

UNIVERSITE PARIS 13

« UNITE DE RECHERCHE EN EPIDEMIOLOGIE NUTRITIONNELLE »

Année 2013

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS 13

Discipline : Biologie - Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2013 par

Marion VALETTE

**Mutations du récepteur aux mélanocortines de
type 4 : associations avec la perte de poids et le
comportement alimentaire des sujets obèses
adultes.**

Thèse dirigée par :

Monsieur le Professeur Sébastien CZERNICHOW

JURY:

Monsieur le Professeur Serge HERCBERG	Président du Jury
Madame le Professeur Blandine LAFERRERE	Rapporteur
Monsieur le Professeur Patrick TOUNIAN	Rapporteur
Madame le Professeur Karine CLEMENT	Examineur
Madame le Docteur Béatrice DUBERN	Examineur
Monsieur le Professeur Sébastien CZERNICHOW	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier le Professeur Serge Hercberg pour l'opportunité qu'il m'a donnée d'effectuer cette thèse et l'accueil qu'il m'a réservé au sein de son laboratoire. Je lui suis aussi reconnaissante pour la confiance et les conseils qu'il m'a apportés avec le Docteur Pilar Galan, tout au long de ces 3 années.

Je tiens à exprimer ma plus grande reconnaissance aux Professeurs Blandine Laferrère et Patrick Tounian d'avoir accepté de consacrer du temps à la lecture et aux commentaires de cette thèse.

Je tiens à remercier le Professeur Karine Clément d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je voudrais la remercier pour son investissement dans la réalisation de cette thèse. Les collaborations humaines et la mise à disposition matérielle qu'elle a permis au sein du service de Nutrition ont été considérables. Je lui suis vraiment reconnaissante du temps et de la confiance qu'elle m'a accordés, mais aussi de ses conseils avisés et de l'aide qu'elle m'a apporté.

Je tiens à remercier le Docteur Béatrice Dubern d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et pour l'aide qu'elle m'a apporté au cours de celle-ci.

Je tiens à remercier le Professeur Sébastien Czernichow pour son implication, ses conseils avisés et son dynamisme dans cette thèse.

Son appui, son écoute ainsi que la confiance qui s'est instaurée, m'ont permis d'aborder et de mener cette thèse avec sérénité. Je lui suis vraiment reconnaissante de sa volonté de m'aiguiller au mieux et pour toutes les rencontres et ouvertures qu'il a initiées au sein des différentes institutions dans lesquelles j'ai été accueillie. Ainsi, je le remercie sincèrement pour l'épanouissement et pour l'enrichissement humain et professionnel auxquels il a fortement contribué.

Je voudrais remercier l'ensemble du personnel de l'UREN et toutes les personnes avec qui j'ai travaillé et qui m'ont aidées, en particulier les Docteurs France Bellisle, Emmanuelle Kesse et Leopold Fezeu pour leurs enseignements et leur aide précieuse. Je souhaite aussi remercier Nathalie Arnault pour l'aide qu'elle m'a apporté.

Je remercie toutes les personnes de l'équipe du service de Nutrition de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière qui ont participé à la réalisation de ces recherches. Je pense particulièrement aux Docteurs Christine Poitou et Florence Marchelli pour leur aide, leurs conseils et le temps qu'elles m'ont consacré ; à Rohia Alili, pour son aide, sa sympathie et toutes les solutions qu'elle a su trouver ; à l'ensemble des médecins du service et leurs patients sans qui la réalisation de ces travaux n'aurait pas été possible; aux infirmières et aides-soignantes pour leur accueil et leur dévouement au sein du service de consultation.

Je remercie l'équipe du service de Nutrition de l'hôpital Ambroise Paré pour leur accueil, leur aide et nos relations humaines et professionnelles riches et intéressantes.

Je voudrais infiniment remercier Camille Lassale, Solia Adriouch, Camille Pouchieu, Pauline Macouillard, Sandrine Péneau, Pauline Léveillé, Jagatjit Mohinder, Katia Lurbe i Puerto et Guy Marino Hinnouho pour leur soutien, leurs attentions et surtout leur amitié qui m'a épaulée et que ces trois années ont renforcée.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ces travaux comme dernièrement Marie-Laure Ducasse et Maelle Robert, mais que le nombre m'empêche de citer exhaustivement.

Je remercie la famille Milhaud, pour leur soutien et les moments partagés. Une pensée particulière pour Luc qui m'a écouté et conseillé pour me guider au long de ces années d'études et bien sûr pour Xavier qui m'a beaucoup appris et apporté.

Pour finir, je voudrais profondément remercier ceux qui ont été au cours de ces trois années loin des yeux mais près du cœur. Je pense particulièrement à mes parents, Mélo, Mathieu, Solé et François que je remercie pour leur éternel amour et soutien, sans lesquels je n'en serai pas là. Je pense aussi à mes amis toulousains, et aux « déracinés » que je souhaite remercier pour notre belle amitié qui ne cesse de témoigner de ses fortes valeurs et qui m'a beaucoup aidée.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	3
Table des matières	5
Liste des figures :	9
Liste des tableaux :	11
Liste des annexes :	13
Liste des abréviations	15
Liste des publications et communications orales et affichées	17
Liste des publications	17
Liste des communications orales et affichées	17
INTRODUCTION GENERALE.....	19
I. Epidémiologie de l'obésité	21
1. Définition et normes	21
2. Prévalence et évolution	22
3. Principales causes de l'obésité	23
4. Conséquences de l'obésité.....	24
II. Les traitements de l'obésité	27
1. La réduction de l'apport calorique.....	27
2. L'activité physique	28
3. Les médicaments	30
4. La chirurgie bariatrique.....	31
III. Déterminants génétiques de l'obésité	37
1. Obésité monogénique	37
Les obésités syndromiques	38
Les obésités non syndromiques	39
2. Obésité polygénique.....	44
IV. Le comportement alimentaire	47
1. La régulation à court terme de la composante homéostatique	49

2.	La régulation à long terme de la composante homéostatique	51
3.	La composante hédonique : le circuit de la récompense	52
4.	Génétique du comportement alimentaire	53
	Composantes de la prise alimentaire	54
	Les dimensions du comportement alimentaire évaluées par le TFEQ	54
	Les troubles du comportement alimentaire (TCA)	55
	Les études génétiques moléculaires	56
V.	MC ₄ R dans le système des mélanocortines	59
1.	Les mutations du gène MC ₄ R	60
2.	Transmission et fréquence des mutations	61
3.	Conséquences fonctionnelles et classification	62
4.	Phénotypes associés aux mutations MC ₄ R	65
	MC ₄ R et IMC	65
	Phénotypes cliniques chez le modèle murin	66
	Phénotypes cliniques chez l'homme	68
5.	Mutation MC ₄ R et chirurgie bariatrique	69
	PRESENTATION DES TRAVAUX	73
I.	Objectifs	75
II.	Comportement alimentaire de patients obèses porteurs d'une mutation sur le récepteur aux mélanocortines de type 4 : une revue de la littérature	77
1.	Méthodologie et interprétation des résultats	77
	Sélection des études et synthèse des données	77
	Publication	78
2.	Principaux résultats et discussion	89
III.	Etude cas-témoins sur le comportement alimentaire des patients adultes obèses porteurs d'une mutation MC ₄ R	91
1.	Méthodologie et interprétation des résultats	91
	Sélection des patients et méthodes	91
	Publication	92

2.	Principaux résultats	111
3.	Discussion	113
IV.	Mutations du récepteur aux mélanocortines de type 4 et polymorphismes : effet sur la perte de poids après chirurgie bariatrique	117
1.	Méthodologie et interprétation des résultats.....	117
	Sélection des patients et méthodes.....	117
	Publication	118
2.	Principaux résultats	125
	Génotypage MC4R.....	125
	Caractéristiques à la chirurgie.....	125
	Perte de poids et composition corporelle après la chirurgie	125
3.	Discussion	125
	DISCUSSION GENERALE	127
I.	Discussion des résultats sur l'influence des mutations <i>MC4R</i> sur comportement alimentaire et la perte de poids.....	129
1.	Effet des mutations <i>MC4R</i> sur le comportement alimentaire	129
	Les caractéristiques des mutations <i>MC4R</i>	130
	Le type d'étude épidémiologique	131
	Les méthodes de mesure	131
	L'hétérogénéité des populations	133
	La phase de développement de l'obésité	134
	L'effet de l'environnement.....	135
	La puissance statistique	135
	Les conclusions et perspectives.....	136
2.	Effet des mutations <i>MC4R</i> sur la perte de poids après chirurgie bariatrique	137
II.	Les autres thérapies et leurs perspectives	139
1.	Les interventions sur le mode de vie	139
2.	Les traitements pharmacologiques.....	140
	L'efficacité des traitements pharmacologiques classiques.....	140

Les traitements pharmacologiques spécifiques du récepteur MC4R	140
Des molécules prometteuses.....	141
III. Conclusion générale.....	143
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	145
ANNEXES.....	185

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : prévalence de l'obésité dans le monde, pour les plus de 20 ans en 2008.	23
Figure 2 : variabilité individuelle de modification du poids après 12 semaines d'exercice physique contrôlé (n=58). Chaque histogramme représente la variation de poids : des hommes (barres noires) et des femmes (barres grises) (King et al., 2009).	29
Figure 3 : évolution des actes de chirurgie bariatrique, par technique chirurgicale, de 2006 à 2011, en France (ATIH, 2013).	32
Figure 4 : moyennes des pourcentages de variation du poids, pendant une période de 15 ans, pour le groupe contrôle et le groupe opéré, en fonction du type de chirurgie bariatrique (Sjostrom, 2013).	35
Figure 5 : voie de la leptine et des mélanocortines et ses mutations associées à des formes d'obésités monogéniques (Hebebrand, Hinney, Knoll, Volckmar, & Scherag, 2013).	39
Figure 6 : clivage de POMC par les pro-hormones convertases (Ranadive & Vaisse, 2008).	41
Figure 7 : le réseau neuronal impliqué dans la régulation de l'homéostasie énergétique (Luquet, 2008).	48
Figure 8 : les acteurs de la régulation à court et long terme de la prise alimentaire (Luquet, 2008).	52
Figure 9 : signalisation des récepteurs couplés aux protéines G par la synthèse d'AMP cyclique (Santini et al., 2009).	59
Figure 10 : position du gène MC4R sur le chromosome 18 (Loos, 2011).	60
Figure 11 : mutations du gène MC4R décrites par différentes études (Hinney et al., 2013).	61
Figure 12 : classification des mutations en fonction de leur altération fonctionnelle selon Tao et al. (Tao & Segaloff, 2005).	64
Figure 13 : classification des mutations en fonction de leur altération fonctionnelle selon Lubrano-Bertheliet et al. (Lubrano-Bertheliet et al., 2006).	64
Figure 14 : Représentation du pourcentage de cas et de témoins présentant différentes dimensions du comportement alimentaire.	112

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : classes d'obésité en fonction de l'IMC (kg/m ²).....	21
Tableau 2 : chirurgies recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS, 2009).....	32
Tableau 3 : caractéristiques des études observationnelles sur les relations entre les mutations et les polymorphismes <i>MC4R</i> et la perte de poids après chirurgie bariatrique.....	71

LISTE DES ANNEXES :

Annexe 1 : questionnaire socio-démographique	187
Annexe 2 : binge eating scale (BES).....	189
Annexe 3 : three factor eating questionnaire –revised 21 items (TFEQ-R21)	191
Annexe 4 : hospital anxiety and depression scale (HAD).....	192
Annexe 5 : questionnaire général – alimentation	195
Annexe 6 : modifiable activity questionnaire (MAQ).....	197
Annexe 7 : questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ)	201

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : adrénocorticotrophine
AGA : anneau gastrique ajustable
AgRP : agouti-related peptide
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
AN : anorexie nerveuse
ADN : acide désoxyribonucléique
Arc : noyau arqué
BBS : syndrome de Bardet-Biedl
BDNF : brain derived neurotrophic factor
BED : binge eating disorder
BN : boulimie nerveuse
BPG : bypass gastrique
CART : cocain and amphetamine related transcript
CCK : cholécystokinine
CRF : corticotropin-releasing factor
DEXA : dual energy X-ray absorptiometry
DT₂ : diabète de type 2
DSMIV-TR : diagnostic and statistical manual of mental disorders IV – text revised
DSMV : diagnostic and statistical manual of mental disorders V
EM : éminence médiane
ENPP₁ : ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1
FDA : food and drug administration
FFQ : food frequency questionnaire
FTO : fat mass and obesity associated
GABA : gamma aminobutyric acide
GHS-R : récepteur à l'hormone de croissance
GIP : gastric inhibitory peptide
GLP-1 : glucagon-like peptide 1
Hyp Lat : hypothalamus latéral
IC : intervalle de confiance
IMC : indice de masse corporelle
INSR : récepteur à l'insuline

kb : kilobase
KO : knock-out
LEP : leptine
LEPR : récepteur à la leptine
MC₄R : récepteur aux mélanocortines de type 4
MCH : melanin-concentrating hormone
MET : metabolic equivalent task
MSH : melanocyte stimulating hormone
NAPE : N-acylphosphatidylethanolamines
NPY : neuropeptide Y
NS : non significatif
OEA : oleoylethanolamide
OR : odds-ratio
ORX: orexine
pb : paire de base
PC₁ : pro-hormone convertase 1
POMC : proopiomélanocortine
PVN : noyau paraventriculaire
PWS : syndrome de Prader Willi
PYY₃₋₃₆ : peptide YY₃₋₃₆
RCPG : récepteur couplé aux protéines G
SIM₁ : single minded de la drosophile
TCA : trouble du comportement alimentaire
TRH : thyrotropin-releasing hormone ou tyrolibérine
WT : wild type
3eV : troisième ventricule

Liste des publications

1. M. Valette, F. Bellisle, C. Carette, C. Poitou, B. Dubern, G. Paradis, S. Hercberg, L. Muzard, K. Clément, S. Czernichow : “Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: A literature review“.

International Journal of Obesity 2013 Aug;37(8):1027-35

2. M. Valette, C. Poitou, J. Le Beyec, J.L. Bouillot, K. Clément, S. Czernichow : “Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery”.

PLoS One 2012;7(11):e48221.

3. M. Valette, C. Poitou, E. Kesse-Guyot, F. Bellisle, C. Carette, J. Le Beyec, S. Hercberg, K. Clément, S. Czernichow : “Association between melanocortin-4 receptor mutations and eating behaviors in obese patients : a case-control study”.

International Journal of Obesity (2013, sous presse).

Liste des communications orales et affichées

1. M. Valette, C. Poitou, J. Le Beyec, J.L. Bouillot, K. Clément, S. Czernichow : “Les mutations et les polymorphismes du gène MC4R n’affectent pas la perte de poids après une chirurgie bariatrique”.

