % des hommes et 44 % des femmes étaient en surpoids ou obèses ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Sans distinction entre les hommes et les femmes, la prévalence du surpoids et de l'obésité était respectivement de 49 % et de 17 % chez l'adulte (4).

II. Les causes de l'obésité

1) Les comportements

a) Le comportement alimentaire

Le comportement alimentaire est un ensemble d'actions aboutissant à la prise alimentaire. Il est donc fortement impliqué dans le contrôle du poids corporel. Ainsi, en augmentant les apports énergétiques quotidiens, certains types de comportements constituent des facteurs de risque d'obésité. Il a été montré par exemple que l'absence de contrôle alimentaire était significativement associée à l'obésité (7). Il est donc intéressant d'approfondir ce facteur de risque spécifique. Or, comme pour l'obésité, il a été établi que le comportement alimentaire est déterminé de façon génétique et environnementale (8).

Sur le plan de l'origine génétique, on sait actuellement que l'héritabilité des comportements alimentaires est de l'ordre de 5 à 20% (7). Actuellement, 27 SNPs ont été potentiellement associés aux comportements alimentaires mais ils n'ont pas encore été réellement validés. Il faut savoir que peu d'études épidémiologiques ont recueilli ces phénotypes qui ont donc été peu étudiés.

Il a été également montré que le développement de comportement alimentaire, en plus d'une part génétique héritée, peut être favorisé par l'environnement et par la classe sociale (33)

Les composantes du comportement alimentaire peuvent être évaluées chez les individus par l'intermédiaire de questionnaires aboutissant au calcul d'un score. Ce résultat met en évidence chez un individu une prédominance de certains profils comportementaux. Parmi les différents questionnaires disponibles et validés, il existe le TFEQ (Three Factors Eating Questionnaire). Celui-ci a été utilisé et validé dans plusieurs études à partir de 1985. Il permet de rechercher plusieurs grands types de composantes du comportement alimentaire. Initialement, il était constitué de 51 items pour évaluer la restriction cognitive, la faim et la désinhibition. Une version plus courte a ensuite été élaborée par Karlsson J, *et al.* (9) avec 18 items (TFEQ-R18) déterminant alors trois échelles précises de composantes du comportement alimentaire: Restriction Cognitive (RC), l'Alimentation Emotionnelle (AE) et l'Alimentation Incontrôlée (AI). Une dernière modification a permis de compléter ce questionnaire par trois items supplémentaires pour former le TFEQ-R21 (cf. annexe 1) comprenant donc 21 questions au total (7). La RC correspond à une attitude de contrôle de soi avec restriction stratégique des apports alimentaires dans le but de contrôler son poids. Cela consistera par exemple à éviter certains aliments considérés comme caloriques, ou à prendre des petites portions pour limiter la quantité d'aliments ingérés au cours du repas. L'AE est un comportement alimentaire régulé par pensée automatique et lié aux émotions. La prise alimentaire peut être alors favorisée par des stimuli internes ou externes comme la sensation d'anxiété et de stress ou la vue d'un aliment dans une vitrine. Enfin l'AI fait référence à l'ingestion d'aliments sans sensation de faim, en fréquence ou en quantité plus élevée que ce qui est normalement attendu. Celle-ci est parfois associée à une notion de désinhibition ou d'impulsivité.

b) L'activité physique

L'activité physique est un paramètre qui impacte et déséquilibre de façon notable la balance entre les apports et les dépenses énergétiques. La pratique d'une activité physique spontanée permet de prévenir le développement d'une obésité (10). Un comportement sédentaire génère une absence ou une réduction d'activité physique. Cette conséquence, qu'elle impacte la vie quotidienne ou l'activité sportive, aura pour

conséquence un excès d'apports énergétiques, si la prise alimentaire n'est pas adaptée en conséquence.

L'activité physique quotidienne d'un individu est donc une donnée importante à prendre en compte dans la compréhension du développement d'une obésité. Pour analyser et mesurer celle-ci, des questionnaires ont été élaborés. Le questionnaire de Ricci et Gagnon (cf. annexe 2) en est un. Il permet d'évaluer la dépense physique d'un individu dans ses activités quotidiennes mais aussi dans sa pratique d'activité sportive.

2) Les déterminants du comportement

a) La génétique

La génétique est une science étudiant les gènes et leur transmission dans l'ensemble d'une population. Les polymorphismes génétiques, ou allèles, correspondent à des modifications ponctuelles de la séquence d'ADN. La diversité des individus est assurée par la grande variabilité génétique du génome humain, elle-même induite par les nombreux polymorphismes génétiques. Leurs conséquences sont variables. On peut retrouver des polymorphismes non fonctionnels sans aucune conséquence détectable et des polymorphismes fonctionnels entraînant par exemple une légère modification de l'expression d'un gène, voire une perte totale de sa fonction. Ces polymorphismes se transmettent de façon héréditaire.

L'origine, en partie génétique de l'obésité n'est plus à démontrer. Aujourd'hui son héritabilité est estimée à environ 60 % (11,12). Parmi les gènes de susceptibilité les plus connus, on retrouve par exemple les gènes *MC4R* ou *FTO* qui sont notamment associés aux paramètres anthropométriques comme l'IMC (Figure 3).

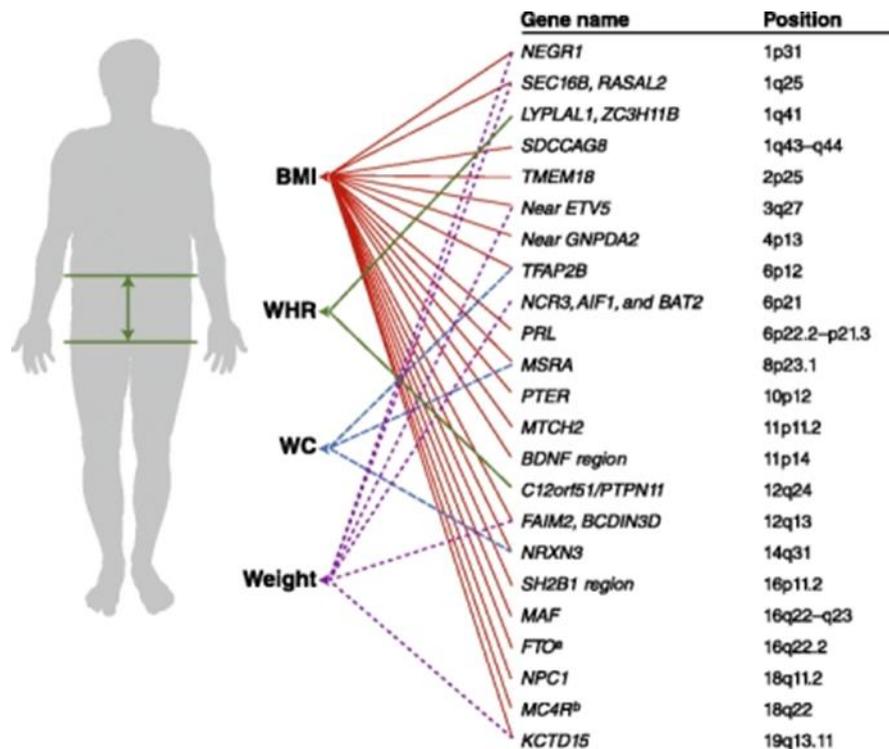


Figure 3 : Principaux gènes connus associés aux paramètres anthropométriques de l'obésité : BMI (IMC), WC waist circumference (circonférence de la taille), WHR waist to hip ratio (Rapport taille/hanches) (13)

Cette origine génétique a pu être explorée et déterminée en partie grâce aux études pan-génomiques ou « Genome Wide Association Studies » (GWAS) qui se sont largement développées ces dix dernières années. Elles permettent d'explorer le génome humain et de rechercher, sans a priori, des polymorphismes génétiques associés aux phénotypes, ensemble des caractères apparents d'un individu, ou maladies d'intérêt dans une cohorte d'individus. Ces études reposent sur le principe du déséquilibre de Liaison (DL). Le DL est une association non aléatoire entre plusieurs allèles à des loci différents. Ainsi, la transmission de ces allèles se fait toujours ensemble. La présence d'un allèle, grâce au DL, permettra de déduire la présence d'autres allèles dans le génome d'un individu. Un locus correspond à un emplacement précis de gènes sur un chromosome. À partir de cette notion, sachant qu'il est plus probable que ces loci soient transmis ensemble à la descendance plutôt que séparément, il est alors possible d'extraire une plus grande quantité d'information génétique. Ces variants, appelés également Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), exploités lors de ces analyses, constituent la forme la plus abondante de variations génétiques dans le génome humain. Ils correspondent à des mutations

ponctuelles dans le génome et ils influencent certains phénotypes étudiés au sein d'une population (14). Environ 130 loci impliqués dans l'obésité humaine ont été identifiés (Figure 4).

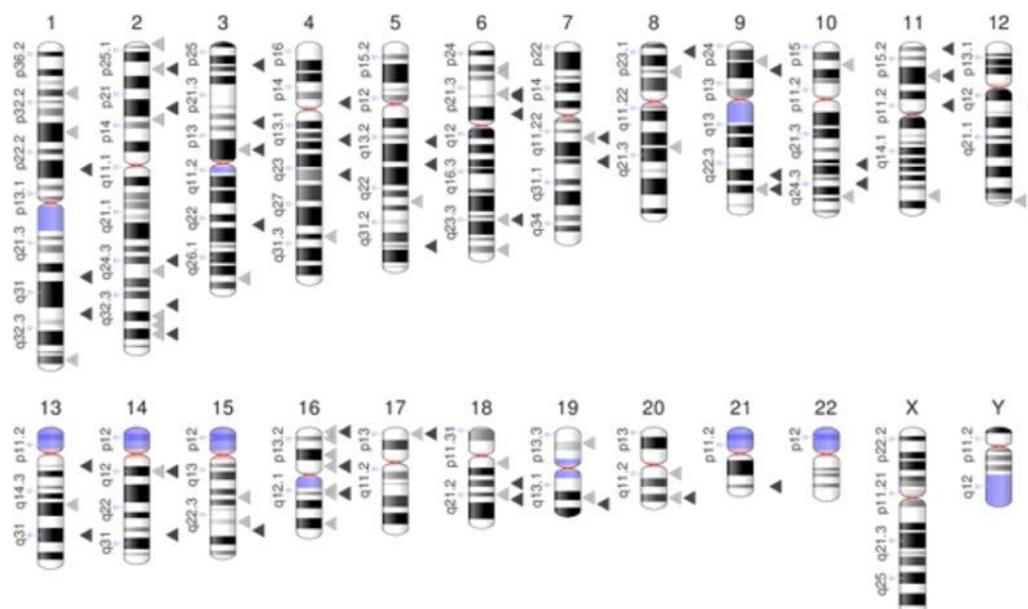


Figure 4 : Idéogramme chromosomique des loci influençant l'obésité en 2017(15).

Cependant les variations génétiques actuellement identifiées ne permettent d'expliquer que 20 % de l'héritabilité de l'obésité. Il reste donc encore de nombreux loci à découvrir.

b) Le statut socio-économique

Le statut socio-économique joue un rôle majeur dans le développement de l'obésité (16). Le revenu, le niveau d'instruction, le sexe et le milieu culturel font varier les structures des repas avec des disparités notables entre les catégories socio-professionnelles les plus basses et les plus élevées.

Ainsi avoir un statut socio-économique défavorisé constitue un facteur de risque de développer une obésité. En France, l'étude ObEpi (6) a retrouvé une prévalence de l'obésité plus élevée dans les foyers à faibles revenus comparativement aux foyers ayant des revenus plus élevés :

Cette enquête de l'INSERM a également montré que le niveau d'instruction d'un individu était inversement proportionnel à la prévalence de l'obésité. On retrouve en 2012 une prévalence d'obésité de l'ordre de 24,5 % chez les individus n'ayant pas été plus loin que l'école primaire en opposition avec une prévalence de l'ordre de 7,3 %

dans la population ayant eu accès à l'enseignement supérieur et au troisième cycle. Certes des facteurs économiques peuvent contribuer à expliquer cette relation. L'environnement économique influence également fortement les comportements alimentaires car la part du budget des ménages consacrée à l'alimentation recouvre de fortes inégalités. Le budget alimentaire pourra représenter jusqu'à 50 % du budget des ménages les plus pauvres. Et les aliments denses en calories sont également ceux qui sont les moins chers. Mais d'autres facteurs entrent en jeu comme l'éducation des parents aussi par exemple. (16,17).

c) Environnement sociétal

Le comportement alimentaire peut être influencé de façon collective par l'environnement des individus. L'alimentation a trois niveaux de fonctions, physiologique, sociale et hédonique. L'aspect social, moment de partage lors du repas, favorise l'intégration du comportement alimentaire développé par l'entourage d'un individu avec une reproduction de celui-ci.

L'environnement détermine l'accessibilité aux aliments et leur disponibilité. Ainsi le lieu d'approvisionnement dépendra de ce que le consommateur trouve dans son environnement proche (18).