Communication affichée aux **Journées Francophones de Nutrition**, Lyon, décembre 2012.

2. M. Valette, C. Poitou, J. Le Beyec, J.L. Bouillot, K. Clément, S. Czernichow : “Les mutations et les polymorphismes du gène MC4R n’affectent pas la perte de poids après une chirurgie bariatrique”.

Communication affichée à la 29^{eme} **réunion de l’Association Française d’Etude et de Recherche sur l’Obésité**, Paris, janvier 2013.

3. M. Valette, C. Poitou, J. Le Beyec, J.L. Bouillot, K. Clément, S. Czernichow : “Les mutations et les polymorphismes du gène MC4R n’affectent pas la perte de poids après une chirurgie bariatrique”.

Communication orale à la **29^{ème} réunion de l’Association Française d’Etude et de Recherche sur l’Obésité**, Paris, janvier 2013.

4. M. Valette, C. Poitou, J. Le Beyec, J.L. Bouillot, K. Clément, S. Czernichow : “Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery”.

Communication orale au **20th European Congress on Obesity**, Liverpool, mai 2013.

5. M. Valette, C. Poitou, E. Kesse-Guyot, F. Bellisle, C. Carette, J. Le Beyec, S. Hercberg, K. Clément, S. Czernichow : “Association between melanocortin-4 receptor mutations and eating behaviors in obese patients : a case-control study”.

Communication affichée au **20th European Congress on Obesity**, Liverpool, mai 2013.

INTRODUCTION GENERALE

I. Epidémiologie de l'obésité

1. DEFINITION ET NORMES

L'obésité se définit comme une accumulation anormale et excessive de masse grasse qui constitue un risque pour la santé (OMS, 2010). L'obésité est précédée d'une phase préclinique, avant toute prise de poids, où interviennent des facteurs de prédispositions innés ou acquis. La période de prise de poids et de constitution de l'obésité qui fait suite est la phase initiale. Une fois l'obésité constituée, on parle de phase en plateau. A ce stade, l'obésité peut définitivement s'installer si aucune intervention précoce n'est réalisée et si ses déterminants persistent (Basdevant A. & Clement K., 2011).

L'indice de masse corporelle (IMC) est l'indicateur utilisé pour estimer le surpoids et l'obésité globale. Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m^2 . Une classification des valeurs de l'indice de masse corporelle (World Health Organization, 2000) permet d'évaluer le degré d'obésité (Tableau 1).

Tableau 1 : classes d'obésité en fonction de l'IMC (kg/m^2)

Surpoids	$25 \leq \text{IMC} < 30$
Classe I	$30 \leq \text{IMC} < 35$
Classe II	$35 \leq \text{IMC} < 40$
Classe III	$\text{IMC} > 40$

L'IMC donne une indication approximative qui ne correspond pas toujours au même degré d'adiposité d'un individu à l'autre. Les conséquences de l'obésité dépendent de l'importance de la masse grasse et de sa distribution. D'autres outils, tels que la mesure de la composition corporelle et le rapport tour de taille sur tour de hanches, permettent de les apprécier. On obtient la composition corporelle par différentes méthodes dont, par exemple, l'absorption bi-photonique à rayon X (DEXA) ou l'impédance bioélectrique (Ruth, Russell, & Debbie, 2008). Les mesures du tour de taille et du tour de hanches sont des mesures plus accessibles qui s'effectuent avec un mètre à ruban. Le tour de taille est mesuré en suivant la ligne axillaire, au

point situé à mi-distance entre la partie inférieure de la dernière côte palpable et la crête iliaque (HAS, 2011). Le tour de hanches est mesuré sur la partie la plus large du bassin.

2. PREVALENCE ET EVOLUTION

Avec une prévalence qui a doublé depuis 1980, l'obésité est devenue la première maladie non infectieuse mondiale. L'organisation mondiale de la santé estime à plus de 500 millions le nombre d'hommes et de femmes obèses de plus de 20 ans (Figure 1) (OMS, 2010). Aux Etats-Unis, d'après la « National Health And Nutrition Examination Survey », l'importante progression de l'obésité observée avant les années 2000 ne s'est pas maintenue ces 10 dernières années. Entre 1988 et 1999 la progression était de 7,1% pour les femmes et de 8,1% pour les hommes alors qu'elle n'a été que de 2,1% pour les femmes et de 4,7% pour les hommes entre 2000 et 2008. En 2008, les prévalences de l'obésité et du surpoids étaient de 33,8% et de 68% (les deux réunis) respectivement. (Flegal, Carroll, Ogden, & Curtin, 2010). En Europe, la prévalence varie entre 4 et 28% chez les hommes et 6 et 37% chez les femmes (Berghöfer A et al., 2008). En France, selon l'étude Obépi qui repose sur l'interrogatoire de 20 000 foyers représentatifs par quota de la population française, 15% des adultes de 18 ans et plus sont obèses et 32,3% sont en surpoids. La prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (15,7% vs 14,3%). L'augmentation moyenne de l'IMC est de 1,1 kg/m² depuis 1997 et elle apparaît plus nette chez les femmes, notamment les 18-25 ans (Eschewege E, Charles, & Basdevant A., 2012).

L'obésité se développe de plus en plus tôt et sa prévalence a augmenté depuis les années 70. Aux Etats-Unis, la prévalence de l'obésité a atteint 16,3% chez les enfants de 2 à 19 ans dans les années 2003-2006 et ne s'est pas élevée depuis les années 2000 (Ogden, Carroll, & Flegal, 2008). En France, en 2007, les prévalences de l'obésité et du surpoids étaient de 2,8 % et de 15,8% respectivement chez les enfants de 7 à 9 ans. Elles se sont stabilisées depuis les années 2000 quel que soit le milieu social (Guignon N, Collet M, Gonzalez L, De Saint Pol T, & Guthmann JP, 2010; Peneau et al., 2009; Salanave B, Peneau S, Rolland-Cachera MF, Hercberg S, & Castetbon K, 2009). Une proportion importante des enfants en surpoids avant l'âge de 5 ans ne le resteront pas à l'âge adulte. Cependant, l'obésité chez les enfants plus âgés et particulièrement chez les adolescents est un facteur prédictif de l'obésité adulte. Entre 24 et 90% des adolescents obèses restent obèses ou en surpoids à l'âge adulte, laissant présager des conséquences importantes pour les prochaines générations (Singh, Mulder, Twisk, Van Mechelen, & Chinapaw, 2008).

Ce problème, autrefois réservé aux pays à revenus élevés, fait son apparition dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires. Dans ces derniers, l'obésité concerne essentiellement les zones urbaines touchées par la transition nutritionnelle et une sédentarité plus importante. Pour certains pays, le surpoids a même supplanté la sous nutrition. Ainsi, près de 35 millions d'enfants présentant un surpoids habitent dans des pays en développement et 8 millions dans des pays développés (OMS, 2010).

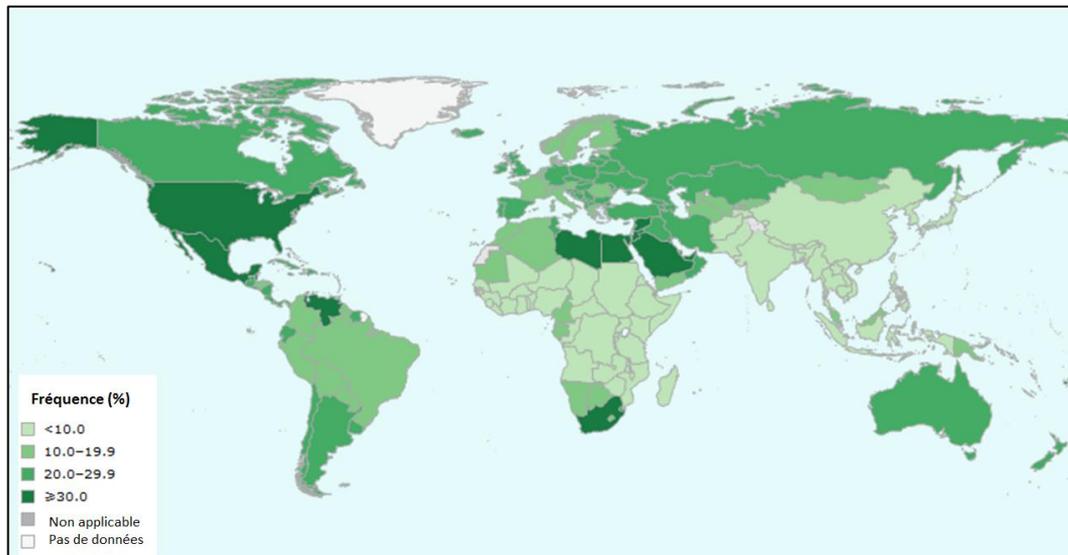


Figure 1 : prévalence de l'obésité dans le monde, pour les plus de 20 ans en 2008.
(World Health Organization, 2011)

3. PRINCIPALES CAUSES DE L'OBESITE

L'obésité se constitue suite à un déséquilibre de la balance énergétique. Cela est en partie dû aux excès d'apport, aux défauts de dépense ou aux capacités de stockage qui mettent en jeu des déterminants biologiques (génétiques, épigénétiques, métaboliques, hormonaux, pharmacologiques...etc.), des déterminants comportementaux (éventuellement liés à des facteurs psychologiques et sociaux) ou environnementaux. Ces déterminants variables au cours du temps ne sont pas indépendants les uns des autres et interagissent entre eux.

Dans l'ensemble, notre société a évolué vers un environnement dit « obésogène » (abondance et accessibilité de l'alimentation, aliments palatables, densité énergétique élevée, taille des portions en augmentation) qui pousse à la consommation d'aliments et à la diminution de l'activité physique. On retrouve ces phénomènes aussi dans les pays émergents, victimes d'une

transition nutritionnelle brutale qui a fortement contribué à l'explosion de l'obésité dans les villes. Dans ces pays, le risque d'obésité est positivement corrélé au statut socio-économique, alors que l'on observe l'inverse dans les pays industrialisés (Buttenheim, Wong, Goldman, & Pebley, 2009). De plus, la prévalence de l'obésité est plus élevée chez certaines ethnies, avec des facteurs génétiques, culturels et sociaux en cause (Gordon-Larsen, Adair, & Popkin, 2003). Les recherches ne cessent de mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque environnementaux dans le développement de l'obésité, et ce quel que soit l'âge des individus. Par exemple, l'environnement fœtal ainsi que l'exposition à des facteurs de risque dès l'enfance sont impliqués dans l'apparition de l'obésité précoce et à l'âge adulte (Brisbois, Farmer, & McCargar, 2012). L'exposition à certains polluants (Janesick & Blumberg, 2012; La-Merrill M. et al., 2013), au stress (Bazhan & Zelena, 2013; Bose, Olivan, & Laferrere, 2009), à certains médicaments, ou encore la diminution de la durée du sommeil qui peut prédisposer à une surconsommation alimentaire (St-Onge, O'Keeffe, Roberts, RoyChoudhury, & Laferrere, 2012; Van Cauter & Knutson, 2008) sont aussi des facteurs de risque d'obésité.

Cependant, dans un environnement « obésogène », tous les individus ne deviennent pas obèses, car l'étiologie de l'obésité met en jeu des phénomènes métaboliques, hormonaux et psychologiques dont l'importance relative dépend de chaque individu. Ainsi, l'apparition de l'obésité et sa sévérité sont influencées par les conditions environnementales, mais sont avant tout fondées sur la génétique des individus.

4. CONSEQUENCES DE L'OBESITE

L'obésité est un facteur de risque important de comorbidités, avec un risque qui est proportionnel au degré d'obésité (Must, 1999). Les principales comorbidités concernées sont l'insulino-résistance avec le diabète de type 2 (DT2), la dyslipidémie, la stéatohépatite non alcoolique, l'hypertension artérielle et les maladies cardio- et cérébro-vasculaires. Les atteintes cardiovasculaires arrivent à un stade avancé et sont précédées par des altérations de la microcirculation artérielle et de la rigidité des artères parfois non visibles cliniquement (Czernichow et al., 2005; Tounian et al., 2001). L'obésité est aussi un facteur de risque important pour certains types de cancers, l'asthme, l'apnée obstructive du sommeil, la fertilité (Sermondade et al., 2013), les arthralgies chroniques, la dépression. Aux comorbidités causées par l'obésité s'ajoute l'altération de la qualité de vie. Cette altération est d'autant plus forte que l'obésité est sévère (Tsiros et al., 2009; Fontaine & Barofsky, 2001). Ces comorbidités sont responsables d'un risque de mortalité 2 à 3 fois plus élevé chez les individus obèses (Adams et al., 2006), et d'une diminution de l'espérance de vie (ProspectiveStudies Collaboration, 2009).

Les risques liés à l'obésité dépendent non seulement de l'importance du tissu adipeux mais aussi de sa répartition. En effet, l'excès de dépôts adipeux abdominaux est associé à une prévalence accrue de maladies métaboliques et vasculaires, on parle d'obésité androïde (Despres et al., 2008). Il est important de souligner que le tour de taille est associé positivement à la mortalité, même chez des personnes d'IMC normal (Pischon et al., 2008). Ainsi, un IMC élevé, et particulièrement une accumulation de masse grasse androïde, caractérisée par un tour de taille élevé et un rapport tour de taille sur hanches élevé, sont associés à un risque accru des comorbidités associées à l'obésité, telles que l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 (DT2), les coronaropathies, les accidents vasculaires et les décès (The Emerging Risk Factors Collaboration, 2011; Czernichow, Kengne, Stamatakis, Hamer, & Batty, 2011). L'organisation mondiale de la santé préconise un rapport strictement inférieur à 1 chez l'homme ou 0,9 chez la femme (World Health Organization, 2000).

Cependant, il existe un sous-groupe d'individus obèses qui semble protégé par ces complications cardiométaboliques (Karelis, 2011). En effet, plusieurs études rapportent un sous ensemble d'individus obèses en bonne santé métabolique, dénommés dans la littérature anglophone : « *metabolically healthy obese* ». Leur prévalence varie entre 10 et 40% suivant les critères métaboliques considérés (Primeau et al., 2011; Stefan, 2008; Karelis, 2011). Ces obèses métaboliquement sains présentent un profil métabolique favorable caractérisé par une sensibilité à l'insuline élevée, une faible prévalence de l'hypertension, et de bons profils lipidiques et inflammatoires. Par contre, il semblerait que le risque de mortalité soit similaire à celui des autres individus obèses qui présentent des facteurs de risque (Hinnouho et al., 2013).