On retrouve également la culture alimentaire géographique, du pays ou de la région. Celle-ci est culturellement et socialement enracinée dans les comportements alimentaires. Et tous ces déterminants vont permettre de structurer les choix alimentaires d'un individu ou d'un groupe d'individus de façon plus ou moins consciente.

Enfin l'activité physique rentre également en considération et peut être liée à l'environnement. La sédentarité est un facteur de risque d'obésité. Un environnement rendant difficilement accessible la pratique d'une activité sportive ou favorisant des activités très sédentaires, écran ; télévision, prédisposera au développement de l'obésité.

Ainsi, ces trois dimensions montrent que l'environnement joue un rôle essentiel dans le développement de l'obésité (19). Cela peut entraîner la présence de facteurs favorisant la prise de poids (2) comme des apports énergétiques excessifs - telles qu'une alimentation trop riche ou trop dense en calories, des boissons sucrées et des portions excessives.

L'intrication de ces multiples facteurs représente une difficulté réelle pour analyser le développement et pour établir des mesures de prévention et de prise en charge de l'obésité. En outre, la prise alimentaire peut être influencée par des stimuli liés à l'environnement. Ainsi, certains individus modifieront leurs apports alimentaires suite à une émotion ou à un stress.

d) Déterminants psychologiques

Il est important de mettre en évidence les déterminants psychologiques pour les prendre en charge. Ils sont des facteurs précipitant et favorisent le maintien ou l'aggravation d'une obésité. L'alimentation, de par son troisième rôle, qui est hédonique, peut devenir une addiction. Ainsi la consommation d'aliments provoque une sensation de plaisir en activant le circuit physiologique de la récompense dans le cerveau. Cette satisfaction est accentuée lors de la consommation d'aliments savoureux, en général à très forte densité énergétique. Cela engendre des mécanismes proches de l'addiction pour les aliments sucrés (20,21).

Ensuite, l'état psychologique du mangeur a pour effet de moduler les comportements alimentaires, notamment par les stimuli présents dans l'environnement (22). Ceux-ci peuvent alors affecter de façon parfois ponctuelle, parfois durable les individus. Ces influences s'exercent chez tous les individus, parfois cela va jusqu'à engendrer des troubles des comportements alimentaires. La conséquence peut alors être le développement d'une obésité. De ce fait, une alimentation émotionnelle ne pourra correctement être prise en charge dès lors qu'une dépression sous-jacente la favorisant n'est pas traitée en parallèle. Enfin les relations entre troubles émotionnels et obésité sont symétriques. En effet, si les facteurs psychologiques peuvent conduire à l'obésité, cette dernière a également un impact sur l'équilibre psychologique de l'individu (23). Car la personne obèse subit souvent une stigmatisation sociale. Cela provoque une dépréciation personnelle entraînant une altération durable de l'image de soi. Le travail sur l'état émotionnel de chaque patient est donc indispensable à intégrer dans la prise en charge de cette maladie chronique. Ajoutons qu'une personne obèse sur quatre souffre d'un trouble mental (dépression, trouble bipolaire, schizophrénie). Et on note que 30 % des personnes obèses en France souffrent de dépression, contre 5 % en population générale (23,24).

D'autres facteurs perturbant les prises alimentaires et les sensations alimentaires sont reconnues et doivent également être prise en charge comme les facteurs professionnels tel que le travail posté et le stress ou bien les troubles du sommeil (18,21).

III. Prise en charge des comportements

Le dépistage puis la prise en charge au long cours des comportements ayant entraîné et favorisant le développement d'une obésité sont indispensables pour le suivi de cette maladie chronique (25,26).

1) Prise en charge des comportements alimentaires

La prescription d'un régime restrictif quelconque est délétère (27,28). L'objectif lors de la prise en charge des comportements alimentaires est de travailler sur la motivation du patient à changer de comportements. Ainsi il sera possible de lever les freins aux changements de comportement. Dans un premier temps, il est important d'essayer de comprendre pourquoi le patient souhaite perdre du poids et quelles sont ses attentes. Il est important de lui faire prendre conscience qu'il a les moyens de changer son comportement. Si le patient ne semble pas vouloir immédiatement changer de comportement, il est important de savoir reporter ce travail et de prendre en charge d'abord les autres axes bloquant cette démarche. Un des premiers objectifs à atteindre est de travailler sur les sensations alimentaires du patient afin de lui faire retrouver une alimentation intuitive : arrêt de manger lorsque la satiété est atteinte, prendre le temps d'ingérer son repas,... Tout suivi d'une obésité doit s'accompagner d'une analyse des déterminants du comportement alimentaire chez les individus suivis. Le comportement alimentaire peut être médié par des composantes type alimentation émotionnelle ou incontrôlée. Il est donc également important de travailler sur ces axes pour en prévenir et limiter les accès. Au cours des consultations de suivi, les conseils doivent être progressivement délivrés en fonction des différentes étapes de changement que le patient a initié. Il s'agit alors de développer une médecine personnalisée pour maintenir et renforcer les changements de comportements que le patient a réussi à mettre en place. La prise en charge des comportements alimentaires est donc complexe et ce travail est multi professionnel. Les troubles du comportement

alimentaire les plus difficiles à prendre en charge (ex : la boulimie qui correspond à l'ingestion compulsive de nourriture en excès au cours de crises), appellent des approches cognitivo-comportementales qui modifient ces comportements de façon plus durable (18) .

2) Prise en charge de l'activité physique

Un des axes de prise en charge consiste à faire passer l'individu d'un statut d'inactif à un statut d'actif en intégrant l'activité physique à sa vie quotidienne afin de prévenir la sédentarité. Le renforcement de la pratique de l'activité physique au cours du suivi de l'obésité présente plusieurs intérêts, physiologiques ou psychologiques : maintenir le poids, prévenir les comorbidités liées à cette maladie comme le diabète, l'hypertension artérielle ou les dyslipidémies et enfin améliorer le contrôle de l'appétit ou de l'estime de soi. L'objectif principal est d'atteindre un niveau d'activité physique approprié applicable dans la vie de tous les jours et que l'individu pourra maintenir au long cours. En effet, pour maintenir un poids stable, l'objectif à atteindre est de 5 heures d'activité physique adaptée par semaine au minimum (29). Le fait que les patients soient entre eux pour réaliser une activité physique adaptée, et puisse se motiver respectivement est un élément majeur. C'est pourquoi la prise en charge collective est à privilégier.

3) Prise en charge pluridisciplinaire

Afin de modifier les comportements de façon pérenne, l'accompagnement doit se faire avec des diététiciens, nutritionnistes, psychologues et moniteurs d'activité physique adaptée, tous spécialistes dans leur domaine. Et ces prises en charge, pour être bénéfique, ne peuvent se faire de façon isolée. C'est pourquoi il est indispensable de travailler en coordination avec une équipe pluri professionnelle impliquant plusieurs praticiens de santé en lien avec des associations favorisant l'accès à des ateliers ou à des cours d'activité physique adaptée. Par l'intermédiaire de ces actions, l'idée globale, et l'objectif des professionnels impliqués dans cette prise en charge, seront

de travailler sur les comportements principaux favorisant le développement ou l'entretien d'une obésité.

Ainsi, les récentes recommandations européennes publiées en 2019 (26) mettent en avant ces axes de prise en charge. Tout d'abord, l'importance de la prévalence de l'obésité (6) nécessite une sensibilisation plus large et plus adaptée à sa répartition dans la population. Par conséquent, ces recommandations proposent de remettre en premier lieu le dépistage et la prise en charge en médecine générale, et de replacer le suivi hospitalier en second recours. Car le médecin généraliste est un acteur central pour sensibiliser la population à laquelle il s'adresse et assurer le dépistage. Son statut lui offre la possibilité d'être le premier à rechercher les facteurs de risques présents dans les comportements (activités sédentaires, compulsion alimentaire, dépression avec alimentation émotionnelle...) et concourant au développement d'une obésité. Il est la première ressource pour faire prendre conscience aux patients souffrant d'obésité qu'ils peuvent changer leurs comportements afin d'améliorer leur santé. Ensuite, ces recommandations proposent de mettre en place des liens plus accessibles entre le médecin généraliste et des équipes pluri professionnelles (association sportive avec moniteur d'activité physique adaptée, psychologues et diététiciens). Ces équipes organiseront un suivi avec réalisation de consultations, d'activités et d'ateliers de groupes. Elles doivent s'organiser dans des structures en dehors du milieu hospitalier, en ville afin d'être accessible par la plus grande majorité de la population. Car un rapport de proximité et une facilité d'accès, favoriseront l'adhésion thérapeutique des patients. Maintenir cet accès plus direct permettra d'entretenir les changements de comportements bénéfiques aux patients.

Objectifs

Ainsi, comme on l'a vu, l'obésité humaine est une maladie qui est la conséquence de multiples interactions entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Il a déjà été établi que certains comportements alimentaires sont associés au développement d'une obésité. À ce jour, leur héritabilité génétique n'a été qu'insuffisamment explorée. Il apparaît donc intéressant de considérer les comportements alimentaires comme phénotype intermédiaire dans le développement de l'obésité. Cela constitue également une approche complémentaire pour la compréhension de cette maladie et pour sa prise en charge. L'étude GECCOS a été élaborée dans l'objectif d'identifier des déterminants génétiques des comportements alimentaires et de l'obésité. La cohorte OSEAN a été constituée dans le but d'analyser la prise en charge thérapeutique des comportements alimentaires et d'autres paramètres (IMC et activité physique) de patients obèses.

Les objectifs de mon travail ont donc été d'identifier les déterminants génétiques des comportements alimentaires médiant l'obésité humaine et d'analyser la prise en charge thérapeutique des patients obèses.

Matériels et méthodes

I. L'étude GECCOS

L'étude GECCOS (Gene Environnement Case Control Study of Obesity) réunit 683 individus majeurs obèses (IMC ≥ 30 kg/m²), issus de l'étude OSEAN et 401 individus non obèses majeurs ne souffrant pas d'obésité (IMC < 30 kg/m²), recrutés au Centre pour la Prévention des Maladies et de l'Éducation de la Santé de l'Institut Pasteur de Lille (IPL).

1) Les critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour la population des individus obèses étaient :

- Âge > 18 ans ;
- IMC ≥ 30 kg/m².

Les critères d'inclusion pour la population des individus non obèses étaient:

- Âge > 18 ans venant au centre d'examen de santé à l'IPL;
- IMC < 30 kg/m² ;
- Avoir un poids stable (Variation de moins de 3 kg les 6 derniers mois) ;
- Ne pas avoir perdu de poids ou grossi de plus de 10 kg à l'âge adulte (en dehors des grossesses) ;
- Ne pas avoir d'antécédent personnel de diabète.

2) Les critères d'exclusion

Les critères d'exclusion pour la population des individus obèses étaient:

- Impossibilité de recevoir une information éclairée ;
- Refus de signer le consentement de participation ;
- Impossibilité de participer à la totalité de l'étude.

Les critères d'exclusion pour la population de non obèses étaient:

- Avoir des antécédents personnels d'obésité ;
- Avoir des antécédents personnels de diabète ;
- Impossibilité de recevoir une information éclairée ;
- Refus de signer le consentement de participation ;
- Impossibilité de participer à la totalité de l'étude.

3) Les données recueillies

Données générales

Dans les deux groupes d'individus, des informations détaillées sur le statut marital, le niveau d'études, les revenus mensuels personnels et du foyer ont été collectées à l'aide d'un questionnaire. La Catégorie Socio-Professionnelle (CSP) a été recueillie en se basant sur la nomenclature de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE).

Score de position sociale

Le Statut Socio-Economique (SSE) des individus a été calculé à partir de plusieurs éléments.

Il s'agit d'un score comprenant plusieurs composantes : le diplôme obtenu, la CSP, le revenu mensuel salarial de l'individu et le revenu mensuel du foyer validé par l'étude de Pigeyre *et al.*(16). Plus le score est élevé, plus le SSE est faible.

Il est calculé de la façon suivante :

CSP :

- Agriculteurs exploitants, Artisans, commerçants et chefs d'entreprise = 10 points ;
- Professions intermédiaires, Employés, Ouvriers = 5 points ;
- Cadres et professions intellectuelles supérieures = 0 point ;
- Retraités, Autres personnes sans activité professionnelle = 10 points ;
- Donnée manquante et inactif = 10 points ;

Niveau d'études :

- Supérieur ou égal à Bac + 3 = 0 point ;

- Bac et Bac + 2 = 5 points ;
- Aucun et Brevet / CAP = 10 points ;

Revenus :

- Plus de 2700 € = 0 point ;
- Entre 1300 € et 2700 € = 5,5 points ;
- Entre 800 € et 1300 € = 8 points ;
- Inférieur à 800 € = 10 points ;
- Donnée manquante = 5 points ;

Revenus du foyer :

- Plus de 2700 € = 0 point ;
- Entre 1300 € et 2700 € = 5,5 points ;
- Entre 800 € et 1300 € = 8 points ;
- Inférieur à 800 € = 10 points ;
- Donnée manquante = 5 points.

Calcul du Score de Position Sociale (SPS) = Somme des points (Score CSP + Score Niveau d'études + Score Revenu + Score Revenu du Foyer) ;

Sur la base de ce score global (score le plus bas possible : 0 ; score le plus élevé possible : 40), les participants ont été classés en trois catégories :

- Score SPS \leq 20: SSE élevé ;
- $20 <$ score SPS \leq 30: SSE intermédiaire ;
- $30 <$ score SPS \leq 40: SSE bas.

Données de santé

Sur le plan médical, un examen clinique a été réalisé mesurant le poids (à l'aide d'une balance adaptée aux individus obèses), la taille (à l'aide d'une toise). Ces mesures ont permis le calcul de l'Indice de Masse Corporelle de chaque individu de la façon suivante : $IMC = \text{Poids corporel (kg)} / \text{Taille (m)}^2$.

Composantes du comportement alimentaire

Les composantes du comportement alimentaire ont été mesurées par l'intermédiaire du TFEQ-R21 (Annexe1).

Chaque composante était évaluée selon un score final brut calculé comme suit :

- la RC était évaluée avec les questions 1, 5, 11, 17, 18, 21 avec un score brut (SB) calculé par $SB = (\text{Moyenne des questions 1, 5, 11, 17, 18, 21}) \times 6$ et un score final (SF) $SF = [(SB - 6) / 18] \times 100$;
- l'AI était évaluée par les questions 3, 6, 8, 9, 12, 13, 15, 19, 20 ; $SB = (\text{Moyenne des questions 3, 6, 8, 9, 12, 13, 15, 19, 20}) \times 9$; $SF = [(SB - 9) / 27] \times 100$;
- l'AE était évaluée avec les questions 2, 4, 7, 10, 14, 16 ; $SB = (\text{Moyenne des questions 2, 4, 7, 10, 14, 16}) \times 6$; $SF = [(SB - 6) / 18] \times 100$.

Si l'individu n'avait pas répondu à toutes les questions, un score pouvait néanmoins être calculé dès lors que la moitié des items du score correspondant avaient été remplis.

Activité physique

Le niveau d'activité physique a été évalué par l'intermédiaire du questionnaire de Ricci et Gagnon (Annexe 2). Il est composé de deux scores : l'activité quotidienne (score A) et l'activité sportive et récréative (score B). Une note totale additionnant les scores A et B permet de classer chaque patient en 3 catégories :

- inactif : score ≤ 16 ;
- actif : $16 < \text{score} \leq 32$;
- très actif : score > 32 .

ADN

Une prise de sang (2 tubes EDTA équivalent à 10ml de sang) a été réalisée pour chaque individu. À partir des leucocytes, l'ADN a été extrait et échantillonné pour chaque participant par l'unité Inserm UMR1167.

Ethique et réglementation

Le protocole de l'étude GECCOS a été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes (CPP) de la Recherche Biomédicale de Lille. L'avis favorable a été émis le 06/09/2005. Le protocole est également conforme à la loi du 20 décembre 1988 et à sa modification du 23 janvier 1990. Les données biologiques et de santé ont été saisies de façon anonyme sur le plan informatique. Conformément à la Loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978, le traitement informatique des données individuelles a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Données génétiques

À partir d'une recherche bibliographique, les SNPs associés aux comportements alimentaires et à l'IMC dans les populations caucasiennes ont été répertoriés. Une liste de 437 SNPs se voulant la plus exhaustive possible, a été constituée. Parmi ceux-ci, seulement 27 étaient associés aux comportements alimentaires (Tableau 1).

Tableau 1 :SNPs associés aux comportements alimentaires dans la littérature.

SNP	Gène	Publication	Phénotypes	Génotypés dans GECCOS
rs1501229	ADIPOQ	<i>Rhode K. et al. 2015</i>	Désinhibition	absent
rs10232478	AKR1B10	<i>Rhode K. et al. 2015</i>	Désinhibition	absent
rs1834150	AKR1B10	<i>Rhode K. et al. 2015</i>	RC, Désinhibition	absent
rs782881	AKR1B10	<i>Rhode K. et al. 2015</i>	RC	absent
rs7138803	BCDIN30 FAIM2	<i>Cornelis M. et al. 2014</i>	AI, AE	présent
rs11030104	BDNF	<i>Monnereau C. et al. 2017</i>	Réponse à la satiété	absent
rs925946	BDNF	<i>De Lauzon-Guillain B et al. 2017</i>	RC	présent
rs887912	FANCL	<i>Cornelis M. et al. 2014</i>	AI	absent
rs1558902	FTO	<i>Cornelis M. et al. 2014</i>	AI, AE, RC	absent
rs1861868	FTO	<i>Kirac D. et al. 2016</i>	RC	absent
rs9939609	FTO	<i>Kirac D. et al. 2016</i>	AI	présent
rs9941349	FTO	<i>De Lauzon-Guillain B et al. 2017</i>	AI, AE	présent
rs10733682	LMX1B	<i>Monnereau C. et al. 2017</i>	Réponse à la satiété	absent
rs2890652	LRP1B	<i>Cornelis M. et al. 2014</i>	RC	absent
rs4846567	LYPLAL1	<i>Bandstein M. et al. 2016</i>	Désinhibition	absent
rs2241423	MAP2K5	<i>De Lauzon-Guillain B et al. 2017</i>	AI, AE	absent
rs10838738	MTCH2	<i>De Lauzon-Guillain B et al. 2017</i>	AI, AE	absent
rs3817334	MTCH2	<i>Cornelis M. et al. 2014</i>	AI, AE	absent
rs7242169	Near MC4R gene	<i>Kirac D. et al. 2016</i>	AI	absent
rs1051168	NMB	<i>Kirac D. et al. 2016</i>	AI, AE, RC	absent
rs206936	NUDT3	<i>De Lauzon-Guillain B et al. 2017</i>	AI	absent
rs2287019	QPCTL	<i>Cornelis M. et al. 2014</i>	AE	absent
rs13107325	SLC39A8	<i>De Lauzon-Guillain B et al. 2017</i>	AI, AE	absent
rs987237	TFAP2B	<i>Cornelis M. et al. 2014</i>	RC	présent
rs1514175	TNNI3K	<i>Cornelis M. et al. 2014</i>	AI, AE	absent
rs7647305	TRA2B	<i>De Lauzon-Guillain B et al. 2017</i>	RC	présent
rs3810291	ZC3H4 TMEM160	<i>Cornelis M. et al. 2014</i>	AI, AE	absent

Le génotypage des polymorphismes génétiques des individus de l'étude GECCOS a été obtenu par l'utilisation d'une puce Illumina Infinium GSA. Ces données ont par la suite bénéficié d'un contrôle qualité afin de vérifier la précision de l'extraction de l'information génétique des individus.

Parmi les 437 SNPs sélectionnés dans la littérature, 207 ont été génotypés au sein de la cohorte par la puce Illumina (201 pour l'IMC et 6 pour le comportement alimentaire).

II. L'étude OSEAN

L'étude OSEAN (Obésité Sévère de l'Enfant et de l'Adulte en Nord/Pas-de-Calais), réalisée au sein du CHRU de Lille inclut 2213 patients obèses ayant bénéficié d'au moins une consultation en nutrition au CHRU de Lille entre 2004 et 2016. Une grande partie de ces patients ont suivi les ateliers en groupes fermés du programme « Changer pour mieux être » de l'association Rest'O.

III. Analyses statistiques

L'équilibre de Hardy-Weinberg a été vérifié pour tous les SNPs génotypés dans le groupe des témoins de l'étude GECCOS par un test du χ^2 à 1 degré de liberté (seuil $p < 0.05$). Les polymorphismes ne respectant pas cet équilibre ont été exclus des analyses ($n = 6$). Les fréquences des allèles mineurs des SNPs dans le groupe des témoins variaient de 0,017 à 0,50.

Les polymorphismes génétiques ont été codés de la façon suivante : le génotype homozygote le plus fréquent a été codé en 0, le génotype hétérozygote a été codé en 1 et le génotype homozygote le moins fréquent codé en 2 (modèle génétique additif).

1) Analyses d'associations génétiques

a) Régressions logistiques

La comparaison de la fréquence des SNPs entre les individus témoins et les individus obèses de l'étude GECCOS a été réalisée par l'intermédiaire d'un χ^2 et le calcul du risque d'obésité par une régression logistique, ajustée sur l'âge, le sexe, le SSE et sur l'activité physique.

b) Régressions linéaires

Les analyses statistiques ont par la suite été réalisées chez les cas et les témoins séparément.

Les premières analyses ont consisté à vérifier si les SNPs, déjà mis en évidence dans la littérature comme influençant les comportements alimentaires, étaient associés à ces mêmes phénotypes dans l'étude GECCOS. Dans un deuxième temps, nous avons cherché à identifier parmi tous les SNPs connus comme associés à l'IMC, ceux pouvant être associés aux comportements alimentaires. Les associations avec les scores obtenus aux différentes composantes du comportement alimentaire ont été réalisées par régressions linéaires multivariées, ajustées sur l'âge, le sexe l'activité physique et le SSE.

Enfin, nous avons recherché des associations entre les 207 SNPs et l'IMC par régressions linéaires multivariées, ajustées sur l'âge, le sexe, le SSE et sur l'activité physique.

La variable IMC suivait une loi normale dans le groupe témoin (comparaison confirmée à l'aide du test de Shapiro). Dans le groupe des individus obèses, la variable IMC a subi une transformation inverse pour obtenir une distribution normale.

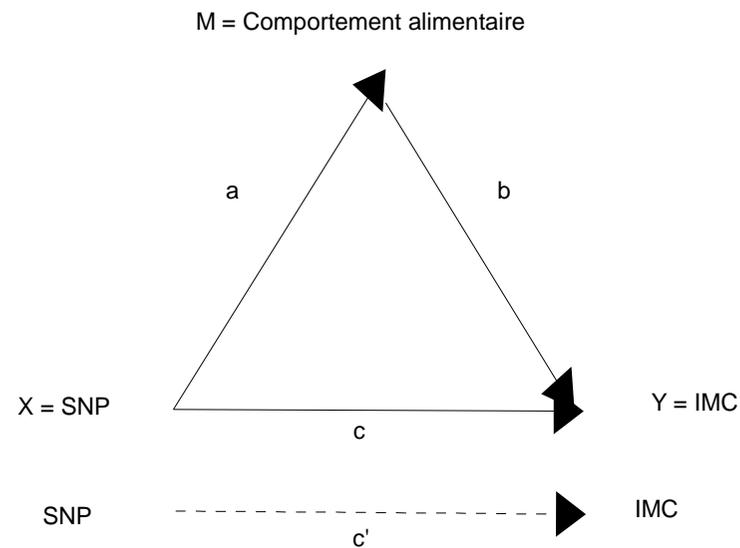
c) Analyse de médiation

Des analyses de médiation ont ensuite été réalisées pour savoir si la relation entre les SNPs et l'IMC pouvaient s'expliquer par les comportements alimentaires.

Le modèle de médiation permet d'identifier un mécanisme qui sous-tend une relation observée entre une variable indépendante et une variable dépendante via l'utilisation d'une variable intermédiaire, médiatrice. Au lieu d'émettre une hypothèse d'effet direct entre les variables, ce modèle émet l'hypothèse que la variable d'exposition a un effet sur la variable médiatrice qui elle-même a un effet sur la variable à expliquer.

Le test de Sobel réalisé ici est un modèle mathématique qui a été défini selon les critères de Baron et Kenny (30). On suppose une relation causale entre une variable d'exposition X et une variable à expliquer Y . En passant par une variable médiatrice M , on obtient l'effet indirect de X sur Y . La variable M est un intermédiaire supposé entre X et Y : tout ou partie de l'influence de X sur Y passe par M (Figure 5). Concernant notre étude, le modèle utilisé permet d'explorer l'influence des SNPs (X) sur l'IMC (Y) médiée par les comportements alimentaires (M).

Figure 5: Graphique représentant l'effet des SNPs sur l'IMC médié par les comportements alimentaires.



a : régression linéaire entre SNP et comportement alimentaire

b : régression linéaire entre comportement alimentaire et IMC

c' : régression linéaire entre SNP et IMC (effet direct)

c : régression linéaire entre SNP et IMC ajustée sur le comportement en question (effet total)

La médiation permet de distinguer, dans l'effet à expliquer (IMC), ce qui est directement imputable au SNP (effet direct, voie c') et ce qui relève plutôt de l'intervention d'un facteur intermédiaire (effet indirect du SNP sur l'IMC via le comportement (voie c)).

2) Etude de la prise en charge thérapeutique des individus obèses

La deuxième partie des analyses a pour objectif d'analyser l'évolution des scores des composantes du comportement alimentaire, de l'IMC et de l'activité physique au cours d'un suivi chez des individus obèses (n= 669) issus de la cohorte OSEAN. Nous avons réalisé les analyses de l'effet du suivi par l'intermédiaire de modèles mixtes, ajustés sur l'âge, le sexe et le SSE des individus obèses.