La réduction du poids, et particulièrement de la masse adipeuse, est le seul moyen de rétablir les désordres métaboliques causés par l'obésité et d'améliorer la qualité de vie. Mais comme nous venons de le soulever, l'obésité est caractérisée par une grande hétérogénéité de phénotypes qui dépendent du stade d'évolution de la maladie (Dubern, Tounian, & Clement, 2010) mais aussi des causes de son apparition. Ainsi, la prise en compte de ces phénotypes est nécessaire dans le succès des traitements adoptés.

II. Les traitements de l'obésité

Afin de lutter contre l'épidémie de l'obésité, à une époque où l'environnement est dit « obésogène », des politiques de prévention nutritionnelle sont mises en place à l'échelle de différents pays (James, 2008). Elles visent principalement l'amélioration de l'équilibre alimentaire et l'augmentation de l'activité physique à toutes les périodes de la vie. En France, cette politique préventive est menée par le Plan National Nutrition et Santé, lancé en 2001 (Herberg, Chat-Yung, & Chaulia, 2008). Des études nationales ou internationales évaluent l'impact de programmes de prévention en vue de leur amélioration (Lakerveld et al., 2012; Bleich SN, Segal J, Wu Y, Wilson R, & Wang Y, 2013).

Pour les individus déjà en surpoids ou obèses, plusieurs types de traitements sont possibles en fonction des causes d'obésité, du degré d'obésité, de leur état de santé et de leur âge.

1. LA REDUCTION DE L'APPORT CALORIQUE

La modulation de l'équilibre énergétique pour induire un déficit calorique met en jeu l'apport énergétique issu de l'alimentation et/ou la dépense énergétique issue de l'activité physique. Des dizaines de différentes réductions d'apports caloriques plus ou moins restrictives ont été médiatisées ces dernières années, mais finalement peu ont été évaluées à grande échelle. En pratique, les régimes hypocaloriques, hypoglucidiques, hypolipidiques et méditerranéens ont été largement étudiés et ont montré des pertes de poids comparables, comprises entre 7% et 10% du poids initial. Ces réductions de l'apport calorique peuvent être efficaces à court et long terme (Sacks et al., 2009; Wadden, Webb, Moran, & Bailer, 2012), mais le meilleur prédicteur de perte de poids est l'adhésion à la réduction de l'apport calorique prescrite (Dansinger ML, 2005). Le principal problème des réductions de l'apport calorique est le taux élevé de reprise pondérale après la perte initiale et seulement 20% des personnes en surpoids arrivent à maintenir une perte de 10% du poids initial. Des mécanismes physiologiques s'opposent au maintien de la perte de poids. Un an après une perte de poids induite par une réduction de l'apport calorique, les concentrations des médiateurs qui encouragent la reprise de poids, tels que la hausse de la ghréline, la diminution de la leptine et des peptides anorexigènes, ne sont pas revenus à leurs valeurs initiales (Sumithran et al., 2011). Cependant, les tentatives d'amaigrissement successives sont à l'origine de fluctuation de poids

qui peuvent être dangereuses pour la santé. L'effet « yoyo » augmente le risque de syndrome métabolique et constitue un facteur de risque cardiovasculaire (Vergnaud et al., 2007). Un récent rapport de l'ANSES souligne que la réduction des apports caloriques peut induire des déséquilibres nutritionnels et des inéquations d'apports, et peut avoir pour conséquences des perturbations somatiques (d'ordres osseux et musculaires notamment), des perturbations psychologiques (en particulier des troubles du comportement alimentaire), ou encore des modifications profondes du métabolisme énergétique et de la régulation physiologique du comportement alimentaire (ANSES, 2010). Il faut donc favoriser le maintien d'un poids stable en préférant des pertes de poids même faibles. Une perte de poids même modeste suffit à diminuer les facteurs de risque cardiovasculaire (Czernichow et al., 2002). Ainsi, dans ses recommandations sur la prise en charge de l'obésité, l'HAS préconise une perte pondérale de 5% à 15% par rapport au poids initial (HAS, 2009). La réduction de l'apport calorique n'est donc pas un acte anodin et nécessite un accompagnement médical. La prise en charge du surpoids ou de l'obésité nécessite un diagnostic précis des causes, une analyse du contexte et une estimation des conséquences. L'obésité est une maladie multifactorielle et sa prise en charge nécessite une démarche interdisciplinaire (nutritionniste, endocrinologue, diététicien, psychologue...etc.) afin de préserver l'état de santé physique et psychologique à moyen et long terme (ANSES, 2010).

2. L'ACTIVITE PHYSIQUE

L'activité physique est un élément clef du traitement de l'obésité. Bien qu'elle soit moins efficace que la réduction calorique sur la perte de poids, elle est le facteur le plus important pour prévenir de la reprise de poids (Oppert JM, Pierrot D, Bloch E, Scetbon G, & Ciangura C, 2011; Catenacci & Wyatt, 2007). Dans l'ensemble, l'efficacité de l'exercice seul sur la perte de poids apparaît souvent plus faible que celle espérée et varie suivant les individus (Figure 2) (King et al., 2012). En moyenne, cette efficacité reste modeste et ne représente que 3% du poids initial pour une activité de 13-26 équivalent métabolique (MET)-h/semaine (USDHH, 2008). En effet, certains mécanismes physiologiques et psychologiques compensent l'effet de l'exercice. Une explication est que la dépense énergétique supplémentaire induite par l'activité physique reste quantitativement limitée par rapport à la dépense énergétique des 24 heures, car elle ne représente que 10-15% de la dépense d'énergie totale. Cet effet modeste est aussi une conséquence du changement progressif de composition corporelle lors de la perte de poids sous l'effet de l'exercice en faveur d'une préservation de la masse maigre (Vatier et al., 2012; Weinheimer, Sands, & Campbell, 2010). De plus, certains individus, comme ceux qui

présentent de hauts niveaux de désinhibition par exemple, ont tendance à compenser l'énergie dépensée lors de l'exercice (King et al., 2012). Enfin, il est important de prendre en compte que l'obésité entraîne des obstacles physiques et/ou psychologiques à la pratique d'activité physique.

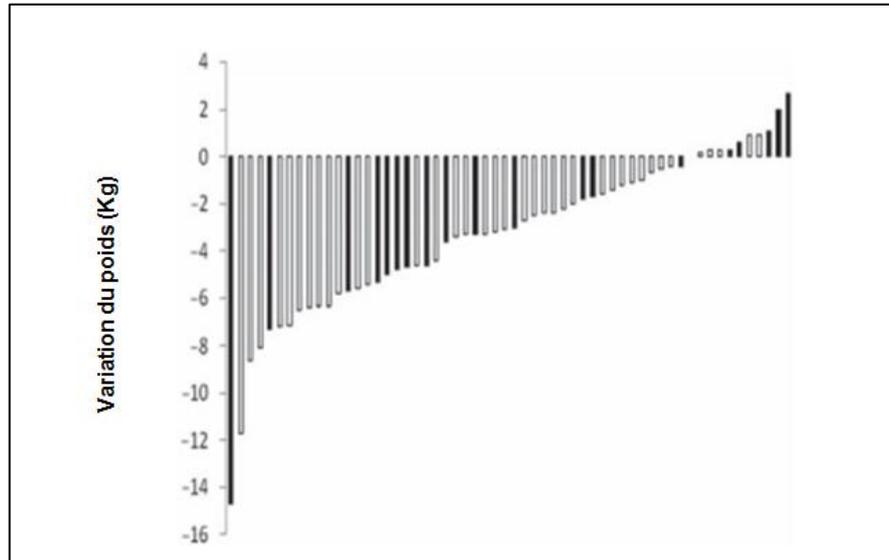


Figure 2 : variabilité individuelle de modification du poids après 12 semaines d'exercice physique contrôlé (n=58). Chaque histogramme représente la variation de poids : des hommes (barres noires) et des femmes (barres grises) (King et al., 2009).

Bien que l'exercice physique régulier soit associé à des pertes de poids faibles, parfois nulles, son intérêt ne doit pas être sous-estimé. Son rôle dans le maintien et dans l'augmentation de la proportion de masse maigre du poids (Weinheimer et al., 2010) lui confère un rôle important sur l'état de santé. En effet, il améliore significativement le risque cardiovasculaire, les paramètres cardiorespiratoires, la qualité de vie et l'humeur des individus (Danielsen KK, Svendsen, Maehlum S, & Sundgot-Borgen, 2013; King, Hopkins, Caudwell, Stubbs, & Blundell, 2009; Expertise collective INSERM, 2008; PNNS, 2006). L'association conjointe d'une diminution de l'apport énergétique et de l'augmentation de l'activité physique permet d'avoir de meilleurs résultats sur la perte de poids (Shaw K, Gen, t H, O'Rourke, & Del Mar C, 2009). Il serait même plus favorable d'appliquer des modifications mineures sur le long terme plutôt que des mesures draconiennes pour lesquelles l'adhérence n'est souvent bonne qu'à court terme (Hills, Byrne, Lindstrom, & Hill, 2013).

3. LES MEDICAMENTS

Actuellement, les interventions sur le mode de vie représentent la base du traitement bien que leurs efficacités soient limitées pour l'obésité sévère et massive par une faible observance à long terme. Différentes thérapies médicamenteuses ont été développées, mais depuis les années 90 la totalité des médicaments anti-obésité mis sur le marché (en dehors de l'Orlistat) a été retirée en raison des effets indésirables graves. Ces médicaments ont différents modes d'action mais ceux qui ont été largement utilisés puis retirés du marché sont essentiellement des médicaments de l'appétit qui agissent au niveau central en limitant la prise alimentaire. L'Orlistat est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales qui entraîne l'élimination des graisses d'origine alimentaire par voie fécale. Dans le cas de l'Orlistat 120 mg, la perte moyenne est de 3 kg (Rucker, Padwal, Li, Curioni, & Lau, 2007). L'hypothèse d'un risque d'atteinte hépatique associé à ce traitement a été soulevée, mais sa balance bénéfice risque est toujours considérée comme positive. D'autres médicaments, tels que le Topiramate, la Locarsine, le Cetilistat, ont été testés. Le Topiramate est un anti-épileptique qui a une action centrale sur le comportement alimentaire en augmentant les taux extraneuronaux de dopamine, noradrénaline et sérotonine. Il agit aussi directement sur le métabolisme des lipides et sur l'adipocyte en inhibant la lipogénèse. Cependant, les effets secondaires non négligeables sur le système nerveux central ou d'ordre psychiatrique rendent son utilisation clinique délicate aux doses utilisées en monothérapie (Rosenstock et al., 2007). La Locarsine est un agoniste des récepteurs 5-HT_{2C} de la sérotonine et agit sur le contrôle central de la prise alimentaire. La Locarsine a montré des effets positifs sur la perte de poids et son maintien (Smith et al., 2010). Malgré des effets indésirables tels que des nausées et des céphalées, son rapport bénéfices/risques lui a permis d'être approuvée par la « food and drug administration » (FDA) aux Etats-Unis. Le Cetilistat a validé la phase III d'essai clinique mais n'a pas encore été soumis pour l'approbation, ni aux Etats-Unis, ni en Europe (Rodgers, Tschop, & Wilding, 2012).

De nouveaux traitements sous formes de poly-thérapies ont été testés. Ce sont des combinaisons d'agents qui ciblent différents mécanismes biologiques en simultanée afin d'obtenir de meilleurs résultats en termes de perte de poids et d'amélioration des comorbidités. L'association Phentermine et Topiramate permet de bons résultats de perte de poids et améliore la tension artérielle, le taux de triglycérides et le taux d'hémoglobine glyquée chez les diabétiques (Kennett & Clifton, 2010). D'abord bloqué par la FDA à cause de ses effets indésirables, il a finalement été approuvé en juillet 2012 après une réévaluation (Rodgers et al., 2012). L'association Naltrexone/Bupropion augmente significativement la perte de poids, améliore les facteurs de risque cardiovasculaire, la qualité de vie et le contrôle de la prise

alimentaire. Elle n'augmente pas la dépression ni le nombre de suicide et son principal effet indésirable est la présence de nausées (Apovian et al., 2013). Cette association représente un traitement prometteur pour l'obésité qui doit être réévaluée par la FDA.

4. LA CHIRURGIE BARIATRIQUE

La chirurgie bariatrique reste la méthode la plus efficace pour perdre du poids sur le long terme dans l'obésité sévère et massive (Buchwald et al., 2004).

Les critères d'éligibilité de la chirurgie bariatrique tiennent compte de l'âge des patients, de leur IMC et des comorbidités dont ils sont atteints (désordres métaboliques, cardiorespiratoires et psychologiques). Ainsi, sont éligibles les adultes avec un IMC ≥ 40 kg/m² ou bien avec un IMC ≥ 35 kg/m², associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et les autres troubles respiratoires sévères, les désordres métaboliques sévères, en particulier le diabète de type 2 (DT2), les maladies ostéo-articulaires invalidantes, la stéatohépatite non alcoolique). La chirurgie bariatrique ne peut être appliquée qu'en deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6-12 mois (HAS, 2009).

L'accroissement de l'utilisation de la chirurgie dans le traitement de l'obésité est considérable et montre une augmentation mondiale de 761% entre 1998 et 2008 atteignant 344 221 opérations dans le monde dont 220 000 sont pratiquées aux Etats-Unis/Canada et 66 769 en Europe (Buchwald & Oien, 2009). Les principaux types de chirurgies sont : l'anneau gastrique ajustable (AGA; 42,3%), le Roux en Y bypass gastrique (BPG; 39,7%), et la gastrectomie longitudinale ou « sleeve » (4,5%) (Buchwald & Oien, 2009). D'autres techniques existent, telles que la dérivation biliopancréatique. En France, la chirurgie bariatrique est en plein essor. Elle concernait plus de 31 000 patients en 2011, avec une augmentation de 16% par an depuis 2006. La pratique du BPG et particulièrement de la « sleeve » sont en augmentation alors celle de l'AGA diminue (ATIH, 2013)(Figure 3).