Toutes les analyses statistique sont été réalisées par l'intermédiaire du logiciel R studio en version 3.0, avec les packages « HardyWeinberg », « QuestionR », « glm », « lme4 », « médiation » et « ggplot2 ». Le seuil de significativité a été fixé à $p \leq 0.05$.

Résultats

I. Etudes d'associations génétiques

1) Descriptif de la population d'étude GECCOS étudiée

Les caractéristiques des individus de l'étude GECCOS sont résumées dans le tableau 2. Au total, 1084 individus ont été inclus (401 individus témoins non obèses et 683 individus obèses).

Tableau 2 : Caractéristiques des individus de l'étude GECCOS.

		Non obèses	Obèses	p
n		401	683	
Femmes (%)		76	82	0,047
Age (ans)		39,6 ±11,6	40,8 ±13,7	0,014
IMC (kg/m ²)		22,4 ±2,5	42,1 ±8,3	< 2,2.10⁻¹⁶
SSE(%)	{ faible intermédiaire élevé	39	42	1,4.10⁻⁶
		13	31	
		48	27	
Activité physique		18,3±7,0	13,1±7,2	< 2,2.10⁻¹⁶
TFEQ	{ AI AE RC	24,6 ±17,2	39,4 ±23,6	< 2,2.10⁻¹⁶
		26,4 ±23,9	52,7 ±30,9	< 2,2.10⁻¹⁶
		34,0 ±19,5	40,6 ±18,9	3,6.10⁻⁶

IMC : indice de masse corporelle; SSE: statut socio-économique; TFEQ: Three factors eating questionnaire; AI: alimentation incontrôlée; AE: alimentation émotionnelle; RC: restriction cognitive.

Nous observons une proportion de 76% et 82% de femmes et une moyenne d'âge de 39,6 et de 40,8 ans, respectivement chez les individus non obèses et chez les individus obèses.

La moyenne de l'IMC est évidemment différente entre les groupes, avec 22,4 kg/m² chez les non obèses et 42,1 kg/m² chez les individus obèses, ce qui correspond à une obésité sévère.

L'activité physique est significativement supérieure dans le groupe des individus non obèses. Au niveau du SSE, on constate que les individus non obèses ont majoritairement un SSE élevé (48%) alors que les individus obèses ont majoritairement un SSE bas (42%).

Sur le plan des composantes du comportement alimentaire, on constate des différences significatives entre les deux groupes d'individus pour les trois scores. Les scores de l'AI, l'AE et la RC sont plus élevés dans le groupe d'individus obèses par rapport aux individus non obèses - notamment, la moyenne du score de l'AE chez les individus obèses est le double (AE = 52,7) de celle des témoins (AE = 26,4).

2) Analyse des SNPs sur le risque d'obésité

Tout d'abord nous avons réalisé comme analyse préalable une régression logistique entre les SNPs extraits de la littérature et le risque d'obésité dans notre population. Le tableau 3 présente les SNPs qui modulent significativement le risque d'obésité.

Tableau 3 : Fréquences génotypiques de chaque SNP entre individus obèses et non obèses et risque d'obésité associé.

SNP	Gènes	Génotypes						χ^2	OR obésité	IC 25%	IC 75%	p
		Non obèses (401)			Obèses (682)							
		11	12	22	11	12	22					
rs11165643	PTBP2	0,31	0,48	0,21	0,50	0,33	0,17	0,11	0,79	0,65	0,96	0,017
rs1555543	PTBP2 EEF1A1P1 NDUFS5P2	0,32	0,49	0,19	0,34	0,51	0,15	0,16	0,81	0,66	0,98	0,031
rs2090409	TMEM38B	0,40	0,48	0,12	0,48	0,40	0,12	0,061	0,80	0,66	0,98	0,031
rs6477694	EPB41L4B	0,40	0,47	0,13	0,45	0,47	0,08	0,008	0,77	0,63	0,95	0,013
rs7498665	SH2B1	0,37	0,47	0,16	0,42	0,45	0,13	0,096	0,82	0,66	0,99	0,043
rs7359397	SH2B1	0,37	0,47	0,16	0,42	0,44	0,14	0,082	0,82	0,67	0,99	0,042
rs3888190	SH2B1 ATP2A1	0,37	0,47	0,16	0,42	0,45	0,13	0,096	0,82	0,68	0,99	0,043
rs492400	USP37	0,31	0,54	0,15	0,43	0,44	0,13	0,10	1,23	1,01	1,50	0,038
rs9641123	CALCR	0,41	0,48	0,11	0,42	0,45	0,13	0,013	1,34	1,11	1,64	0,003

Nous observons que 9 SNPs, sur les 207 testés, modulent le risque d'obésité dans l'étude GECCOS. Les allèles mineurs des SNPs rs11165643rs1555543, rs2090409, rs6477694, rs7498665, rs7359397 et rs3888190 diminuent le risque d'obésité tandis que les allèles mineurs des SNPs rs492400 et rs9641123 augmentent le risque de développer une obésité.

Par la suite, toutes les analyses ont été faites séparément dans le groupe des patients obèses et dans le groupe des individus non obèses.

3) Analyse des SNPs sur l'IMC

Dans un premier temps, nous avons réalisé des régressions linéaires entre les SNPs et l'IMC. Cette analyse a été ajustée sur l'âge, le sexe, le SSE et l'activité physique. Les tableaux 4 et 5 montrent respectivement les SNPs significativement associés à l'IMC chez les individus témoins et chez les individus obèses de l'étude GECCOS.

Tableau 4 : Associations significatives entre SNPs et IMC chez les individus non obèses.

SNP	Gènes	β Coefficients	Ecart-Type	p
rs1016287	LINC01122 FLJ30838	0,52	0,18	0,0052
rs16851483	RASA2	0,75	0,33	0,024
rs6477694	EPB41L4B	0,39	0,17	0,023
rs13201877	IFNGR1 OLIG3	0,51	0,24	0,034
rs1051168	NMB	-0,39	0,18	0,028
rs9914578	SMG6	-0,57	0,19	0,0035
rs7185735	FTO	0,38	0,17	0,023
rs7202116	FTO	0,38	0,17	0,023
rs9939609	FTO	0,38	0,17	0,023
rs11075990	FTO	0,38	0,17	0,023
rs8043757	FTO	0,36	0,17	0,035
rs17817449	FTO	0,36	0,17	0,030
rs3888190	ATXN2L SBK1 SULT1A2 ATP2A1	-0,38	0,17	0,027
rs7359397	SH2B1	-0,37	0,17	0,029
rs7498665	SH2B1	-0,38	0,17	0,027
rs17724992	GDF15; PGPEP1	0,42	0,19	0,025
rs4327120	LOC647946	-0,65	0,26	0,015
rs8123881	MACROD2	0,65	0,25	0,010

Dans le groupe des individus non obèses, 18 SNPs sont associés à l'IMC.

Tableau 5 : Associations significatives entre SNPs et IMC chez les individus obèses.

SNP	Gènes	β Coefficients	Ecart-Type	p
rs2365389	FHIT	0,99	0,45	0,014
rs7647305	ETV5 TRA2B	0,037	0,51	0,013
rs9816226	ETV5	-1,03	0,56	0,022
rs1928295	TLR4	1,24	0,44	0,019
rs2090409	TMEM38 B	1,05	0,47	0,040
rs2245368	PMS2L11	1,29	0,56	0,018
rs11030104	BDNF BDNF-AS	1,39	0,56	0,016
rs10132280	STXBP6	1,23	0,49	0,0099
rs12446632	GPRC5B; IQCK	2,17	0,66	0,0026
rs555267	SYT4	1,13	0,48	0,012
rs12444979	FTO	2,17	0,66	0,0026

Dans le groupe des individus obèses, 11 SNPs sont associés à l'IMC. Il est à noter que l'on ne retrouve aucun SNP en commun dans le groupe des individus obèses et non obèses. Trois SNPs associés à l'IMC chez les individus obèses ou non obèses modulent également le risque d'obésité (rs2090409, rs6477694 et rs7359397) (Tableau 3).

4) Analyse des SNPs sur les comportements alimentaires

Ensuite, nous avons évalué l'impact des 207 SNPs associés dans la littérature à l'obésité sur les différentes composantes du comportement alimentaire (AE, AI et RC) par régression linéaire, ajustée sur l'âge, le sexe, le SSE et l'activité physique chez les individus obèses et non obèses séparément (Tableaux 6 à 11).

Tableau 6 : SNPs associés à la RC chez les individus non obèses.

SNP	Gènes	βCoefficients	Ecart-Type	p
rs1000940	RABEP1	3,44	1,50	0,023
rs543874	SEC16B	3,70	1,65	0,026
rs13021737	TMEM18	4,21	1,94	0,030
rs6548238	TMEM18	4,25	1,94	0,028
rs11126666	KCNK3	-4,61	1,50	0,002
rs2710323	ITIH1	2,88	1,31	0,029
rs12296050	TRPM5	3,26	1,62	0,045
rs745327	LRRC43	-3,46	1,49	0,020
rs3736485	SCG3 DMXL2	-3,04	1,31	0,021
rs1051168	NMB	-2,93	1,46	0,045
rs7498665	SH2B1	-3,56	1,38	0,010
rs7359397	SH2B1	-3,41	1,38	0,014
rs3888190	ATXN2L SBK1 SULT1A2 ATP2A1	-3,56	1,38	0,010
rs2080454	CBLN1	3,37	1,40	0,016

Tableau 7 : SNPs associés à la RC chez les individus obèses.

SNP	Gènes	βCoefficients	Ecart-Type	p
rs492400	USP37	2,48	1,06	0,019
rs4740619	C9orf93	2,26	1,02	0,027
rs6477694	EPB41L4B	-2,36	1,16	0,044
rs215992	CACNA1C	3,78	1,73	0,030
rs17522122	AKAP6	2,59	1,05	0,014
rs7141420	NRXN3	2,57	1,01	0,011
rs7164727	ADPGK- AS1, BBS4	-2,25	1,13	0,046
rs555267	SYT4	2,31	1,11	0,037

On observe que 12 SNPs modulent le score de RC dans le groupe des individus non obèses et que 8 SNPs sont associés à la RC dans le groupe des individus obèses. Aucun SNP n'est retrouvé en commun dans les deux groupes.

Tableau 8: SNPs associés à l'AE chez les individus non obèses.

SNP	Gènes	β Coefficients	Ecart-Type	p
rs17066842	MC4R	9,28	3,99	0,020
rs1808579	NPC1, RMC1	-3,52	1,65	0,034
rs2845885	MACROD1	7,25	3,17	0,023
rs925946	BDNF	4,01	1,79	0,026
rs13107325	SLC39A8	-7,62	3,24	0,019
rs9816226	ETV5	4,51	2,14	0,035
rs7647305	ETV5 TRA2B	6,52	1,99	0,0011

Tableau 9 : SNPs associés à l'AE chez les individus obèses.

SNP	Gènes	β Coefficients	Ecart-Type	p
rs1514177	LRRC53 FPGT TNNI3K	-3,32	1,68	0,048
rs1514175	TNNI3K	-3,36	1,68	0,045
rs10929925	LOC400940	-2,42	1,68	0,149
rs3219190	DDAH2	6,24	2,80	0,026
rs10968576	LRRN6C LINGO2	3,71	1,83	0,043
rs2090409	TMEM38B	-3,44	1,73	0,047
rs4256980	TRIM66; TUB	-3,53	1,79	0,050
rs571312	MC4R	-4,15	2,01	0,040
rs17782313	MC4R	-4,22	2,01	0,037

On observe que 7 SNPs sont associés à l'AE dans le groupe des individus non obèses et 9 SNPs sont associés à l'AE dans le groupe des individus obèses. Aucun SNP n'est retrouvé en commun dans les deux groupes.

Tableau10: SNPs associés à l'Alchez les individus non obèses.

SNP	Gènes	β Coefficients	Ecart-Type	p
rs2820292	NAV1	2,46	1,13	0,030
rs10182181	ADCY3 DNAJC27 POMC RBJ RBJ POMC	3,78	1,15	0,0011
rs713586	ADCY3 DNAJC27	3,69	1,15	0,0015
rs13107325	SLC39A8	-5,74	2,31	0,013
rs2033529	TDRG1; LRFN2	2,75	1,38	0,046
rs7903146	TCF7L2	2,96	1,25	0,018
rs12296050	TRPM5	2,84	1,39	0,042
rs925946	BDNF	2,74	1,28	0,033
rs12429545	OLFM4	-3,52	1,73	0,042
rs12885454	PRKD1	-3,94	1,21	0,0012
rs2241423	MAP2K5	-2,81	1,36	0,04
rs6600233	MPG	-2,94	1,20	0,014
rs4985155	PDXDC1	2,42	1,21	0,045
rs7239883	LINC00907, RIT2	2,77	1,21	0,022
rs571312	MC4R	-3,43	1,41	0,016
rs17782313	MC4R	-3,44	1,41	0,015

Tableau 11 : SNPs associés à l'AI chez les individus obèses.