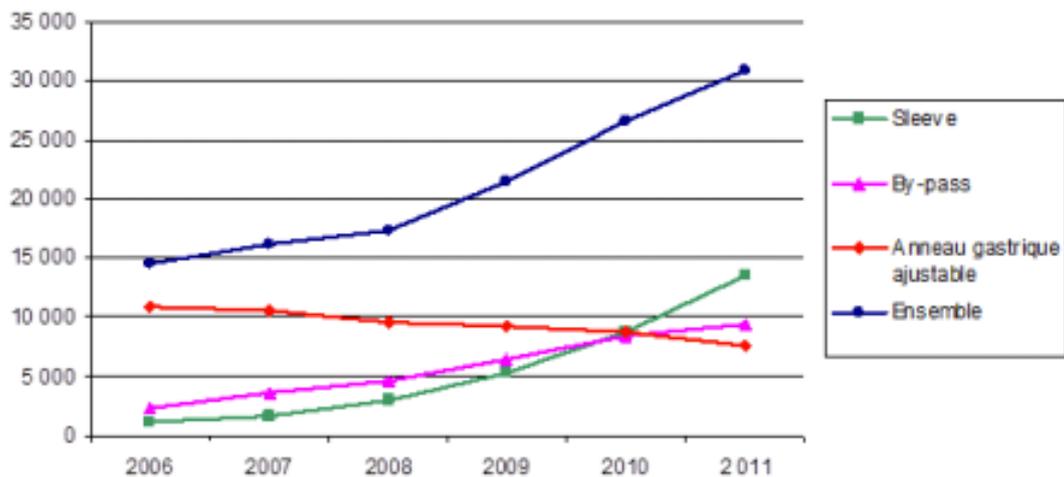
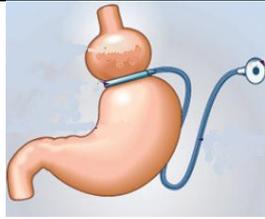
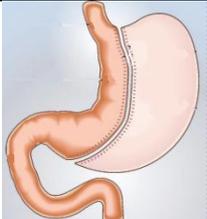


Figure 3 : évolution des actes de chirurgie bariatrique, par technique chirurgicale, de 2006 à 2011, en France (ATIH, 2013).

Ces interventions reposent sur deux grands mécanismes d'action :

- les techniques fondées sur une restriction gastrique qui diminuent l'ingestion alimentaire par réduction de la capacité gastrique (AGA, « sleeve »),
- les techniques mixtes qui associent à une restriction gastrique le principe d'une malabsorption intestinale par la création d'un système de court-circuit ou de dérivation (BPG, dérivations biliopancréatiques) (Tableau 2).

Tableau 2 : chirurgies recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS, 2009).

Type de Chirurgie	Anneau gastrique ajustable	Bypass gastrique	Dérivation biliopancréatique	Gastrectomie longitudinale
Schéma				
Principe	Technique restrictive qui diminue le volume de l'estomac et ralentit le passage des aliments. Elle ne perturbe pas la digestion des aliments. Un anneau (dont le diamètre est modifiable) est placé autour de la partie supérieure de l'estomac, délimitant ainsi une petite poche. Peu d'aliments sont nécessaires pour remplir cette poche et la sensation de satiété apparaît rapidement.	Technique restrictive et malabsorptive qui permet de diminuer à la fois la quantité d'aliments ingérés et l'assimilation de ces aliments par l'organisme, grâce à un court-circuit d'une partie de l'estomac et de l'intestin.	Technique restrictive et malabsorptive : cette technique complexe permet de limiter la quantité d'aliments ingérés et l'assimilation de ces aliments par l'intestin. La taille de l'estomac est réduite par gastrectomie et l'intestin grêle divisé en deux parties. Une courte partie qui véhicule des aliments vers le gros intestin et une deuxième partie qui sert à transporter les sécrétions digestives du foie et du pancréas (raccordée à la fin de l'intestin grêle).	Technique restrictive qui consiste à retirer environ les 2/3 de l'estomac et, notamment, la partie contenant les cellules qui sécrètent l'hormone stimulant l'appétit (ghréline). L'estomac est réduit à un tube vertical et les aliments passent rapidement dans l'intestin. En outre, l'appétit est diminué. Cette technique ne perturbe pas la digestion des aliments.

Caractéristiques	Seule technique ajustable, l'anneau est relié par un petit tube à un boîtier de contrôle placé sous la peau. Cet anneau peut être serré ou desserré en injectant un liquide dans le boîtier, à travers la peau. Risque de mortalité de 0,1%	Risque de mortalité de 0,5%	Cette technique est réservée aux patients avec IMC \geq 50 kg/m ² et/ou après échec d'une autre technique. Risque de mortalité de 1%	Risque de mortalité de 0,2%
Perte de poids attendue	De l'ordre de 40 à 60 % de l'excès de poids. Le recul sur ces résultats est de 10 ans.	De l'ordre de 70 à 75 % de l'excès de poids. Le recul sur ces résultats est de 20 ans.	De l'ordre de 75 à 80 % de l'excès de poids. Le recul sur ces résultats est de 25 ans.	De l'ordre de 45 à 65 % de l'excès de poids après deux ans. Le recul sur ces résultats est de 6-7 ans.

La chirurgie bariatrique permet une perte de poids par restriction gastrique, malabsorption mais elle entraîne aussi de profondes modifications de la balance énergétique qui contribuent à la perte de poids. Ces modifications sont variables suivant le type de chirurgie et mettent en jeu la dépense énergétique et la régulation de la prise alimentaire.

Lors d'une importante perte de poids et d'une restriction calorique des mécanismes compensatoires apparaissent tels que l'augmentation des sensations de faim postprandiale et du désir de manger (Sumithran et al., 2011). Dans le cas de la chirurgie bariatrique ces mécanismes compensatoires ne se mettent pas en place. Le BPG et la sleeve peuvent altérer les signaux gastriques transmis à l'hypothalamus et au tronc cérébral en augmentant la libération des peptides anorexigènes. Ainsi, la libération postprandiale du peptide YY (PYY) et de GLP-1 est plus élevée après un BPG ou une sleeve alors qu'elle n'augmente pas après un AGA ou une restriction calorique (Korner et al., 2006; Papamargaritis et al., 2013; Dar et al., 2012; Bose et al., 2010). Après un BPG, la libération rapide des nutriments dans l'iléon distal et l'accélération de la vidange gastrique pourraient être responsables de ces augmentations exagérées de PYY et de GLP-1 (Dirksen et al., 2013; Wang et al., 2012), et dans le cas d'une « sleeve » la vidange gastrique rapide serait en cause (Shah et al., 2010). D'autre part, les niveaux de ghréline sont diminués après une sleeve (Anderson et al., 2013) et augmentés après un AGA (Dixon, Dixon, & O'Brien, 2005). La majorité des études rapporte une diminution des taux de ghréline après un BPG (Ochner, Gibson, Shanik, Goel, & Geliebter, 2011).

D'autre part, les signaux transmis par le nerf vague au cerveau pourraient être impliqués dans les modifications post-chirurgie en cause dans la perte de poids. Après un BPG, l'entrée rapide des aliments via l'œsophage dans la petite poche gastrique pourrait déclencher une signalisation vagale qui contribuerait à la réduction de la prise alimentaire (Björklund et al., 2010). Après une sleeve, les résultats sont moins clairs, et concernant l'AGA, les mécanismes d'action doivent être étudiés même si une étude suggère que l'AGA n'est pas une procédure

restrictive mais qu'elle réduit les sensations de faim et augmente les sensations de satiété via des mécanismes neuronaux (Kampe et al., 2012). Les acides biliaires pourraient aussi être en cause dans les mécanismes de pertes poids. Leur augmentation plasmatique a été reportée après un BPG ou une sleeve mais pas après un AGA (Kohli et al., 2013; Myronovych et al., 2013). Cependant, le rôle exact des acides biliaires comme médiateur de la perte de poids et le contrôle glycémique reste à clarifier. Le rôle de la flore intestinale dans l'obésité et la perte de poids a aussi soulevé un grand intérêt. Dans quelques études, l'obésité est associée avec une colonisation défavorable de bactéries dans l'intestin qui sont plus efficaces pour extraire l'énergie des nutriments et la stocker sous forme de lipides (Turnbaugh et al., 2006). Une perturbation profonde de cette colonisation a été observée après un BPG et pourrait ainsi contribuer à la perte de poids (Aron-Wisnewsky, Dore, & Clement, 2012).

La chirurgie bariatrique modifie aussi les préférences alimentaires, le goût et le circuit de la récompense alimentaire. Il a été montré que les personnes qui ont eu recours à un BPG ont une détection du goût sucré améliorée (Bueter et al., 2011) et ont des préférences pour les aliments moins sucrés et moins riches en lipides (Ochner et al., 2012a; Ullrich, Ernst, Wilms, Thurnheer, & Schultes, 2013). De plus, après un BPG, l'activité des zones du cerveau impliquées dans le système de la récompense est réduite en réponse à la vision ou à la consommation d'aliments riches en calories (Ochner et al., 2011; Ochner et al., 2012a). L'augmentation de la libération de PYY et du GLP-1 après un BPG ou une sleeve pourrait être en cause dans les modifications du goût et l'activation du système de la récompense (De-Silva et al., 2011; Shin et al., 2008), mais des données récentes suggèrent que l'augmentation postprandiale des peptides intestinaux n'est pas le principal moteur de l'évolution post-opératoire dans la réceptivité neuronale (Ochner et al., 2012b).

Concernant la dépense énergétique, il a été montré, que la chirurgie bariatrique modifie la dépense énergétique principalement à cause de la perte de masse maigre. Elle entraîne une diminution de la dépense énergétique au repos qui contribue à la réduction de la dépense énergétique totale. Par contre, la thermogénèse induite par le repas pourrait être augmenté après un BPG, mais ceci reste à confirmer par des études supplémentaires. Les composants de la dépense énergétique sont modifiés différemment suivant si la perte de poids est induite par une chirurgie bariatrique ou par une restriction calorique. Ceci pourrait expliquer le maintien de la perte de poids après chirurgie (Thivel et al., 2013). Cependant, les effets cliniques de la chirurgie bariatrique sont modulés par différents mécanismes qui nécessitent encore d'être précisés.

Suivant les procédures, la perte de poids à long terme varie entre 14 et 25 % (Figure 4) (Sjostrom et al., 2007).

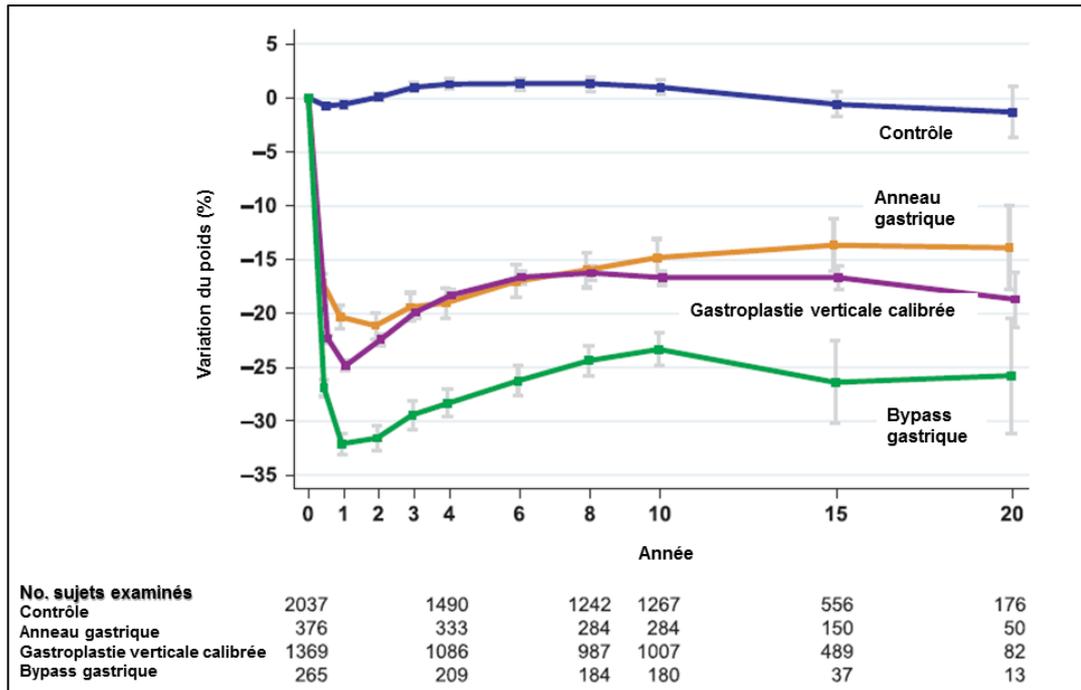


Figure 4 : moyennes des pourcentages de variation du poids, pendant une période de 15 ans, pour le groupe contrôle et le groupe opéré, en fonction du type de chirurgie bariatrique (Sjostrom, 2013).

Cette perte de poids, ainsi que les modifications physiologiques, ont des effets considérables sur les comorbidités et l'apparition de maladies. Dans l'essai d'intervention SOS (Swedish Obese Subjects) réalisé sur 4047 individus obèses dont 2000 ont été opérés, Sjöström et al. confirment l'efficacité de la chirurgie bariatrique par une réduction du risque de mortalité de 30% après 16 ans de suivi et montrent que l'incidence des cancers chez la femme et l'incidence de l'infarctus du myocarde sont diminués, et que le risque de développer un DT2 est réduit de 78% minimum durant les 15 années suivant la chirurgie (Sjostrom, 2013). La chirurgie bariatrique entraîne des améliorations considérables du DT2 et constitue une thérapie plus efficace que les thérapies non chirurgicales existantes. Une méta-analyse a rapporté une rémission du DT2 dans 78% des cas et une amélioration dans 87% des cas suite à une chirurgie bariatrique (Buchwald et al., 2009). La dérivation biliopancréatique et le BPG produisent la plus importante et la plus rapide rémission de DT2 (Thaler & Cummings, 2009). L'effet de rémission du DT2 après chirurgie bariatrique ne serait expliqué qu'en partie par la perte de poids. D'autres facteurs tels que l'augmentation des incrétines GLP-1 et « Gastric inhibitory peptides » (GIP) après chirurgie (Laferrere et al., 2008), les modifications de la flore intestinale (Furet et al., 2010), ou l'induction de la néoglucogenèse intestinale (Troy et al., 2008) pourraient intervenir. La chirurgie bariatrique a aussi un effet protecteur sur l'incidence du

DT2 chez des individus obèses sévères, en particulier pour ceux qui ont une glycémie à jeun altérée indépendamment de l'IMC avant la chirurgie. Les mécanismes impliqués dans les modifications endocrines et métaboliques à court et long terme ne sont pas complètement élucidés. La compréhension des mécanismes par lesquels la libération d'incrétines est augmentée après une chirurgie bariatrique pourrait permettre de développer de nouveaux traitements moins invasifs pour lutter contre l'obésité et le DT2 (Laferrere, 2011). Egalement, il est important d'identifier les prédicteurs de succès ou d'échec afin de comprendre les mécanismes de reprise de poids ou de réapparition du DT2.

Dans le cadre du suivi post-chirurgie, l'accent doit être mis sur la recherche de carences vitaminiques ou nutritionnelles et sur les complications ou le dysfonctionnement du montage chirurgical. Le suivi doit porter sur le plan diététique et sur la pratique d'une activité physique qui permet d'améliorer les pertes de poids après chirurgie bariatrique, que ce soit après un AGA ou un BPG (Chevallier et al., 2007; Evans et al., 2007; Jacobi, Ciangura, Couet, & Oppert, 2011). L'activité physique favorise aussi la perte de masse grasse et le maintien de la masse maigre (Vatier et al., 2012). D'autre part, un suivi sur le plan psychologique est recommandé (HAS, 2009).

Les risques de mortalité associés à ce type de thérapie chirurgicale sont faibles. Une méta-analyse sur 361 études conduites entre 1990 et 2006 rapporte des taux de mortalité suite à la chirurgie bariatrique inférieurs à 1% en moyenne. Le taux de mortalité dans les 30 jours suivant la chirurgie est de 0,28% puis le taux de mortalité dans les 2 ans suivant est de 0,35% tous types de chirurgies confondus (Buchwald, Estok, Fahrback, Banel, & Sledge, 2007).

III. Déterminants génétiques de l'obésité

Le rôle de la génétique dans le développement de l'obésité n'est plus à prouver. Les études familiales, de jumeaux et d'adoption, ont montré que les différences génétiques entre les individus expliquent une part majeure de la variation de l'IMC au sein des populations (Silventoinen, Rokholm, Kaprio, & Sorensen, 2009). Ces études mesurent la proportion de la variation totale du phénotype qui est due aux composantes génétiques, communément appelé : « héritabilité » (Evans, Gillespie, & Martin, 2002). Des études chez les jumeaux ont estimé une héritabilité de 16 à 80% pour l'IMC, de 30 à 80% pour le tour de taille, de 35 à 63% pour la masse grasse corporelle et de 70 à 80% pour la prise poids (Yang, Kelly, & He, 2007). De plus, une étude récente sur 5092 paires de jumeaux a trouvé une héritabilité de l'IMC et du tour de taille de 77% (Wardle, Carnell, Haworth, & Plomin, 2008). Cette évidente base génétique de l'obésité a initié la recherche des gènes causaux en vue de comprendre les voies et les réseaux qui contrôlent le statut pondéral.

Ces recherches ont mis en évidence des formes rares, pour lesquelles les gènes en cause ont des influences déterminantes ou importantes sur le développement de l'obésité. Pour ces obésités, qualifiées de monogéniques, la part de la génétique dans leur développement est majeure, alors que l'environnement n'a que peu ou pas d'influence.

En revanche, l'obésité commune, la plus fréquemment rencontrée, provient de l'interaction entre plusieurs variants génétiques associés à un environnement favorisant le développement de l'obésité. Pour cette forme d'obésité qualifiée de polygénique, chaque gène de susceptibilité pris individuellement a de faibles effets sur l'apparition de l'obésité. La contribution cumulative de ces gènes ne devient significative qu'en interaction avec des facteurs environnementaux prédisposant à leur expression phénotypique.

1. OBESITE MONOGENIQUE

La combinaison de l'approche moléculaire et de l'analyse clinique fine des anomalies biologiques chez des sujets souffrant d'obésité massive ou précoce a permis de mettre en évidence les formes d'obésités monogéniques. Ces obésités, pour lesquelles un seul gène est impliqué, sont rares, très sévères et débent généralement dès l'enfance. On distingue les formes syndromiques des non syndromiques.

Les obésités syndromiques

Les obésités syndromiques sont associées à des phénotypes cliniques plus ou moins sévères, accompagnés d'un handicap mental. Plus de 25 formes d'obésités syndromiques ont été identifiées à ce jour. Seuls deux exemples de formes connues sont présentés dans la suite.

Le syndrome de Prader willi

Le Syndrome de Prader Willi (PWS) est la forme d'obésité syndromique la plus fréquente, avec une incidence de 1/15 000 – 1/30 000 naissances. Ce syndrome est causé par la perte de l'expression des gènes paternels de la région chromosomique q11.2-q13 du chromosome 15. Cette perte d'expression est due à une délétion dans 70% des cas, une disomie maternelle dans 20-30% des cas, des défauts d'empreinte génétique dans moins de 2-5% des cas et des translocations paternelles dans moins de 1% des cas. Les individus touchés par le PWS sont atteints d'hypotonie intra-utérine et néonatale, d'une insuffisance de sécrétion de l'hormone de croissance à l'origine d'une petite taille, d'un retard mental, de perturbations comportementales et parfois psychiatriques ainsi que d'une dérégulation de la prise alimentaire qui entraînent de l'hyperphagie et des compulsions alimentaires. Cette hyperphagie est à l'origine du développement de l'obésité entre la première et la quatrième année de vie (Cassidy & Driscoll, 2009).

Syndrome de Bardet-biedl

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) est une forme rare d'obésité syndromique. A ce jour, 12 gènes impliqués ont été identifiés. Ce syndrome est caractérisé par 6 traits principaux : dystrophie des cônes sur la rétine, hypogonadisme chez les garçons, polydactylie, anomalies rénales, difficultés d'apprentissage et obésité. L'obésité se développe dès la première année de vie et l'ensemble des traits s'expriment avec une importante variabilité intra et interfamiliale (Delrue & Michaud, 2004). Les protéines BBS sont impliquées dans la fonction ciliée et sont nécessaires pour la transmission des signaux par le récepteur de la leptine au niveau de l'hypothalamus. Ceci permet d'établir un lien entre les protéines du BBS et la voie de la leptine et des mélanocortines qui pourrait expliquer l'apparition de l'obésité dans ce syndrome (Seo et al., 2009).

Autres formes d'obésités syndromiques

Il existe d'autres formes d'obésités syndromiques. On peut notamment citer les syndromes d'Angelman, de Cohen ou encore d'Alstöm (Delrue & Michaud, 2004) pour lesquels la base génétique (gènes et régions chromosomiques) est bien établie mais dont la compréhension des mécanismes impliqués dans le développement de l'obésité reste complexe.

Les obésités non syndromiques

D'autres formes d'obésités monogéniques chez des sujets souffrant d'obésité massive ou précoce sans handicap mental ont été mises en évidence. Ces obésités monogéniques non syndromiques affectent les facteurs clés de la régulation du poids et particulièrement la voie de la leptine et des mélanocortines. L'importance de cette voie dans la régulation homéostatique à long terme a été mise en évidence par la découverte de la leptine en 1994. Depuis les vingt dernières années, les preuves se sont accumulées sur des modèles murins et chez l'homme, indiquant que toute mutation fonctionnelle sur un gène impliqué dans ce système neuronal était à l'origine de modifications dans la prise alimentaire, la dépense énergétique et le statut pondéral, ainsi que de dysfonctions neuroendocrines. Ces altérations et leurs fréquences font de la voie de la leptine et des mélanocortines la cible principale des mutations associées à des formes d'obésités monogéniques non syndromiques. Ce réseau de neurones situé dans l'hypothalamus intègre des informations du tissu adipeux, principalement relayé par une hormone, la leptine. La leptine, le récepteur à la leptine, la proopiomélanocortine, la pro-hormone convertase 1 et le récepteur aux mélanocortines de type 4, sont des composants essentiels de cette voie de signalisation. Ainsi, les mutations sur les gènes impliqués dans la voie de la leptine et des mélanocortines sont associées à des formes d'obésités monogéniques (Figure 5) (Walley, Asher, & Froguel, 2009).

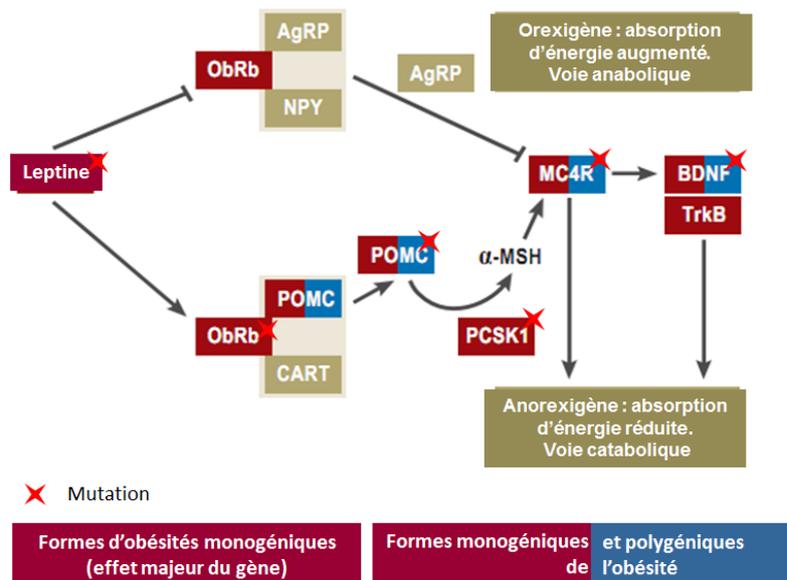


Figure 5 : voie de la leptine et des mélanocortines et ses mutations associées à des formes d'obésités monogéniques (Hebebrand, Hinney, Knoll, Volckmar, & Scherag, 2013).

La Leptine

La leptine est sécrétée par le tissu adipeux et ses concentrations sériques sont proportionnelles à l'IMC et particulièrement au pourcentage de masse grasse (Heimbürger, Lönnqvist, Danielsson, Nordenström, & Stenvinkel, 1997; Maffei et al., 1995).

Une mutation sur le gène qui code pour la leptine (LEP) est associée à une obésité sévère et précoce. Les deux premiers cas rapportés en 1997 dans une famille pakistanaise consanguine, étaient homozygotes pour la mutation déphasante ΔG_{133} et présentaient des taux de leptine circulant inférieurs au seuil détectable (Montague et al., 1997). Depuis, trois patients homozygotes pour la mutation faux-sens R_{105Y} et 6 patients homozygotes pour la mutation déphasante ΔG_{133} ont été rapportés (Strobel, Issad, Camoin, Ozata, & Strosberg, 1998; Gibson et al., 2004; Farooqi et al., 2002). Récemment, 9 nouveaux cas homozygotes pour la mutation 38delG et un homozygote pour la délétion $I_{35\text{del}}$ ont été décrits (Saeed, Butt, Anwer, Arslan, & Froguel, 2012). Ces individus, homozygotes pour une mutation *LEP* causant une déficience congénitale en leptine, partageaient le même phénotype clinique d'obésité sévère. Ils présentaient de l'hyperphagie et un taux de leptine circulant très faible par rapport à leur degré de masse grasse. Deux enfants déficients en leptine ont présenté un gain de poids important au cours des trois premiers mois de leur vie, un IMC à deux ans atteignant 32 kg/m^2 ($14,5\text{-}19 \text{ kg/m}^2$ chez les enfants de corpulence normale) et une proportion de masse grasse atteignant jusqu'à 50% ($15\text{-}25\%$ chez les enfants de poids standard) (Montague et al., 1997). Ils présentaient un hypogonadisme hypogonadotrope à l'origine d'un développement pubertaire tardif, ainsi que des anomalies du nombre et de la fonction des lymphocytes T à l'origine d'une fréquence importante d'infections respiratoires (Ranadive & Vaisse, 2008). Ces patients ont pu être traités par de la leptine recombinante. La leptine recombinante était administrée par une injection sous-cutanée une fois par jour. La dose initiale était calculée pour atteindre 10% des valeurs prédites en fonction de l'âge, du sexe et du pourcentage de masse grasse. Dès les premières semaines, ce traitement a conduit à une perte de poids importante, dont 98% de la perte était de la masse grasse. Au bout de 3 ans de traitement, entre 15 et 20 points d'IMC ont été perdus. De plus, ces résultats ont été accompagnés d'une amélioration de toutes les anomalies phénotypiques associées à une déficience congénitale en leptine (Farooqi et al., 2002).

Le récepteur à la leptine

Peu de temps après la découverte du gène *LEP*, des mutations du gène qui code pour le récepteur à la leptine (*LEPR*) ont été mises en évidence chez 3 sœurs homozygotes. Le récepteur muté inhibe la signalisation de la leptine. Il en résulte un phénotype clinique proche

mais moins sévère que celui des individus déficients en leptine, à la différence que les taux de leptine circulants sont plus élevés. Les poids de naissance de ces patientes étaient normaux mais une sévère obésité s'était rapidement développée au cours des premiers mois de vie. Elles étaient atteintes de comportements alimentaires anormaux qui incluaient des combats avec les autres enfants pour de l'alimentation, de l'impulsivité et de l'entêtement. Il a aussi été rapporté, chez ces patientes, des taux de leptine sérique élevés, un retard de croissance modéré mais significatif au cours de la petite enfance, de l'hypogonadisme et de l'hypothyroïdisme hypothalamique. Ainsi, le récepteur de la leptine est impliqué dans la régulation du poids, dans la maturation sexuelle et dans la sécrétion de l'hormone de croissance et de la thyrotropine (Clement et al., 1998). Dans une cohorte de 300 individus obèses sévères et hyperphagiques, les mutations du gène *LEPR* ont été détectées chez 8 patients, soit avec une fréquence de 3%. (Farooqi et al., 2007b). Le traitement pour la leptine n'est pas efficace chez les individus porteurs de mutation *LEPR*. Certains facteurs qui pourraient contourner la voie de signalisation de la leptine sont en développement mais ne sont pas encore disponibles pour le traitement de ces individus (Dubern & Clement, 2012).

La proopiomelanocortine

La proopiomelanocortine (POMC) subit une régulation post-traductionnelle tissu-spécifique pour produire les peptides : α , β et γ -MSH et l'adrénocorticotrophine (ACTH). Elle a un rôle clef dans la voie de la leptine et des mélanocortines. En effet, les neurones qui expriment la POMC sont la cible de la leptine dans l'hypothalamus et l' α -MSH, qui active les récepteurs aux mélanocortines, est issu du clivage de la POMC par les pro-hormones convertases 1, 2 et 3 (Figure 6) (Ranadive & Vaisse, 2008).

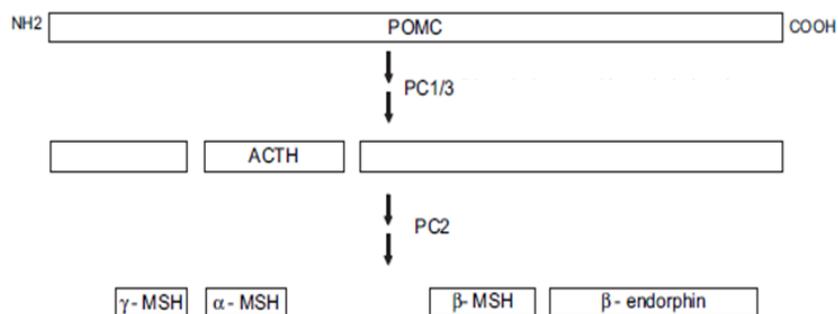


Figure 6 : clivage de POMC par les pro-hormones convertases (Ranadive & Vaisse, 2008).