SNP	Gènes	β Coefficients	Ecart-Type	p
s17419569	TMEM127	-8,83	3,55	0,013
rs7647305	ETV5 TRA2B	3,30	1,48	0,026
rs9816226	ETV5	3,39	1,62	0,037
rs205262	SNRPC	-3,96	1,41	0,0052
rs6569648	L3MBTL3	6,44	1,61	6,96.10⁻⁵
rs38313	AUTS2	3,08	1,29	0,017
rs11603334	ARAP1	4,21	1,88	0,025
rs7141420	NRXN3	-2,61	1,27	0,040
rs2241423	MAP2K5	-3,314	1,56	0,034
rs16951275	M4P2K5; LBXCOR1	-3,58	1,56	0,022
rs2832390	NRXN3	4,03	1,56	0,010

On observe que 16 SNPs sont associés à l'AI dans le groupe des individus non obèses et 11 SNPs sont associés à l'AI dans le groupe des individus obèses. Le SNP rs2241423 présente une association avec l'AI dans les deux groupes d'individus. Par ailleurs aucun des 6 SNPs spécifiquement associés à une composante du comportement alimentaire dans la littérature n'a été retrouvé associé à cette même composante dans l'étude GECCOS.

Au total, des associations ont été mises en évidence entre 54SNPs connus pour être impliqués dans le développement de l'obésité et les scores d'AE, d'AI ou de RC, chez les individus obèses ou non obèses. L'AI est la composante du comportement alimentaire qui présente le plus d'associations statistiques dans notre étude (27 SNPs).

5) Analyse de médiation entre les SNPs, l'IMC et les comportements alimentaires

Dans les analyses précédentes, nous avons mis en évidence que certains des SNPs étaient associés à différentes composantes du comportement alimentaire mais également à l'IMC. Ainsi, les SNPs rs1051168, rs7498665, rs7359397 et rs3888190 sont significativement associés à la RC ainsi qu'à l'IMC dans le groupe des individus non obèses. Chez les individus obèses, rs555267 est significativement associé à la RC. Dans ce même groupe, rs7647305 et rs9816226 sont significativement associés à l'AI et rs2090409 est significativement associé à l'AE. Ils sont également tous associés à l'IMC dans le groupe des individus obèses. Au total, 8 SNPs, significativement associés à l'IMC et aux comportements alimentaires, ont ainsi pu être étudiés en analyse de médiation (Tableau 12). Cette analyse permet d'estimer la part médiée par les composantes du comportement alimentaire dans la relation entre le SNP et l'IMC.

Tableau 12 : Analyse de médiation entre les SNPs, les composantes du comportement alimentaire et l'IMC.

	Comportement	SNP	$\beta(a)$	p	$\beta(c')$	p	$\beta(c)$	p	Proportion médiée (%)	p
Individus obèses	AI	rs7647305	3,30	0,026	-1,05	0,044	-0,96	0,024	7,5	0,12
	AI	rs9816226	3,39	0,037	-1,0	0,08	-0,90	0,04	7,9	0,16
	RC	rs555267	2,31	0,037	1,17	0,017	1,2	0,008	0,9	0,65
	AE	rs2090409	-3,44	0,047	0,47	0,03	0,98	0,06	6,5	0,11
Individus non obèses	RC	rs3888190	-3,46	0,013	-0,38	0,027	-0,26	0,18	31	0,044
	RC	rs7359397	-3,31	0,017	-0,37	0,030	-0,26	0,12	29	0,044
	RC	rs1051168	-2,82	0,055	-0,40	0,028	-0,30	0,085	24	0,085
	RC	rs7498665	-3,46	0,013	-0,38	0,027	-0,26	0,12	32	0,026

$\beta(a)$: régression linéaire entre SNP et composante du comportement alimentaire

$\beta(c')$: régression linéaire entre SNP et IMC (effet direct)

$\beta(c)$: régression linéaire entre SNP et IMC ajustée sur le comportement en question (effet total)

Nous constatons que la RC est un médiateur de la relation entre les SNPs rs3888190, rs7359397 et rs7498665 et l'IMC chez les individus non obèses. La RC médie 31 % de l'association entre le SNP rs3888190 et l'IMC, 29 % de l'association entre le SNP rs7359397 et l'IMC et 32 % de l'association entre rs7498665 et l'IMC. Nous n'avons pas retrouvé d'effet de médiation des comportements alimentaires dans le groupe des individus obèses.

II. Analyse du suivi des patients obèses

Nous avons cherché à analyser l'effet du suivi des patients obèses non opérés sur leur IMC, leurs composantes du comportement alimentaire et leur score d'activité physique dans la cohorte OSEAN. Nous avons effectué ces analyses chez les patients ayant eu au moins deux consultations de suivi (n=669).

1) Descriptif de la cohorte d'OSEAN

Tableau 13 : Caractéristiques de la population d'étude (n = 669).

Variables	Moyennes \pm SD ou %	
Femmes (%)	88	
Age (ans)	43,8 \pm 12,6	
IMC (kg/m ²)	41,5 \pm 0,42	
Activité physique	14,1 \pm 0,4	
TFEQ	RC	51,2 \pm 1,55
	AE	40,8 \pm 1,3
	AI	38,2 \pm 1,0
SSE (%)	Faible	34
	Intermédiaire	39

Parmi les 669 patients obèses suivis au moins deux fois, (en V1 et V2), 171 ont été revus une troisième fois (en V3).

2) Evolution au cours du suivi

Nous avons analysé l'évolution de l'IMC, des trois composantes des comportements alimentaires (RC, AE et AI) et du score d'activité physique entre les visites V1, V2 et V3. Le délai entre les visites varie de 8 à 12 mois.

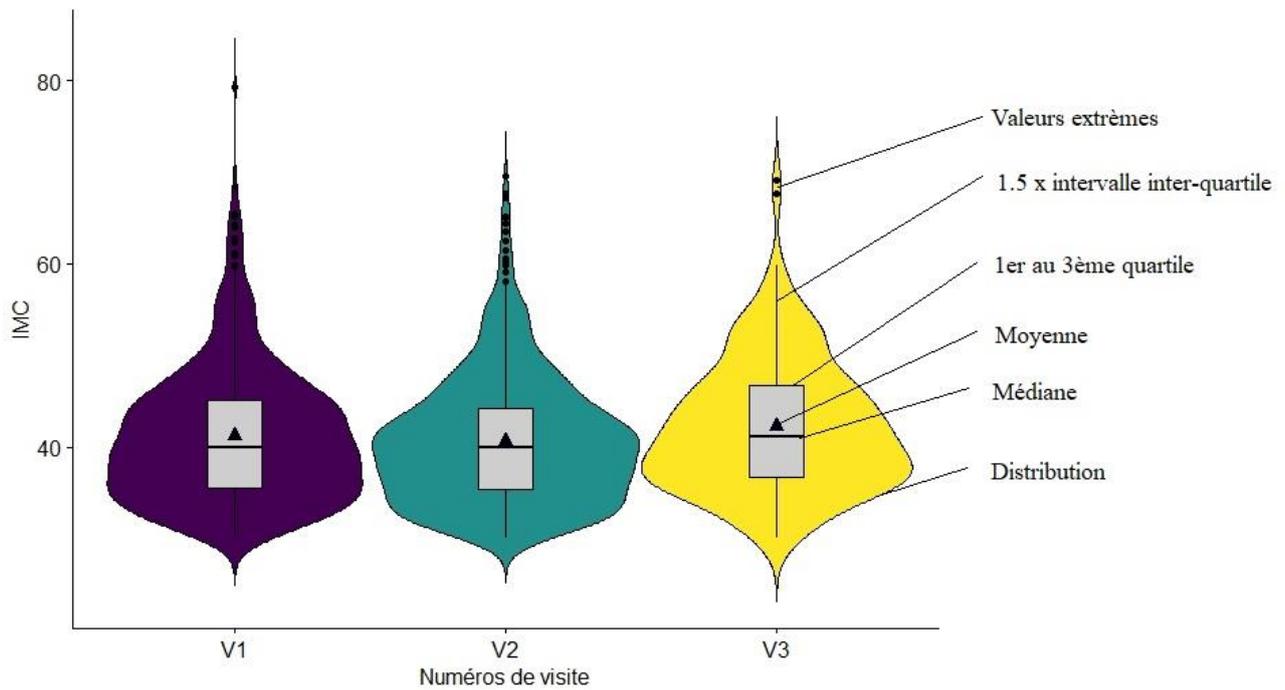
Tableau 14 : Evolution des moyennes*des paramètres de suivi des individus obèses au cours du temps.

Variables	V1 (669)	V2 (669)	V3 (171)	βcoefficient de tendance	Ecart-type	p*
Délai entre visites (jours)	-	242 ± 348	361 ± 439	-	-	-
IMC (kg/m ²)	41,5 ± 0,42	41,1 ± 0,42	41,2 ± 0,47	-0,22	0,11	0,04
RC	38,2 ± 1,0	40,0 ± 1,1	41,2 ± 1,58	+1,61	0,63	0,01
AE	51,2 ± 1,55	40,4 ± 1,6	41,4 ± 2,2	-7,22	0,78	< 2.10⁻¹⁶
AI	40,8 ± 1,3	31,9 ± 1,3	32,1 ± 1,8	-6,18	0,67	< 2.10⁻¹⁶
Activité physique	14,1 ± 0,4	16,9 ± 0,4	17,6 ± 0,6	+2,18	0,25	7.10⁻¹⁴

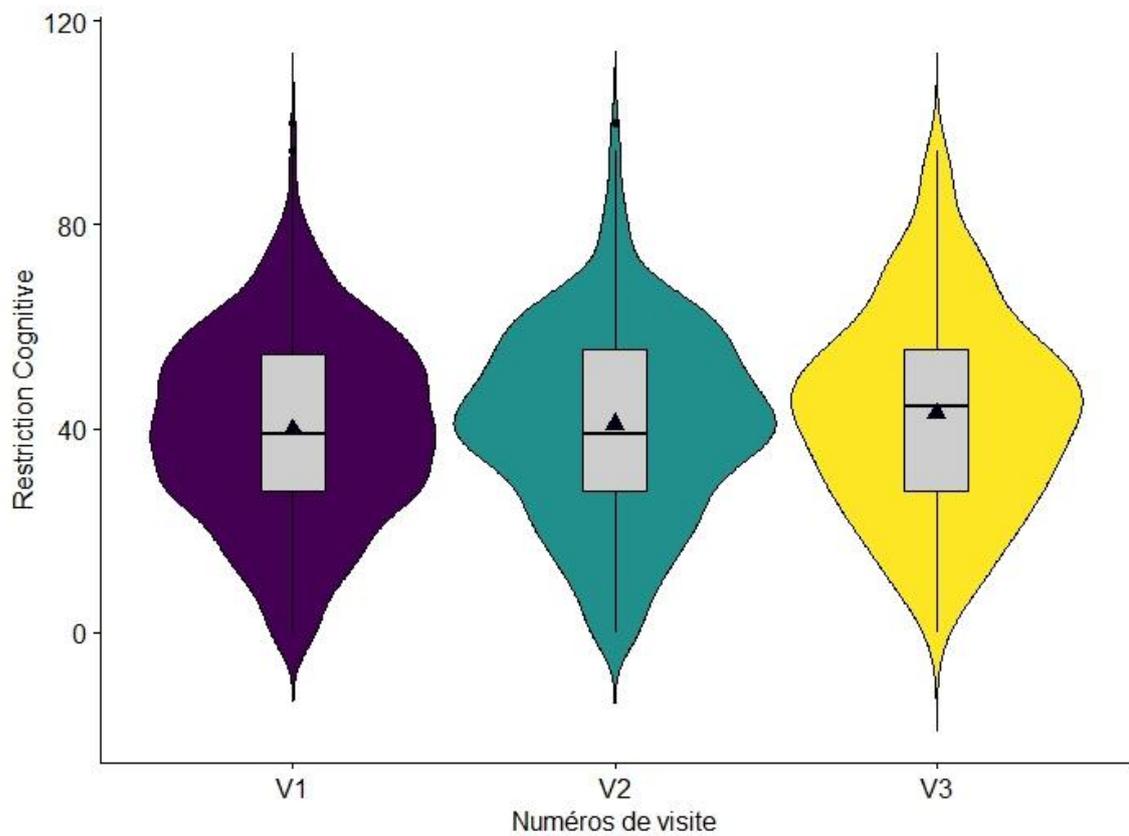
* moyennes et p ajustées sur le sexe, l'âge et le SSE

Nous constatons que l'IMC diminue (-0.2 kg/m², p = 0,04) au cours du suivi. En parallèle, nous constatons que le score de RC augmente progressivement au cours du suivi (+1.6, p = 0,01). Sur le plan de l'AE et de l'AI, leur score diminue de façon très significative (-7.2 et -6.2, respectivement, p < 2.10⁻¹⁶). En ce qui concerne l'activité physique, on constate une nette augmentation au cours du temps (+2.2, p < 2.10⁻¹⁶)

Les figures suivantes présentent l'évolution de la distribution des différents paramètres analysés à chaque consultation.