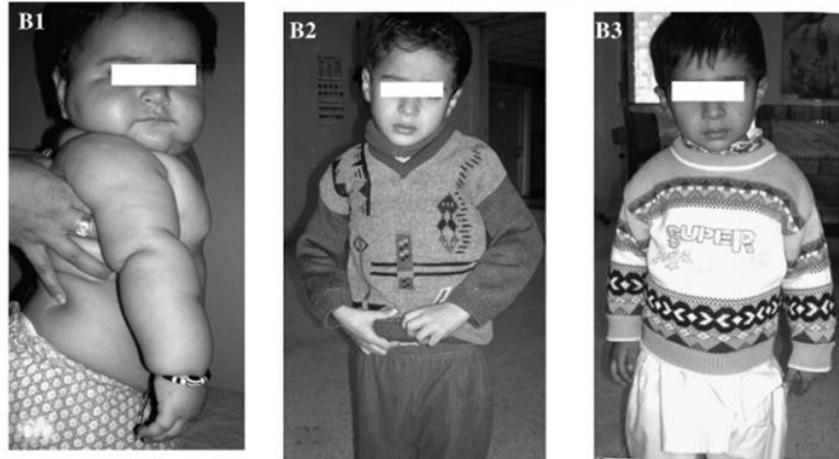
Les deux premiers patients totalement déficients en POMC ont été rapportés en 1998 (Krude et al., 1998). Depuis, 6 nouveaux cas ont été décrits. Les caractéristiques phénotypiques majeures associées sont une insuffisance surrénalienne néonatale causée par l'altération de la production d'ACTH, une obésité précoce et sévère ainsi que de l'hyperphagie qui résulte certainement de l'absence d'activation du *MC4R* par l' α -MSH. Certains cas présentaient une peau claire et des cheveux roux dus à l'absence d'activation du récepteur *MC1* par l' α -MSH dans les mélanocytes (Aslan et al., 2013; Clement et al., 2008; Farooqi et al., 2006; Krude et al., 2003). Dans une étude de cohorte de 322 enfants obèses et 363 enfants normo-pondéraux, les fréquences des mutations *POMC* étaient de 3,72% et 2,20% respectivement, mais n'étaient pas significativement différentes. Dans cette même cohorte, l'étude de la fonctionnalité de la nouvelle mutation, Phe144Leu, a montré qu'elle entraînait une absence de transmission du signal dans la voie de la leptine et des mélanocortines et était associée à une obésité précoce, suggérant la pathogénicité des mutations délétères (Dubern et al., 2008).

Les pro-hormones convertases

Il a été montré dans plusieurs études que des anomalies de fonctionnement de ces pro-hormones pouvaient causer des obésités sévères. Trois études de cas ont montré, chez deux patients hétérozygotes et un patient homozygote, qu'une mutation du gène *PCSK1*, qui code pour la pro-hormone convertase 1 (*PC1*), entraînait la production d'une *PC1* non fonctionnelle associée à une obésité *précoce* sévère et de l'hyperphagie. Ces patients présentaient aussi une production d'ACTH altérée mais moins sévère que celle des patients totalement déficients en POMC (Farooqi et al., 2007a; Jackson RS et al., 2003; Jackson et al., 1997).

Le récepteur aux mélanocortines de type 4

En 1998, les deux premiers cas d'obésité et d'hyperphagie causés par des mutations du récepteur aux mélanocortines de type 4 (*MC4R*) ont été rapportés (Vaisse, Clement, Guy-Grand, & Froguel, 1998; Yeo et al., 1998). Depuis, plus de 150 mutations ont été découvertes. Les mutations *MC4R* sont héritées sous forme autosomique dominante, avec une obésité qui peut être associée à un ou deux allèles affectés. Le phénotype est exacerbé pour les individus homozygotes. La pénétrance et l'expression de ces mutations sont variables, donnant lieu à des phénotypes allant de poids normaux à des obésités sévères (cf. photographies).



Photographies d'enfants porteurs de mutation MC_4R qui reflètent l'expression sévère du phénotype pour les homozygotes et une expression variable pour les hétérozygotes (Saeed et al., 2012).

B1 : Une fille de 6 mois porteuse d'une mutation homozygote M161T du gène MC_4R

B2 : Son frère de 5 ans hétérozygote avec un IMC normal.

B3 : Son autre frère de 4 ans sans mutation.

Les mutations du gène MC_4R sont la cause la plus fréquente d'obésité monogénique, mais certains polymorphismes sont assez fréquents pour être considérés comme impliqués dans les formes d'obésités communes, dites polygéniques.

Les mutations de ce gène font l'objet de cette thèse et seront détaillées plus loin.

D'autres gènes impliqués dans le neuro-développement

Outre les mutations impliquées dans la voie de la leptine et des mélanocortines, certaines formes d'obésités monogéniques sont associées à des mutations de gènes qui affectent le neuro-développement et qui auraient une fonction de médiateur en aval du récepteur MC_4 . Trois gènes sont concernés et impliqués dans le développement de l'obésité : le « Brain Derived Neurotrophic Factor » (BDNF), le gène NTRK2 qui code pour son récepteur « Tropomyosin-related kinase B » (TRKB) et le « Single Minded » de la drosophile (SIM_1).

BDNF et son récepteur TRKB régulent la prolifération, la différenciation et la survie des neurones pendant le développement, ainsi que la plasticité neuronale à l'âge adulte (Tapia-Arancibia, Rage, Givalois, & Arancibia, 2004; Huang & Reichardt, 2003). L'activation du récepteur MC_4 provoque la libération de BDNF qui, par la liaison avec son récepteur TRKB, participe à la transmission du signal anorexigène (Nicholson, Peter, Lecourt, Barde, & Hofbauer, 2007). La première haplo-insuffisance du gène BDNF a été rapportée chez une

enfant de 8 ans obèse et hyperphagique. Elle présentait aussi des anomalies cognitives, nociceptives, de la mémoire et une hyperactivité (Gray et al., 2006). Une mutation hétérozygote *de novo* sur le gène *NTRK2* a aussi été décrite chez un enfant de 8 ans, obèse et hyperphagique. Il présentait un retard de développement, des troubles nociceptifs, de la mémoire et de l'apprentissage (Yeo et al., 2004). Enfin, la première mutation *de novo* sur un des allèles *SIM1* a été décrite chez une fille atteinte d'obésité précoce, d'hyperphagie et de croissance linéaire (Holder, Butte, & Zinn, 2000). Depuis, d'autres délétions ont été détectées et associées à une obésité et des caractéristiques proches de celles du syndrome de Prader-Willi (Bonaglia et al., 2008). Le gène *SIM1* code pour un facteur de transcription essentiel dans le développement du système nerveux central et il semblerait qu'il ait une fonction en aval du gène *MC4R* dans la régulation de la prise alimentaire (Kublaoui, Holder, Gemelli, & Zinn, 2006).

Bien que ces hypothèses nécessitent d'autres investigations pour être précisées, elles témoignent de l'importance de la voie de la leptine et des mélanocortines dans le développement des obésités génétiques. L'identification de l'ensemble de ces gènes en cause dans les formes rares d'obésités ne permet pas d'expliquer la génétique de l'obésité commune. En effet, les rares formes d'obésités familiales contrastent avec l'obésité commune, polygénique, pour laquelle le modèle de l'hérédité mendélienne (i.e. la transmission des maladies génétiques dues à la mutation d'un seul gène) ne s'observe pas.

2. OBESITE POLYGENIQUE

Les études épidémiologiques génétiques ont permis la découverte de régions du génome ou des variants impliqués dans la présence d'obésité polygénique. Cependant, l'utilisation de ces régions ou variants, seuls ou combinés, pour prédire l'évolution ou le risque d'obésité est quasi impossible, tant les risques associés à chacun sont faibles.

Les études de liaisons génétiques familiales analysent si certains facteurs génétiques d'un ensemble de marqueurs couvrant l'ensemble du génome co-ségrègent avec le phénotype associé à une maladie. Cette méthodologie a permis de localiser les causes des maladies monogéniques rares et a pu être étendue à l'analyse des maladies communes plus complexes.

Les études d'associations de gènes candidats se fondent sur les connaissances actuelles et les analyses des gènes spécifiques, connus pour être impliqués dans le développement d'obésités monogéniques. Elles ont permis de mettre en évidence certains polymorphismes de ces gènes candidats qui peuvent être positivement ou négativement associés à l'obésité. C'est le cas des polymorphismes Val103Ile et Ile251Leu du *MC4R*, de plusieurs variants de *LEP*, *LEPR*, *POMC* et

du récepteur aux endocannabinoïdes 1 (Walley et al., 2009). Par contre les variants du gène SIM1 semblent ne pas avoir de contribution importante dans le risque d'obésité polygénique (Ghoussaini et al., 2010).

Actuellement, les études d'associations pangénomiques permettent de découvrir de nouvelles variations génétiques en établissant des corrélations entre polymorphismes et traits phénotypiques. Cette nouvelle technique utilise des puces à acide désoxyribonucléique (ADN) du génome entier qui couvrent les polymorphismes décrits par le projet HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>). Deux populations cas et contrôle sont comparées sur l'ensemble du génome sans a priori sur les régions génomiques. Les études d'associations pangénomiques ont permis d'identifier de nouveaux variants dans plusieurs études majeures (Frayling et al., 2007; Liu et al., 2008; Loos & Bouchard, 2008; Meyre et al., 2009; Thorleifsson et al., 2009; Willer CJ et al., 2009), notamment les polymorphismes du gène « fat mass and obesity associated » (FTO). Ceux-ci sont de loin les variants les plus fortement associés à un risque d'obésité et d'IMC augmenté (Frayling et al., 2007). Cependant, leur fonction n'est pas toujours bien connue et chacun de ces gènes a une contribution faible à l'obésité polygénique. C'est le cas du variant rs9939609 du gène FTO pour lequel on n'observe qu'1% d'effet sur la variance de l'IMC (Frayling et al., 2007). Ainsi, ces études ne permettent pas, à elles seules, d'élucider l'architecture génétique de l'obésité commune.

IV. Le comportement alimentaire

L'équilibre entre l'apport énergétique et la dépense énergétique (métabolisme de base, activité physique et thermogénèse) est nécessaire pour la survie d'un organisme. Le maintien d'une balance énergétique permet de conserver le poids corporel, et particulièrement les réserves énergétiques, qui assurent à l'organisme l'adaptation à son milieu et la capacité à faire face à des changements brusques de disponibilité en nutriments. Par cette régulation, des individus seront protégés de l'augmentation de la masse grasse corporelle mais aussi de la perte de masse grasse. Elle met en jeu des mécanismes complexes qui engagent des circuits neuronaux et humoraux (Cone, 2005). A travers des signaux sanguins et nerveux, les informations concernant le statut nutritionnel et l'énergie stockée sont communiquées au cerveau, où elles sont intégrées et accompagnées de signaux cognitifs, visuels, olfactifs et gustatifs. L'ensemble de ces signaux constitue la composante homéostatique à court et long terme ainsi que la composante hédonique de la régulation de la balance énergétique.

Cette régulation engage des structures du système nerveux central (SNC), principalement l'hypothalamus et le tronc cérébral qui reçoit les signaux nerveux en provenance du tractus intestinal. Dans l'hypothalamus, le noyau arqué est considéré comme le site majeur d'intégration des signaux de la régulation de l'homéostasie énergétique (Figure 7). Il contient deux populations neuronales dites de « premier ordre », impliquées dans la voie de la leptine et des mélanocortines, ce qui permet l'intégration des signaux de faim et de satiété :

- les neurones à « agouti-related peptide » et à neuropeptide Y (NPY/AgRP) qui sont de puissants orexigènes,
- les neurones à proopiomélanocortine (POMC), précurseurs de : l'« α -Melanocyte stimulating hormone » (α -MSH) et du « cocaine and amphetamine related transcript » (CART), qui sont de puissants anorexigènes.

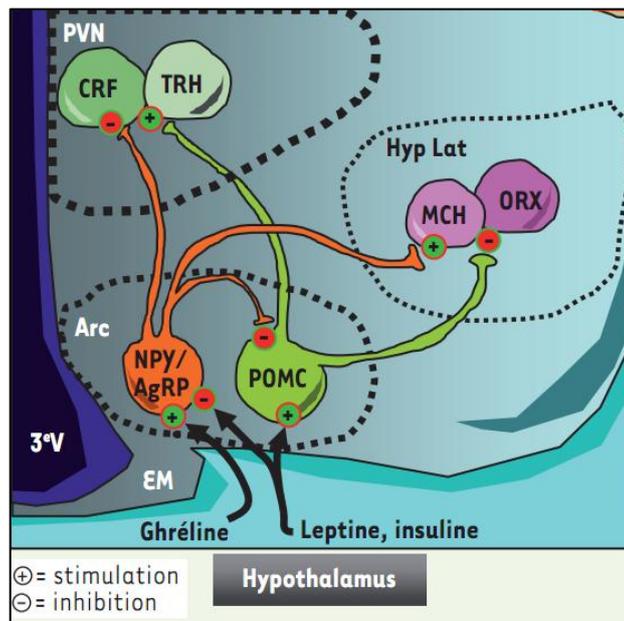


Figure 7 : le réseau neuronal impliqué dans la régulation de l'homéostasie énergétique (Luquet, 2008).

PVN: noyau para-ventriculaire ; Hyp Lat: hypothalamus latéral ; Arc: noyau arqué; 3^eV: troisième ventricule; EM: éminence médiane; CRF: corticotropin releasing factor ou corticolibérine ; TRH: thyrotropin-releasing hormone ou tyrolibérine; MCH: melanin concentrating hormone; ORX: orexine; POMC: pro-opiomélanocortine; NPY/AgRP : neuropeptide Y et agouti-related peptide;

Ces deux populations neuronales sont dotées de récepteurs à la leptine (LEPR), à l'insuline (INSR) et à la ghréline (GHS-R) qui leurs permettent d'intégrer les signaux circulants.

La leptine, hormone sécrétée par le tissu adipeux, se lie à ses récepteurs présents sur les deux populations neuronales et active les neurones à POMC. La POMC est clivée en α -MSH par la PC1. L'insuline agit en simultané de l' α -MSH dont la libération a pour effet de diminuer la prise alimentaire et augmenter la dépense énergétique en se liant au récepteur MC4. Simultanément, l'insuline inhibe la prise alimentaire. A l'inverse, la ghréline augmentera la prise alimentaire en agissant directement sur les neurones à NPY/AgRP, via le récepteur à l'hormone de croissance (GHS-R). En retour, les neurones NPY/AgRP stimulent la prise alimentaire en exerçant un tonus inhibiteur de type GABAergique sur les neurones à POMC, et en libérant de l'AgRP qui s'oppose à l'action de l' α -MSH sur les MC4R (Cone, 2005). Ainsi, ces deux populations neuronales agissent de manière antagoniste et interagissent entre elles avec la libération de « gamma aminobutyric acid » (GABA) par les neurones AgRP/NPY. Ces dernières exercent une action anabolique sur les neurones à POMC et s'opposent à leur action anorexigène (Tong, Ye, Jones, Elmquist, & Lowell, 2008). Leurs signaux antagonistes sont projetés vers les neurones de « second ordre » situés dans d'autres régions de l'hypothalamus,

comprenant le noyau paraventriculaire, le noyau ventro médian et l'hypothalamus latéral (Sawchenko, 1998). Dans le noyau paraventriculaire, les neurones de second ordre sont représentés par les neurones à « corticotropin-releasing factor » (CRF) et à « thyrotropin-releasing hormone » (TRH). Ils expriment les différents isoformes des récepteurs aux mélanocortines, notamment le MC₄R. Dans l'hypothalamus latéral, les autres neurones de « second ordre » sont représentés par les neurones orexines A et B et « melanin-concentrating hormone » (MCH). Ils reçoivent des projections de NPY et d' α -MSH provenant des neurones de « premier ordre ». Ces neurones de « second ordre » projettent ensuite vers des structures tertiaires, comme le noyau du tractus solitaire situé dans le tronc cérébral.

Ainsi, l'intégration de signaux de faim et de satiété s'effectue au sein de différentes structures cérébrales qui interagissent de manière synergique ou antagoniste. Le noyau arqué intègre principalement les informations d'origine circulante : hormones et nutriments. Au contraire, le noyau du tractus solitaire est le premier relais central des informations nerveuses provenant du tractus digestif et relayées par le nerf vague.

Ce dialogue entre hypothalamus et tronc cérébral correspond à la composante homéostatique du contrôle de la prise alimentaire qui se manifeste par une régulation à court et long terme. La composante hédonique est modulée par des paramètres extérieurs (le goût, l'odeur, l'aspect ou l'état de stress par exemple) et implique la libération de dopamine. Le circuit neuronal dopaminergique et le circuit hypothalamique se superposent et représentent respectivement la régulation non homéostatique et homéostatique de la prise alimentaire.

1. LA REGULATION A COURT TERME DE LA COMPOSANTE HOMEOSTATIQUE

La régulation à court terme met en jeu des signaux sensoriels, neuronaux et humoraux qui émanent directement de la prise alimentaire, de la digestion et du métabolisme des nutriments. Ils sont impliqués dans le déclenchement et l'arrêt du repas.

La prise alimentaire comprend trois phases :

- une phase pré-ingestive caractérisée par la sensation de faim,
- une phase prandiale qui correspond à la période de prise alimentaire et au processus progressif de rassasiement,
- une phase postprandiale, caractérisée par l'état de satiété dont la durée est variable.

Chacune de ces étapes fait l'objet d'un dialogue entre le tractus intestinal et le SNC. La principale fonction de ce dialogue est de réguler la taille et la fréquence des prises alimentaires.

L'initiation de la prise alimentaire, déclenchée par la faim, survient dans les minutes qui suivent une inflexion glycémique, associée à une élévation de la ghréline qui s'arrêtera après la prise alimentaire (Cummings et al., 2001). La ghréline, hormone peptidique, est principalement sécrétée par l'estomac et la partie supérieure de l'intestin (Kojima et al., 1999). Dans l'hypothalamus, la ghréline stimule la prise alimentaire en activant les neurones de premier ordre AgRP/NPY qui sécrètent deux puissants peptides orexigènes (Chen et al., 2004). La prise alimentaire entraîne la transmission de signaux périphériques de nature nerveuse. Le premier signal est issu de la distension gastrique. L'arrivée des aliments dans l'estomac stimule les mécanorécepteurs de la paroi gastrique qui, par voie vagale, transmettent les informations au SNC. Cet effet transitoire est suivi de la sécrétion de peptides gastro-intestinaux qui réduisent la prise alimentaire. Les principaux peptides et hormones impliqués sont l'insuline, la cholécystokinine (CCK), le PYY₃₋₃₆ et le GLP-1 (Cummings & Overduin, 2007). Le PYY₃₋₃₆ est sécrété par les cellules intestinales proportionnellement au contenu du repas. Sa libération est plus importante pour les repas riches en protéines, puis en lipides, comparé aux repas riches en glucides. La libération de PYY₃₋₃₆ inhibe les neurones orexigènes NPY/AgRP du noyau arqué, via l'activation des récepteurs pré-synaptiques Y₂ du NPY. Il diminue aussi le tonus GABAergique qu'exercent les neurones NPY/AgRP sur les neurones anorexigènes à POMC, provoquant un signal anorexigène (Batterham et al., 2006). La CCK, sécrétée par certains entérocytes en réponse à l'arrivée des lipides et des protéines dans la lumière intestinale, transmet un signal anorexigène relayé par le nerf vague (Kissileff, Pi-Sunyer, Thornton, & Smith, 1981). Le GLP-1 est une incrétine, sécrété par l'intestin grêle proportionnellement au contenu du repas. Connu pour ses importants effets sécrétagogues de l'insuline et inhibiteur de la sécrétion de glucagon, il est également inhibiteur de la prise alimentaire via l'activation de ses récepteurs dans l'hypothalamus et sur le nerf vague (Turton et al., 1996).

D'autres mécanismes liés au taux de glucose circulant ou à l'ingestion de lipides et de protéines sont impliqués dans la régulation à court terme de la prise alimentaire. En effet, l'hypothalamus est doté de neurones dont les activités varient en fonction de la concentration de glucose extracellulaire. Les lipides circulants (triglycérides, glycérol et acides gras) sont transformés en AGL-Coenzyme A dans l'hypothalamus et sont utilisés comme messagers cellulaires. Comme le glucose, ils permettent de transmettre des informations sur le statut énergétique, et, de cette manière, sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire. De plus, l'oxydation des acide gras à longue chaîne, permise par la dégradation du glucose circulant, diminue la prise alimentaire par l'accumulation d' AGL-Coenzyme A (Jordan, Könnner, & Brüning, 2010). Enfin, des études récentes ont montré que l'ingestion de lipides entraîne la synthèse d'oleoylethanolamide (OEA) et de N-Acylphosphatidylethanolamines

(NAPE) dans l'intestin grêle. Par différents mécanismes moléculaires, l'OEA et le NAPE diminuent la prise alimentaire en fonction de la quantité et de la qualité des lipides (Schwartz et al., 2008; Gillum et al., 2008). L'ensemble de ces mécanismes souligne le rôle crucial de l'axe intestin-cerveau comme modulateur de la prise alimentaire.

2. LA REGULATION A LONG TERME DE LA COMPOSANTE HOMEOSTATIQUE

Bien que la composition et la quantité d'aliments soient très variables d'un jour à l'autre, la balance énergétique est finement régulée et l'équilibre se fait entre les apports et les dépenses énergétiques sur plusieurs jours (Schwartz, Woods, Porte, Seeley, & Baskin, 2000). Pour cela, la régulation à court terme est modulée par d'autres facteurs qui agissent à long terme, dont les principaux sont deux hormones : l'insuline et la leptine. La leptine est sécrétée par le tissu adipeux et sa concentration sanguine est proportionnelle à la masse adipeuse (Heimbürger et al., 1997). La sécrétion d'insuline est stimulée par l'arrivée du glucose dans la circulation portale en période postprandiale (Luquet & Magnan, 2009). Au sein du noyau arqué, la voie de la leptine et des mélanocortines est le principal acteur de la régulation à long terme (Figure 8). Lorsque la masse adipeuse s'élève, l'augmentation de la leptine et, à un degré moindre, de l'insuline, stimulent la voie catabolique POMC et inhibent simultanément la voie anabolique NPY/AgRP dans le SNC. Ces neurones projettent sur les neurones de « second ordre », qui permettent la transmission des signaux de régulation via l'activation du récepteur MC₄, pour diminuer la prise alimentaire et augmenter la dépense énergétique. A l'inverse, lorsque les réserves énergétiques adipocytaires baissent, les hormones cataboliques diminuent et la ghréline exerce simultanément une action anabolique sur les mêmes cibles neurales en stimulant la voie NPY/AgRP (Cone, 2005).

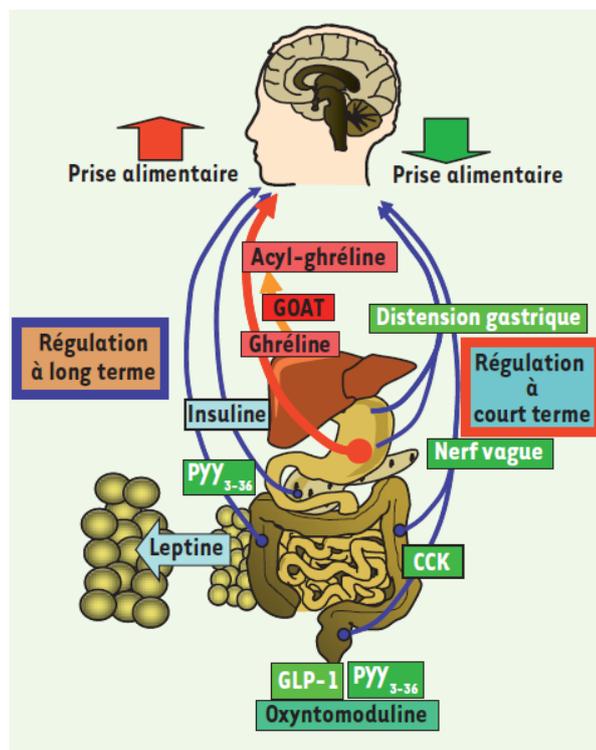


Figure 8 : les acteurs de la régulation à court et long terme de la prise alimentaire (Luquet, 2008).

3. LA COMPOSANTE HEDONIQUE : LE CIRCUIT DE LA RECOMPENSE

La prise alimentaire est influencée par des facteurs olfactifs, gustatifs et visuels. Elle est amplifiée lorsque les aliments sont palatables. De plus, les facteurs environnementaux, tels que le stress, peuvent favoriser le besoin de rechercher l'expérience hédonique. Le circuit dit « de récompense » est composé de différents mécanismes : l'apprentissage, mais surtout le « liking » et le « wanting » (Fulton, 2010). L'affectation d'une valeur hédonique à une expérience ou un aliment provient de la libération de dopamine. Cette dernière est libérée au niveau du noyau accumbens et du striatum par des neurones dopaminergiques situés dans l'aire tegmentale ventrale. Cette dopamine augmente la sensation d'obtenir une « récompense », c'est-à-dire le « wanting » d'un aliment spécifique, et influence indirectement l'expérience hédonique, soit le « liking ». Ainsi, l'activation des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens favorise la consommation d'aliments palatables et implique des projections vers l'aire hypothalamique latérale (Kelley & Berridge, 2002). Pour certains troubles du comportement, la composante hédonique dépasse largement le système homéostatique dont le rôle est de maintenir la stabilité du poids corporel et la balance énergétique. Il est même légitime d'établir un parallèle entre les dérèglements du

comportement alimentaire et les comportements addictifs, tels que la prise de drogue ou d'alcool. Cette idée est renforcée par la découverte de liens entre des structures nerveuses appartenant au circuit de la récompense et des structures hypothalamiques impliquées dans la régulation de la prise alimentaire. Ces liens sont caractérisés par la suppression de l'inhibition tonique des neurones de type orexigène de l'hypothalamus latéral, lors de l'activation du circuit dopaminergique (Kelley, Baldo, & Pratt, 2005). De plus, la leptine et l'insuline, dont la principale cible est le noyau arqué de l'hypothalamus, sortent de ce contexte strictement hypothalamique pour exercer un rôle modulateur de l'expérience hédonique. Elles exercent un rôle en agissant directement sur le circuit dopaminergique et en inhibant l'activité des neurones de l'aire tegmentale ventrale. Ainsi, la diminution du taux circulant de ces hormones, lors d'une restriction énergétique, désinhibe les neurones dopaminergiques et augmente la réponse des stimuli de la récompense afin de motiver la recherche et l'obtention d'aliments palatables (Figlewicz & Benoit, 2009). La ghréline est aussi impliquée dans la composante motivationnelle et hédonique de la prise alimentaire en exerçant une action positive sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (Naleid, Grace, Cummings, & Levine, 2005).

Ainsi, le circuit mésolimbique dopaminergique influence en permanence les circuits neuronaux hypothalamiques impliqués dans la régulation homéostatique de la prise alimentaire, et cette influence est réciproque. Des dysfonctions dans le système de régulation de l'homéostasie énergétique peuvent être la cause de l'apparition de l'obésité.

4. GENETIQUE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Comme nous l'avons vu précédemment, l'obésité a une forte composante génétique. Concernant le comportement alimentaire, les premières évaluations de l'héritabilité dans des études familiales ou de jumeaux ont révélé que le contrôle de l'appétit et le comportement alimentaire associés à une prise de poids, sont sous l'influence de la génétique (Rankinen & Bouchard, 2006). Plus récemment, des études gènes candidats et des études pangénomiques se sont intéressées aux rôles des différences génétiques sur la prise alimentaire.

L'ensemble de ces études s'est particulièrement intéressé aux rôles des différences génétiques sur certains phénotypes du comportement alimentaire :

- la prise alimentaire : apports énergétiques quotidiens et apports en macronutriments (g/jour ou en pourcentage de l'apport énergétique),

- les dimensions du comportement alimentaire évaluées par le Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ) : la restriction, la désinhibition et la faim.
- les troubles du comportement alimentaire (TCA) : anorexie nerveuse (AN), boulimie nerveuse (BN), et « binge eating disorder » (BED) tels qu'ils sont définis par le « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV–Text Revised » (DSMIV-TR) et par le DSM-V depuis janvier 2013 (American Psychiatric Association, 2000).

Composantes de la prise alimentaire

Pour évaluer l'apport alimentaire, différentes techniques sont disponibles : rappels de 24h, questionnaires de fréquence alimentaire (FFQ) et les rappels de 3 jours et semainier. Dans l'ensemble, les études familiales et les études de jumeaux montrent une forte agrégation familiale avec une composante génétique non négligeable pour l'apport énergétique, l'apport en macronutriments et les préférences. L'ampleur des effets génétiques est hétérogène parmi les études et ils sont compris, généralement, entre 20% et 40% quand ils sont ajustés sur l'âge et le sexe (Rankinen & Bouchard, 2006).