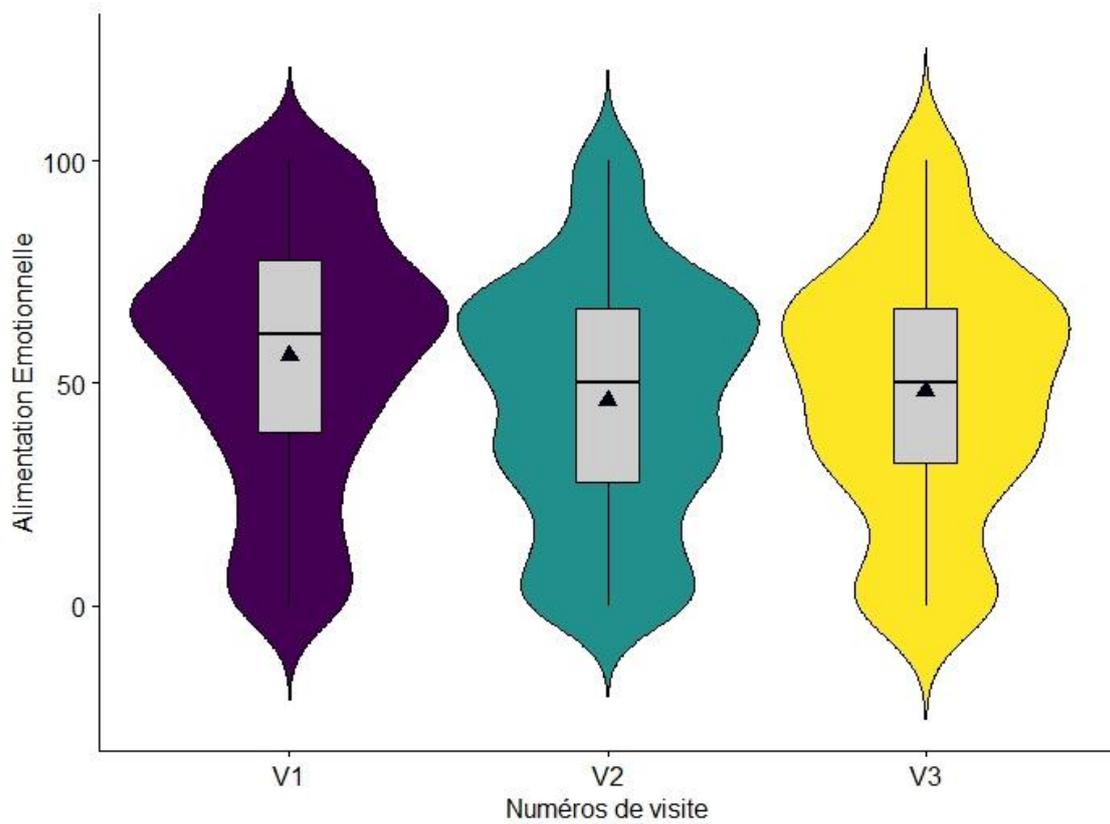
Figure 6 : Variation de l'IMC (kg/m²) au cours du suivi (avec légende).

La figure 6, représentant l'évolution de l'IMC, montre que le profil de densité est en baisse au cours du suivi, avec un pic en dessous de 40 plus important en V3 qu'en V1.

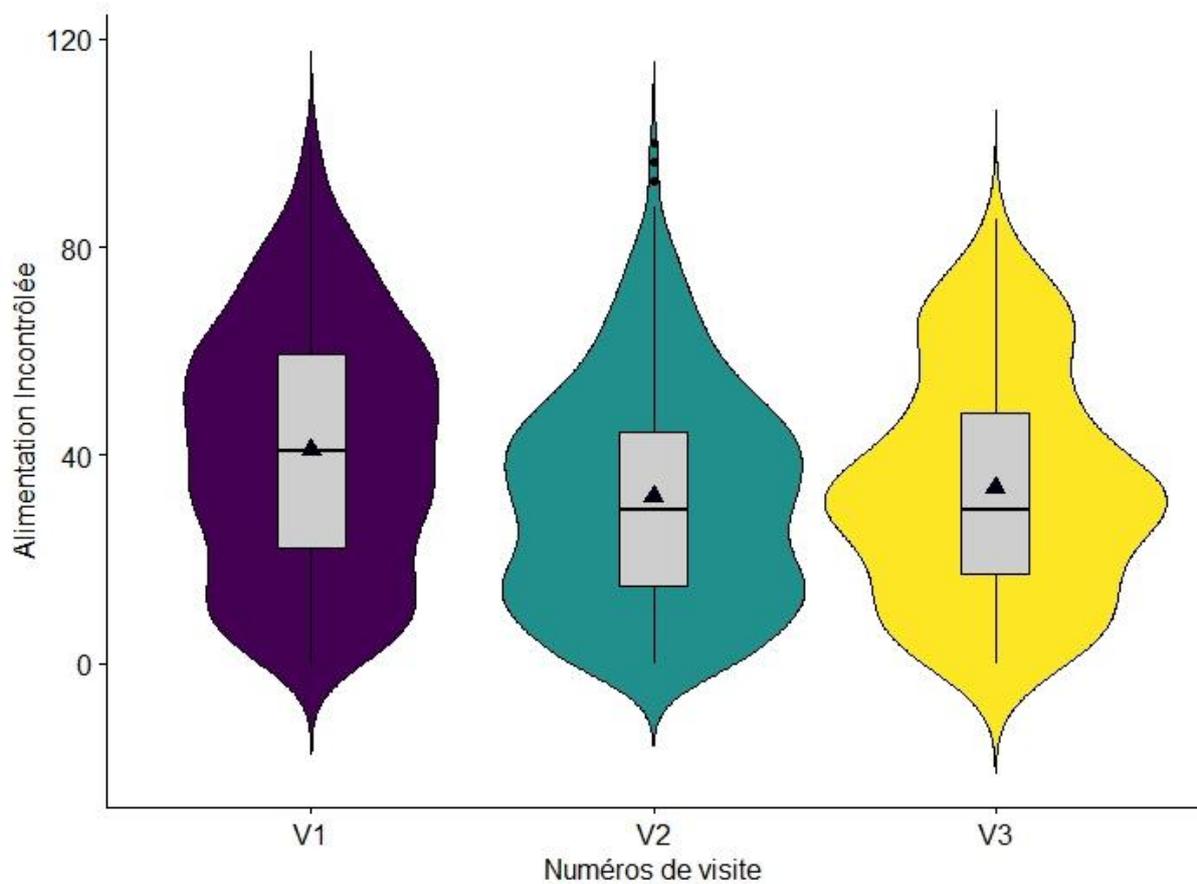
Figure 7: Variation de la RC au cours du suivi.

La figure 7 visualise la variation de la RC au cours du suivi. On peut constater que d'une façon globale, la zone de plus grande densité de valeur augmente progressivement entre V1 et V3 jusqu'à dépasser le score de 40, visible avec le pic supérieur à 40 en V3.

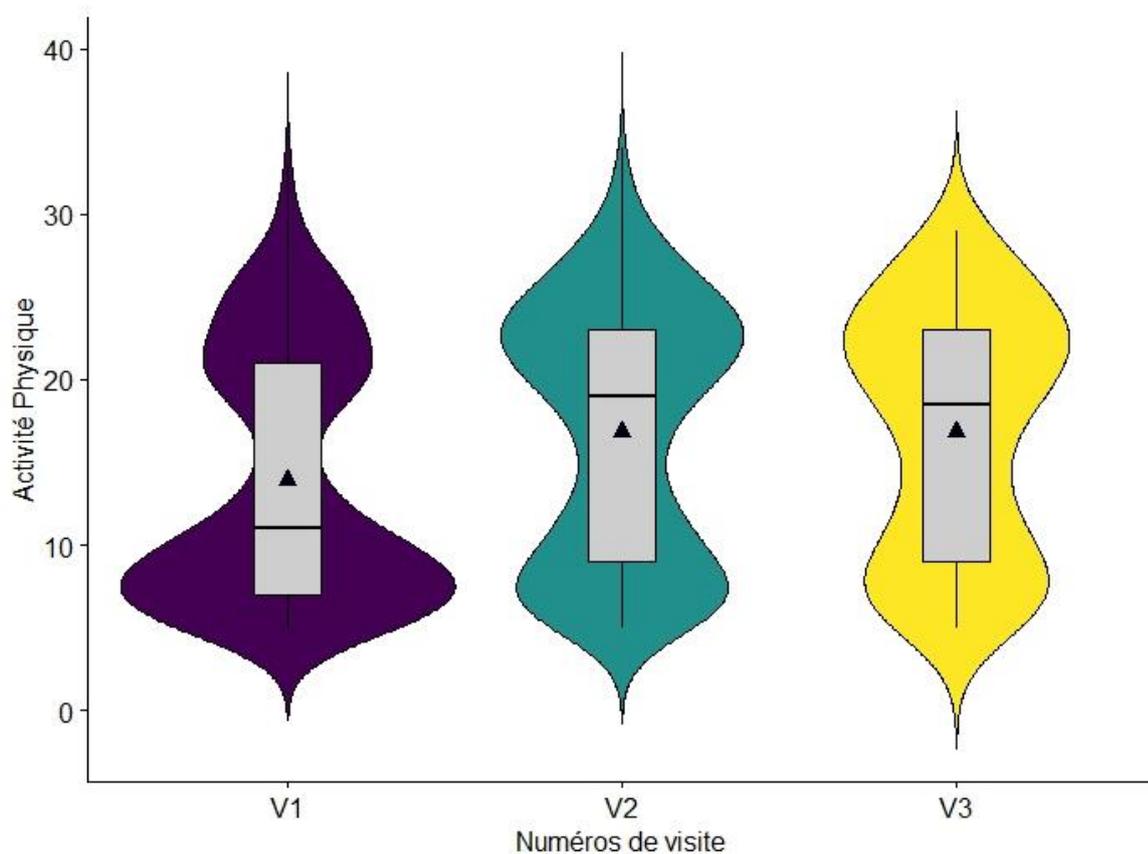
Figure 8 : Variation de l'AE au cours du suivi.



La figure 8 représente l'évolution du score de l'AE au cours du temps. On constate que la moyenne et la médiane diminuent en dessous du seuil de 50 dès la deuxième visite.

Figure 9 : Variation de l'AI au cours du suivi.

La figure 9 représente l'évolution du score de l'AI au cours du suivi. On constate que les médianes et moyennes des 3 groupes sont différentes avec une franche diminution entre V1 et V2. On constate aussi cette diminution nette au niveau de la distribution de la population avec un pic marqué en dessous de seuil de 40 en V3.

Figure 10 : Variation de l'activité physique au cours du suivi.

Sur la figure représentant l'activité physique, on constate une inversion du profil de densité. Ainsi la majeure partie des individus obèses sont en dessous d'un score de 10 en V1 alors qu'en V3 on constate que la plus grande densité de population est au-dessus de 20.

Ainsi, par cette représentation graphique, il est intéressant de visualiser les profils de densité. Cela permet de comprendre l'évolution des paramètres et de constater que les profils de densité évoluent de façon franche au cours du suivi. On note une diminution de l'IMC, de l'AI et de l'AE et une augmentation de la RC et de l'activité physique au cours du suivi des patients obèses.

Discussion

Nos analyses ont montré que, dans l'étude GECCOS, les scores des trois composantes du comportement alimentaire étudiées sont plus élevées dans le groupe des individus obèses que dans le groupe des individus non obèses, notamment pour l'AE et l'AI. Ces résultats justifient notre choix de réaliser les analyses statistiques sur l'IMC et les composantes des comportements alimentaires en séparant les individus obèses et non-obèses. En effet, les scores des composantes du comportement alimentaires (et l'IMC) sont trop disparates. Nos données sont en accord avec ce qui est actuellement montré dans la littérature, comme dans l'étude de Löffler *et al.*(31) montrant qu'un IMC élevé est associé à des scores élevés des composantes du comportement évalués par le TFEQ. L'AE, par sa propension affective, entraîne une fragilité et une absence de considération des sensations alimentaires. L'AI représente un facteur de risque d'accroissement pondéral important et parfois rapide du fait de prises alimentaires très supérieures aux besoins physiologiques de l'individu(32,33). Ces comportements déséquilibrent la balance énergétique en faveur d'un apport calorique trop important par rapport aux besoins physiologiques. Le lien entre ces deux composantes du comportement alimentaire et l'obésité avaient déjà été mis en évidence par Konttinen *et al.*(34).

Nous constatons également que le score d'activité physique est bien plus bas dans le groupe des individus obèses que dans celui des individus non obèses. Cette notion est retrouvée dans plusieurs études, dont une étude de cohorte allemande (35) qui avait décrit une relation inverse entre IMC et activité physique.

Les analyses génétiques ont permis de mettre en évidence des associations entre 54 SNPs (localisés dans de multiples gènes dont FTO, MC4R, SH2B1,..), déjà connus comme associés à l'IMC dans la littérature, et les composantes des comportements alimentaires des individus obèses ou non obèses. Ces associations témoignent de l'importance de l'influence des comportements alimentaires sur le déterminisme du poids corporel et de l'importante contribution des facteurs de prédisposition génétique dans ces comportements. Cependant, il est intéressant de constater qu'aucun polymorphisme n'est commun aux deux groupes d'individus. Cela pourrait s'expliquer par les différences des scores des composantes du comportement alimentaire entre ces deux groupes.

Sur le plan de AI, il a été montré que cette composante du comportement alimentaire était associée à l'obésité de façon aussi bien génétique, phénotypique qu'environnementale (33).

Cet aspect complexe des comportements réaffirme et renforce l'importance d'une prise en charge adaptée, avec un travail sur les comportements alimentaires et les sensations alimentaires par l'intermédiaire de l'éducation thérapeutique, ceci pour permettre aux patients de retrouver une alimentation intuitive et des sensations alimentaires (26).

Nous constatons par ailleurs que la RC est un facteur médiateur de la relation existant entre les SNPs rs3888190, rs7359397 et rs7498665 et l'IMC chez les individus non obèses. Il n'a jamais été montré dans la littérature de relation entre ces trois SNPs et la RC. Ces trois SNPs sont localisés à proximité des gènes *SH2B1*, codant une protéine activant plusieurs kinases en tant que cytokines ou facteur de croissance cellulaire, et *ATP2A1*, codant la pompe SERCA, pompe ATPase calcium dépendante présente sur les cellules musculaires. Ces trois SNPs présentent un déséquilibre de liaison parfait entre eux ($r^2=1$), ce qui implique qu'ils correspondent au même signal d'association. À ce jour, aucune fonctionnalité n'a été montrée pour ces SNPs (ou pour d'autres qui seraient également en DL). Ces SNPs sont associés à un score de RC moins élevé et à un IMC moins élevé. Ainsi ces SNPs sont associés à une baisse de l'IMC, en partie par l'intermédiaire d'une diminution de la RC chez les individus non-obèses. Il a déjà été montré dans l'étude de De-Lauzon-Guillain *et al.*(36), que le comportement alimentaire était un facteur médiateur de la relation entre SNPs et IMC.

Dans la suite des analyses, chez les individus obèses cette fois, nous constatons que l'IMC présente une diminution faible mais significative au cours du suivi réalisé (baisse de 0,22 kg/m²). Le score de RC se majore et semble se stabiliser au fur et à mesure des consultations. De nombreuses études ont analysé les liens entre la RC et l'évolution de l'IMC et ont développé l'idée qu'une RC souple favorisait la stabilisation (37,38). De plus, nous avons mis en évidence que les scores d'AE et d'AI, composantes du comportement alimentaire prédisposant à une prise de poids, diminuent au cours du suivi. Concernant l'AE, ce comportement pourrait être médié par la présence sous-jacente d'une dépression ou de troubles de l'humeur (39,40). Il aurait donc été pertinent d'ajuster nos résultats sur l'état émotionnel des patients. Au cours des consultations, un questionnaire comprenant un score émotionnel - le score de DUKE - était parfois complété par les patients mais la trop grande quantité de

données manquantes pour cette variable aurait abaissé la puissance de nos analyses. Néanmoins, en effectuant les analyses dans le sous-groupe d'individus ayant répondu au questionnaire, et en ajustant sur le score d'anxiété, les résultats initiaux sur l'AE ne sont pas modifiés. L'anxiété des individus n'explique donc pas ces associations. Une étude récente a montré que la diminution des accès d'AI était associée à l'augmentation de la RC (32). Il a déjà été montré que modifier ces comportements en travaillant sur les sensations alimentaires et la durée du repas, en association avec d'autres conseils portant sur l'hygiène de vie, seraient donc en mesure d'apporter des bénéfices aux patients au cours de leur suivi (25).

On note aussi que l'activité physique augmente fortement au cours du suivi, avec un profil de densité qui s'inverse presque totalement entre V1 et V3. De nombreuses études ont analysé l'impact de l'activité physique sur l'obésité par l'intermédiaire de l'IMC ou du tissu graisseux (adipocytes). L'activité physique permet de diminuer la quantité de tissu adipeux (35,41), de stabiliser l'IMC (42–44) et d'avoir une meilleure image de soi (35). Cette pratique peut également moduler la prédisposition génétique à l'obésité (45,46).

Notre travail présente certaines limites. Tout d'abord, l'étude GECCOS manque de puissance à ce jour. L'effectif de 1084 individus est insuffisant par rapport à d'autres études comme dans les GWAS qui rassemblent de multiples cohortes. Cela retentit sur les associations que nous avons pu trouver lors de l'analyse de régression logistique entre les SNPs associés dans la littérature à l'obésité et l'IMC, et le risque d'obésité dans GECCOS (seulement 9 SNPs sur 207 significativement associés à l'obésité). Néanmoins, notre étude est préliminaire et l'étude de la cohorte GECCOS va être prochainement regroupée avec d'autres cohortes afin d'obtenir une puissance statistique suffisante. Malgré cela, nous avons quand même réussi à associer 54 SNPs de l'obésité aux comportements alimentaires, ce qui suggère fortement que les comportements alimentaires peuvent influencer le développement d'une obésité.

Sur le plan de l'analyse du suivi des patients, seulement 171 patients ont été revus pour une troisième visite, ce qui représente un effectif insuffisant. Par ailleurs, on ne peut comparer les résultats obtenus lors du suivi avec ceux des patients qui n'ont pas souhaité poursuivre le suivi puisque les données n'ont pas été recueillies.

Enfin, sur le plan des analyses statistiques, une correction pour tests multiples devrait être appliquée. Dans notre cas, 207 SNPs ont été testés et le seuil statistique devrait donc être abaissé à $2,4 \cdot 10^{-4}$ (= $0.05/207$). Aucune association détectée n'atteint

ce seuil dans notre étude. En réalité, cette correction sera effectuée par la suite lorsque la méta-analyse avec les autres études sera réalisée.

Notre travail présente également des avantages. Sur le plan des analyses génétiques, nous avons pu tester un grand nombre de SNPs en une seule fois et prendre en considération les données de phénotypage des comportements alimentaires encore peu collectées dans des études épidémiologiques à ce jour. Nous avons ainsi pu mettre en évidence 54 SNPs associés aux comportements alimentaires, ce qui n'avait encore jamais été montré. Ce travail génère des résultats préliminaires par rapport à l'analyse pangénomique prévue par la suite. Sur le plan de l'analyse du suivi, l'étude OSEAN présente l'avantage d'être longitudinale et interventionniste. Plusieurs études ont déjà effectué ce travail de suivi mais très peu l'ont effectué individuel. Il s'agissait en priorité d'interventions par téléphone ou par SMS, rappelant des règles hygiéno-diététiques, ou conseillant la pratique d'une activité physique(42,47–49). Notre étude présente donc l'avantage d'un temps de consultation dédié. Les patients ont également eu la chance de suivre des ateliers d'activité physique adaptée au sein de l'association Rest'O avec le programme « Changer pour mieux être ».

Dans le prolongement de ce travail, il sera par la suite utile de calculer un score polygénique (regroupement de plusieurs SNPs) (12,50) afin d'augmenter la puissance statistique de l'étude. Dans le cadre du suivi d'individus obèses, il sera aussi intéressant de rechercher quels sont les éléments à renforcer afin d'améliorer les bénéfices d'un suivi, sur l'IMC mais également sur la qualité de vie.

Conclusion

En conclusion, nos recherches ont mis en évidence 54 SNPs associés dans la littérature à l'IMC et associés aux comportements alimentaires dans l'étude GECCOS. Ces déterminants génétiques des comportements alimentaires pourraient expliquer leurs associations avec l'obésité. De plus, la restriction cognitive est un facteur médiateur de la relation entre certains de ces SNPs et l'IMC. Enfin, au cours d'un suivi individuel sur environ vingt mois, nous constatons une diminution de l'IMC, de l'AI et de l'AE et une augmentation de la RC et de l'activité physique chez les individus atteints d'obésité.

Références bibliographiques

1. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 04 2016;353:i2156.
2. Faucher P, Poitou C. Physiopathologie de l'obésité. *Rev Rhum Monogr*. févr 2016;83(1):6-12.
3. Busutil R, Espallardo O, Torres A, Martínez-Galdeano L, Zozaya N, Hidalgo-Vega Á. The impact of obesity on health-related quality of life in Spain. *Health Qual Life Outcomes*. 10 oct 2017;15(1):197.
4. World Health Statistics 2014 - World Health Organization Disponible sur: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2014_Part3.pdf
5. state-food-security-nutrition-2019-inbrief-en.pdf. Disponible sur: <https://www.who.int/nutrition/publications/foodsecurity/state-food-security-nutrition-2019-inbrief-en.pdf>
6. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. (I.N.S.E.R.M.). Paris. FRA. Obépi-Roche 2012 : enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Neuilly-sur-Seine: Institut Roche de l'Obésité; 2012 p. (59p.).
7. Tholin S, Rasmussen F, Tynelius P, Karlsson J. Genetic and environmental influences on eating behavior: the Swedish Young Male Twins Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(3):564–569.
8. Rankinen T, Bouchard C. Genetics of Food Intake and Eating Behavior Phenotypes in Humans. *Annu Rev Nutr*. août 2006;26(1):413-34.
9. Karlsson J, Persson LO, Sjostrom L, Sullivan M. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24:1715-1725. Psychometric properties and factor structure of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) in obese men and women. Results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study Disponible sur: <https://www.nature.com/ijo/journal/v24/n12/pdf/0801442a.pdf>
10. Kotz CM, Perez-Leighton CE, Teske JA, Billington CJ. Spontaneous Physical Activity Defends Against Obesity. *Curr Obes Rep*. déc 2017;6(4):362-70.
11. Zaitlen N, Kraft P, Patterson N, Pasaniuc B, Bhatia G, Pollack S, et al. Using Extended Genealogy to Estimate Components of Heritability for 23 Quantitative and Dichotomous Traits. *PLoS Genet* ;Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667752/>
12. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 12 févr 2015;518(7538):197-206.
13. Herrera BM, Lindgren CM. The Genetics of Obesity. *Curr Diab Rep*. déc 2010;10(6):498-505.

14. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five Years of GWAS Discovery. *Am J Hum Genet.* 13 janv 2012;90(1):7-24.
15. Castillo JJ, Hazlett ZS, Orlando RA, Garver WS. A global evolutionary and metabolic analysis of human obesity gene risk variants. *Gene.* 5 sept 2017;627:412-9.
16. Pigeyre M, Rousseaux J, Trouiller P, Dumont J, Goumidi L, Bonte D, et al. How obesity relates to socio-economic status: identification of eating behavior mediators. *Int J Obes.* nov 2016;40(11):1794-801.
17. on behalf of the HELENA Study group, Pigeyre M, Bokor S, Romon M, Gottrand F, Gilbert CC, et al. Influence of maternal educational level on the association between the rs3809508 neuromedin B gene polymorphism and the risk of obesity in the HELENA study. *Int J Obes.* mars 2010;34(3):478-86.
18. Inra PE et al. Comportements alimentaires. :276.
19. Srivastava A, Srivastava N, Mittal B. Genetics of Obesity. *Indian J Clin Biochem.* oct 2016;31(4):361-71.
20. Cathelain S, Brunault P, Ballon N, Réveillère C, Courtois R. L'addiction à l'alimentation : définition, mesure et limites du concept, facteurs associés et implications cliniques et thérapeutiques. *Presse Médicale.* déc 2016;45(12):1154-63.
21. Berthoud H-R, Morrison C. The Brain, Appetite, and Obesity. *Annu Rev Psychol.* janv 2008;59(1):55-92.
22. Bertin E, Ostermann G. Comportement alimentaire et obésité : place de la symbolique alimentaire. *Cah Nutr Diététique.* juin 2017;52(3):122-8.
23. NUTRITION, OBESITE, ACTIVITES PHYSIQUES, POITOU-CHARENTES, SYNTHESE.pdf . Disponible sur: <http://www.ors-poitou-charentes.org/pdf/AIQ0x8SyntNut14.pdf>
24. Rapport sur l'organisation de la recherche et ses perspectives en matière de prévention et de traitement de l'obésité.pdf . Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r10-158/r10-1581.pdf>
25. Hillier-Brown FC, Summerbell CD, Moore HJ, Routen A, Lake AA, Adams J, et al. The impact of interventions to promote healthier ready-to-eat meals (to eat in, to take away or to be delivered) sold by specific food outlets open to the general public: a systematic review. *Obes Rev.* 1 janv 2016;n/a-n/a.
26. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019;12(1):40-66.
27. Lecerf J-M. Obésité. Pourquoi les régimes échouent-ils ? *Nutr Clin Métabolisme.* 1 juin 2013;27(2):74-81.
28. Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement. ANSES.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0099Ra.pdf>

29. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* févr 2009;41(2):459-71.
30. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol.* déc 1986;51(6):1173-82.
31. Löffler A, Luck T, Then FS, Sikorski C, Kovacs P, Böttcher Y, et al. Eating Behaviour in the General Population: An Analysis of the Factor Structure of the German Version of the Three-Factor-Eating-Questionnaire (TFEQ) and Its Association with the Body Mass Index. *PloS One.* 2015;10(7):e0133977.
32. Rouhani MH, Haghghatdoost F, Surkan PJ, Azadbakht L. Associations between dietary energy density and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition.* oct 2016;32(10):1037-47.
33. Vainik U, García-García I, Dagher A. Uncontrolled eating: a unifying heritable trait linked with obesity, overeating, personality and the brain. *Eur J Neurosci.* 2019;50(3):2430-45.
34. Konttinen H, Llewellyn C, Wardle J, Silventoinen K, Joensuu A, Männistö S, et al. Appetitive traits as behavioural pathways in genetic susceptibility to obesity: a population-based cross-sectional study. *Sci Rep.* 1 oct 2015;5:14726.
35. Tittlbach SA, Jekauc D, Schmidt SCE, Woll A, Bös K. The relationship between physical activity, fitness, physical complaints and BMI in German adults - results of a longitudinal study. *Eur J Sport Sci.* sept 2017;17(8):1090-9.
36. De Lauzon-Guillain B, Clifton EA, Day FR, Clément K, Brage S, Forouhi NG, et al. Mediation and modification of genetic susceptibility to obesity by eating behaviors. *Am J Clin Nutr.* oct 2017;106(4):996-1004.
37. Urbanek JK, Metzgar CJ, Hsiao PY, Piehowski KE, Nickols-Richardson SM. Increase in cognitive eating restraint predicts weight loss and change in other anthropometric measurements in overweight/obese premenopausal women. *Appetite.* avr 2015;87:244-50.
38. Morin I, Bégin C, Maltais-Giguère J, Bédard A, Tchernof A, Lemieux S. Impact of Experimentally Induced Cognitive Dietary Restraint on Eating Behavior Traits, Appetite Sensations, and Markers of Stress during Energy Restriction in Overweight/Obese Women. *J Obes.* 2018;2018:4259389.
39. Lazarevich I, Irigoyen Camacho ME, Velázquez-Alva MDC, Zepeda Zepeda M. Relationship among obesity, depression, and emotional eating in young adults. *Appetite.* 01 2016;107:639-44.
40. van Strien T, Konttinen H, Homberg JR, Engels RCME, Winkens LHH. Emotional eating as a mediator between depression and weight gain. *Appetite.* 1 mai 2016;100:216-24.
41. Celis-Morales C, Marsaux CFM, Livingstone KM, Navas-Carretero S, San-Cristobal R,

- O'donovan CB, et al. Physical activity attenuates the effect of the FTO genotype on obesity traits in European adults: The Food4Me study. *Obes Silver Spring Md.* avr 2016;24(4):962-9.
42. Sniehotta FF, Evans EH, Sainsbury K, Adamson A, Batterham A, Becker F, et al. Behavioural intervention for weight loss maintenance versus standard weight advice in adults with obesity: A randomised controlled trial in the UK (NULevel Trial). *Ma RCW, éditeur. PLOS Med.* 7 mai 2019;16(5):e1002793.
 43. Simpson SA, McNamara R, Shaw C, Kelson M, Moriarty Y, Randell E, et al. A feasibility randomised controlled trial of a motivational interviewing-based intervention for weight loss maintenance in adults. *Health Technol Assess Winch Engl.* juill 2015;19(50):v-vi, xix-xxv, 1-378.
 44. Evans EH, Araújo-Soares V, Adamson A, Batterham AM, Brown H, Campbell M, et al. The NULevel trial of a scalable, technology-assisted weight loss maintenance intervention for obese adults after clinically significant weight loss: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 22 sept 2015;16:421.
 45. Celis-Morales CA, Lyall DM, Petermann F, Anderson J, Ward J, Iliodromiti S, et al. Do physical activity, commuting mode, cardiorespiratory fitness and sedentary behaviours modify the genetic predisposition to higher BMI? Findings from a UK Biobank study. *Int J Obes* 2005. août 2019;43(8):1526-38.
 46. Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D, Amouyel P. Beta2-adrenoceptor gene polymorphism, body weight, and physical activity. *Lancet Lond Engl.* 13 mars 1999;353(9156):896.
 47. Perri MG, Limacher MC, Durning PE, Janicke DM, Lutes LD, Bobroff LB, et al. Extended-Care Programs for Weight Management in Rural Communities: The Treatment of Obesity in Underserved Rural Settings (TOURS) Randomized Trial. *Arch Intern Med.* 24 nov 2008;168(21):2347.
 48. Dale KS, McAuley KA, Taylor RW, Williams SM, Farmer VL, Hansen P, et al. Determining optimal approaches for weight maintenance: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J.* 12 mai 2009;180(10):E39-46.
 49. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle Modification for Obesity: New Developments in Diet, Physical Activity, and Behavior Therapy. *Circulation.* 6 mars 2012;125(9):1157-70.
 50. Cornelis MC, Rimm EB, Curhan GC, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB, et al. Obesity susceptibility loci and uncontrolled eating, emotional eating and cognitive restraint behaviors in men and women. *Obes Silver Spring Md.* mai 2014;22(5):E135-141.

Annexes

Annexe 1 : Le questionnaire TFEQ-R21 (Three-Factor Eating Questionnaire – 21 items)

1. À table, je prends délibérément de petites parts comme moyen de contrôler mon poids :

Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

2. Quand je me sens anxieux (se), je me surprends à manger :

Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

3. Parfois, lorsque je commence à manger, j'ai l'impression que je ne vais pas pouvoir m'arrêter :

Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

4. Quand j'ai le cafard, il m'arrive souvent de manger trop :

Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

5. J'évite de manger certains aliments car ils me font grossir :

Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

6. Lorsque je suis avec quelqu'un qui mange, cela me donne souvent assez faim pour manger aussi :

Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

7. Quand je me sens tendu ou crispé, je ressens souvent le besoin de manger :

Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

8. J'ai si faim que j'ai souvent l'impression que mon estomac est un puits sans fond :

Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

9. Comme j'ai toujours faim, il m'est difficile d'arrêter de manger avant d'avoir terminé mon assiette :

Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

10. Lorsque je me sens seul(e), je me console en mangeant :

- Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

11. À table, je me retiens volontairement de manger pour ne pas prendre de poids:

- Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

12. Quand je sens une odeur de grillade ou que je vois un morceau de viande juteux, je trouve très difficile de me retenir de manger même si je viens de terminer un repas :

- Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

13. J'ai toujours assez faim pour manger à n'importe quelle heure :

- Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

14. Je me sens nerveux, j'essaie de me calmer en mangeant :

- Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

15. La vue d'un aliment appétissant me donne souvent tellement faim que je suis obligé de manger tout de suite :

- Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

16. Quand je me sens déprimé, je veux manger :

- Complètement faux Assez faux Assez vrai Entièrement vrai

17. Vous arrive-t'il d'éviter de «faire des provisions» d'aliments qui vous tentent ?

- Jamais ou presque Rarement Souvent Presque toujours

18. Avez-vous tendance à manger volontairement moins que vous n'en avez envie ?

- Pas du tout Un peu Modérément Fortement

19. Vous arrive-t'il de vous « empiffrer » bien que vous n'ayez pas faim ?

- Jamais Rarement Parfois Au moins une fois/semaine

20. À quels moments avez-vous une sensation de faim ?

- Uniquement à l'heure des repas Parfois entre les repas
 Souvent entre les repas Presque tout le temps

21. Sur une échelle allant de 1 à 8, où 1 signifie « pas de restriction du tout sur l'alimentation » (c'est-à-dire que vous mangez ce que vous voulez quand vous le voulez) et 8 « une restriction importante » (c'est-à-dire que vous limitez en permanence la prise alimentaire sans jamais craquer), quel chiffre vous donnez-vous ? Entourez le chiffre qui correspond le mieux à votre cas.

1 2 3 4 5 6 7 8

Annexe 2 : Test d'auto-évaluation de l'activité physique d'après Ricci J et Gagnon

Points	1	2	3	4	5
A- Activités quotidiennes					
1- Quelle intensité d'activité physique votre travail requiert-il?	<input type="checkbox"/> Légère	<input type="checkbox"/> Modérée	<input type="checkbox"/> Moyenne	<input type="checkbox"/> Intense	<input type="checkbox"/> Très intense
2- En dehors de votre travail régulier, combien d'heures consacrez-vous par semaine aux travaux légers: bricolage, jardinage, ménage, etc.?	<input type="checkbox"/> - de 2h	<input type="checkbox"/> 3 à 4h	<input type="checkbox"/> 5 à 6h	<input type="checkbox"/> 7 à 9h	<input type="checkbox"/> 10h et plus
3- Combien de minutes par jour consacrez-vous à la marche?	<input type="checkbox"/> - de 15'	<input type="checkbox"/> 16 à 30'	<input type="checkbox"/> 31 à 45'	<input type="checkbox"/> 46 à 60'	<input type="checkbox"/> 61' et plus
4- Combien d'étages en moyenne, montez-vous à pied chaque jour?	<input type="checkbox"/> - de 2	<input type="checkbox"/> 3 à 5	<input type="checkbox"/> 6 à 10	<input type="checkbox"/> 11 à 15	<input type="checkbox"/> 16 et plus
B- Activités sportives et récréatives					
5- Pratiquez-vous régulièrement une ou des activités physiques ou récréatives?	<input type="checkbox"/> Non				<input type="checkbox"/> Oui
6- À quelle fréquence pratiquez-vous l'ensemble de ces activités?	<input type="checkbox"/> 1 à 2/mois	<input type="checkbox"/> 1/semaine	<input type="checkbox"/> 2/semaine	<input type="checkbox"/> 3/semaine	<input type="checkbox"/> 4 et +/semaine
7- Combien de minutes consacrez-vous en moyenne à chaque séance d'activité physique?	<input type="checkbox"/> - de 15'	<input type="checkbox"/> 16 à 30'	<input type="checkbox"/> 31 à 45'	<input type="checkbox"/> 46 à 60'	<input type="checkbox"/> 61' et plus
8- Habituellement, comment percevez-vous votre effort? (le chiffre 1 représentant un effort très facile et le 5 un effort difficile)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Score total (A+B)=.../40

AUTEUR : Nom : LISEMBARD

Prénom : Gabrielle

Date de Soutenance : 11 octobre 2019

Titre de la Thèse : Identification des déterminants génétiques des comportements alimentaires médiant l'obésité humaine et analyse de la prise en charge thérapeutique des patients obèses.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Médecine Générale - Nutrition

DES + spécialité : Médecine Générale - Nutrition

Mots-clés : Génétique - Obésité - Comportement Alimentaire - Activité Physique

Contexte : L'obésité est une maladie complexe et multifactorielle, causée par des déterminants génétiques (polymorphismes ou SNPs) et des facteurs environnementaux. Les comportements alimentaires jouant un rôle important dans le contrôle du poids corporel, les objectifs de ce travail étaient d'identifier les déterminants génétiques des comportements alimentaires médiant l'obésité humaine et d'analyser la prise en charge thérapeutique de patients obèses.

Méthode : La cohorte OSEAN (Obésité Sévère de l'Enfant et de l'Adulte en Nord/Pas-de-Calais) a été constituée au sein du CHRU de Lille et inclut 2213 patients obèses ayant bénéficié d'au moins une consultation en nutrition entre 2004 et 2016. L'étude GECCOS (Gene Environment Case Control Study of Obesity) réunit 683 adultes obèses (Indice de Masse Corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m²), issus de l'étude OSEAN et 401 adultes non obèses ne souffrant pas d'obésité (IMC < 30 kg/m²), recrutés au Centre pour la Prévention des Maladies et de l'Éducation de la Santé de l'Institut Pasteur de Lille. Trois composantes du comportement alimentaire ont été évaluées chez ces individus: l'alimentation émotionnelle (AE), l'alimentation incontrôlée (AI) et la restriction cognitive (RC) à l'aide du Three-factor Eating Questionnaire (TFEQ-R21).

Résultats : Dans l'étude GECCOS, des associations ont été mises en évidence entre 54 SNPs connus pour être impliqués dans le développement de l'obésité et les scores d'AE, d'AI ou de RC, chez les individus obèses ou non obèses. De plus, nous avons pu mesurer que la RC médie d'environ 30 % de l'association entre les SNPs rs3888190, rs7359397 et rs7498665 et l'IMC chez les individus non obèses. Ces 3 SNPs sont localisés à proximité des gènes *SH2B1* et *ATP2A1*. Enfin, dans la cohorte OSEAN, l'IMC, l'AI et l'AE des patients obèses diminuent au cours du suivi (environ 20 mois) alors que la RC et l'activité physique augmentent.

Conclusion : Notre étude a permis d'identifier 54 déterminants génétiques de l'obésité qui sont également des déterminants génétiques des comportements alimentaires, ce qui pourrait expliquer leurs associations avec l'obésité. Egalement, lors du suivi nutritionnel de patients obèses, les comportements favorisant l'obésité diminuent. Ces données suggèrent que les comportements alimentaires, facteurs modifiables, jouent un rôle central dans la régulation de l'IMC des individus.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI

Madame le Docteur Aline MEIRHAEGHE

Directeur de thèse : Madame le Professeur Monique ROMON