Les dimensions du comportement alimentaire évaluées par le TFEQ

Le TFEQ-51 développé par Stunkard et Messick (Stunkard AJ. & Messick, 1985) est l'un des instruments les plus utilisés pour évaluer le comportement alimentaire. Il permet de mesurer la restriction, la désinhibition et la faim. La restriction correspond à la propension à limiter sa consommation alimentaire dans le but de contrôler son évolution pondérale (Angle S et al., 2009). La désinhibition concerne la vulnérabilité à perdre le contrôle de son comportement alimentaire dans différentes circonstances de stimulations externes ou perturbations émotionnelles (stress,...etc.) (Bellisle, 2008). La version initiale de ce questionnaire a été récemment révisée pour une version abrégée contenant 18 questions. Ce questionnaire a été validé pour mesurer l'émotionnalité alimentaire, l'alimentation incontrôlée et la restriction cognitive (Karlsson, Persson LO., Sjostrom, & Sullivan, 2000). Le TFEQ-18 a ensuite été affiné, pour devenir le TFEQ-R21 par l'ajout de questions sur l'émotionnalité alimentaire (Tholin, Rasmussen, Tynelius, & Karlsson, 2005). Elle se définit par la propension à manger sous le coup de l'émotion alors que l'alimentation incontrôlée représente la tendance à perdre le contrôle de son alimentation sous le coup de la faim ou de stimuli externes.

Les études familiales et chez les jumeaux qui ont utilisé le TFEQ-51 ont montré des coefficients d'héritabilité qui varient de 6% à 58% pour la restriction, de 18% à 40% pour la désinhibition et de 23% à 28% pour la faim (de Castro & Lilienfeld, 2005; Provencher et al., 2005; Steinle et al., 2002). Deux autres études chez les jumeaux ont utilisé les versions plus récentes du TFEQ. La première a utilisé le TFEQ-R21 sur 326 paires dizygotes et 456 paires monozygotes de sexe

masculin. Des héritabilités de 59% pour la restriction cognitive, de 45% pour l'alimentation incontrôlée et de 60% pour l'émotionnalité alimentaire ont été rapportées (Tholin et al., 2005). La deuxième, sur 1326 jumeaux, a utilisé le TFEQ-18. Les héritabilités ont été évaluées en fonction des sexes, des pays, et étaient comprises entre 26%-63% pour la restriction cognitive, 45%-69% pour l'alimentation incontrôlée et 9%-45% pour l'émotionnalité alimentaire (Keskitalo et al., 2008).

L'ensemble de ces études confirme l'existence d'une composante génétique dans ces dimensions comportementales, mais l'ampleur de la part génétique impliquée reste à quantifier.

Les troubles du comportement alimentaire (TCA)

L'anorexie nerveuse est caractérisée par un refus de maintenir un poids minimum normal, une peur intense de prendre du poids et une altération de la perception de la forme et de la taille du corps. Des études sur les jumeaux ont mis en évidence des héritabilités comprises entre 48% et 88%, mais il y a peu de preuves d'un rôle important des facteurs environnementaux partagés (Hinney, Scherag, & Hebebrand, 2010).

Le « binge eating disorder » (BED) est défini par des épisodes de consommation de nourriture supérieure à la normale, en une courte période de temps, en l'absence de faim, sans comportement de purge, avec une fréquence minimum de deux fois par semaine et sur une durée de six mois par le DSM-IV-TR, et sur une durée de 3 mois dans le DSM-V. Il s'accompagne d'un sentiment de culpabilité, de honte et de perte de contrôle de soi (American Psychiatric Association, 2000). Dans une étude de jumeaux norvégiens, le BED a été évalué chez 526 hommes et 777 femmes monozygotes, chez 397 hommes et 655 femmes dizygotes et chez 979 jumeaux dizygotes de sexe opposé. L'héritabilité du BED a atteint 41%. Le reste de la variance correspondrait à l'effet de l'environnement (Reichborn-Kjennerud, Bulik, Tambs, & Harris, 2004). Des résultats similaires ont été rapportés dans l'analyse d'un grand échantillon de jumeaux du « Virginia Twin Registry », avec une héritabilité de 49% (Bulik, Sullivan, & Kendler, 2003). L'influence de la génétique sur le BED a été confirmée par une étude d'adoption. Cette dernière a démontré des corrélations significativement plus élevées chez les frères et sœurs biologiques que chez les individus adoptés (Klump, Suisman, Burt, McGue, & Iacono, 2009).

La boulimie nerveuse est caractérisée par des épisodes répétés de BED suivis par des comportements de purge, comme le vomissement, l'utilisation de laxatifs, ou la pratique d'exercice physique intense et excessif, dans l'objectif de contrôler son poids. Elle est définie

avec une fréquence minimum de deux fois par semaine au cours des 3 derniers mois par le DSM-V (American Psychiatric Association, 2000). Pour cette dernière, les études familiales ont montré une prédisposition familiale significative et les études de jumeaux donnent des héritabilités variant de 28% à 83% (Hinney et al., 2010).

Les études génétiques moléculaires

Les résultats des études familiales et sur les jumeaux ont fortement suggéré que les facteurs génétiques affectent le comportement alimentaire, d'une part, et les apports alimentaires, d'autre part. Quelques gènes spécifiques associés au phénotype d'obésité avec des troubles du comportement alimentaire ont fait l'objet d'études plus approfondies : *LEP*, *MC4R* et *NTRK2* qui codent pour le corécepteur TRKB. Ces trois gènes impliqués dans la voie de signalisation de la leptine et des mélanocortines et en cause dans le développement de l'obésité pourraient être associés à un phénotype hyperphagique. Par la suite, les études d'associations se sont intéressées aux neuropeptides, neurotransmetteurs, récepteurs et transporteurs des gènes candidats impliqués dans la régulation de la prise alimentaire. Pour de nombreux gènes candidats, les résultats des études sont divergents. C'est le cas pour l'association entre le gène *MC4R* et le risque de BED. Branson et al. ont rapporté que l'ensemble des individus porteurs de mutation *MC4R* et de polymorphismes présentait du « binge eating disorder » (Branson et al., 2003). Cependant, les biais méthodologiques de cette étude, mais aussi les résultats divergents des autres études (Hebebrand et al., 2004; Herpertz S, Siffert, & Hebebrand, 2003; Lubrano-Bertheliet et al., 2006; Stutzmann et al., 2008; Tao & Segaloff, 2005), indiquent que cette question reste irrésolue. D'autre part, certains résultats soulignent le rôle du BDNF et de son récepteur *NTRK2* dans l'étiologie de l'anorexie nerveuse et de la boulimie nerveuse, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour le confirmer (Ribases et al., 2005; Ribases et al., 2004a; Ribases et al., 2004b). Plus récemment, les études pangénomiques qui se sont intéressées à la prise alimentaire et aux troubles du comportement alimentaire ont permis de mettre en évidence des régions chromosomiques qui leur sont associées. En effet, concernant la prise alimentaire et l'analyse du comportement alimentaire, plus de 23 régions chromosomiques ont été répertoriées et plusieurs gènes candidats ont été explorés (*MC4R*, *POMC* et *LEP*) (Choquette et al., 2008; Rankinen & Bouchard, 2006). Pour les troubles du comportement alimentaire, et particulièrement pour l'AN et la BN, une trentaine de gènes candidats ont été répertoriés (Hinney et al., 2010).

En résumé, l'analyse de la littérature montre que la prise alimentaire et les comportements associés sont influencés par des facteurs génétiques. Caractériser la base moléculaire de ces composants génétiques et définir leur implication sur le comportement alimentaire est un défi majeur qui permettra de mieux comprendre l'étiologie de l'obésité. En effet, les variations

mineures de la séquence d'ADN de gènes clefs qui ont des impacts majeurs sur le comportement alimentaire, représentent des opportunités pour envisager des développements thérapeutiques.

V. MC₄R dans le système des mélanocortines

Situé dans l'hypothalamus, le système central des mélanocortines comprend des neurones de premier et second ordres, quatre agonistes, 2 antagonistes et 5 récepteurs. Les neurones de « premier ordre », situés dans le noyau arqué, expriment le NPY et l'AgRP ainsi que la proopiomélanocortine (POMC). Les quatre agonistes α -, β -, γ -MSH et l'ACTH sont dérivés de la pré-prohormone POMC (Ranadive & Vaisse, 2008). Les 5 récepteurs aux mélanocortines, du MC₁R au MC₅R, sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) qui servent de médiateurs aux MSH (Cone, 2005). Les protéines G représentent le groupe de récepteurs de surface le plus important. Elles sont exprimées à la surface cellulaire et dotées de 7 domaines transmembranaires, avec un domaine N-terminal extracellulaire et un domaine C-terminal intracellulaire (Bockaert & Philippe Pin, 1999). Les récepteurs couplés aux protéines G sont impliqués dans la détection sélective de signaux chimiques très variés. La transmission du signal se caractérise par la transduction de la liaison d'agonistes du récepteur en synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) par l'adénylate cyclase (Hill, 2006) (Figure 9).

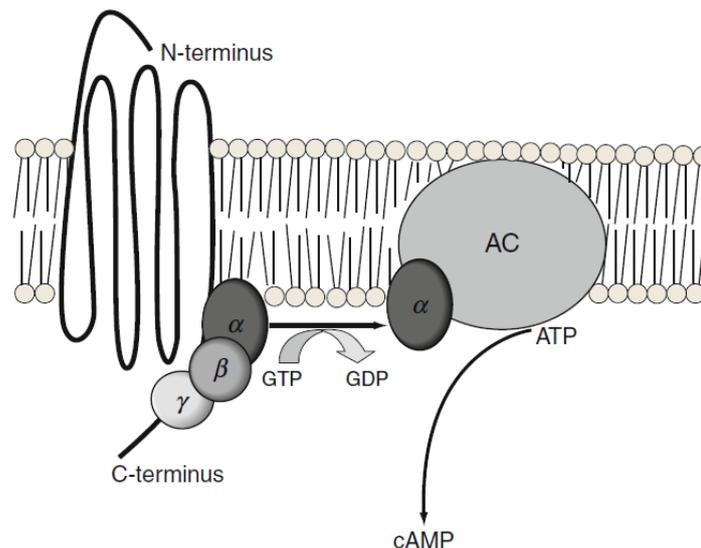


Figure 9 : signalisation des récepteurs couplés aux protéines G par la synthèse d'AMP cyclique (Santini et al., 2009).

Le MC₁R, récepteur des MSH, est exprimé dans les mélanocytes cutanés, où il régule la pigmentation. Le MC₂R, récepteur à l'ACTH, est exprimé dans la corticosurrénale et régule les sécrétions stéroïdiennes et la prolifération cellulaire. Le MC₃R est exprimé dans plusieurs domaines du système nerveux central et des tissus périphériques et est impliqué dans la

régulation de l'homéostasie énergétique. Le MC5R est exprimé dans de nombreux tissus périphériques, il agit sur la fonction exocrine (Cone, 2005).

Le MC4R, qui fait l'objet de cette thèse, est principalement exprimé dans le système nerveux central et régule la prise alimentaire et la dépense énergétique. L'activation de ce récepteur se traduit pas l'augmentation d'AMPC intracellulaire (Butler, 2006) et induit la libération de BDNF qui, par la liaison avec son récepteur TRKB, participe à la transmission du signal anorexigène (Nicholson et al., 2007).

1. LES MUTATIONS DU GENE MC4R

Le gène qui code pour le récepteur MC4 est un simple exon localisé sur le chromosome 18q21.3. Le *MC4R* est localisé à 56,2 mégabases sur le chromosome 18, avec *PMAIP* comme gène le plus proche. Sa séquence est constituée de 1438 paires de bases (pb), dont 999 sont codantes pour 332 acides aminés (Figure 10).

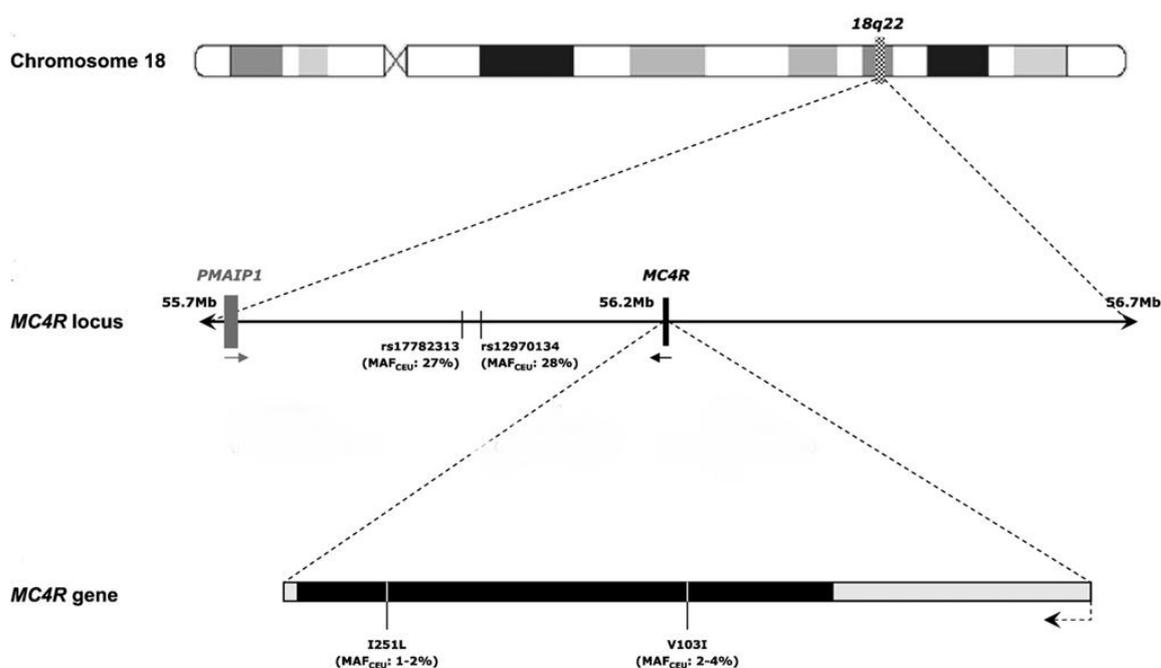


Figure 10 : position du gène *MC4R* sur le chromosome 18 (Loos, 2011).

Les variants rs17782313 et rs12970134 sont positionnés sur le locus MC4R. Deux polymorphismes très fréquents, Ile251Leu et Val103Ile sont positionnés sur le gène MC4R.

Actuellement, plus de 166 mutations ont été détectées dans différentes populations (Tao, 2010; Wang & Tao, 2011). Jusqu'à présent, des données de fonctionnalité de 142 mutations non-synonymes, de 13 mutations entraînant un décalage du cadre de lecture, de 3 délétions et de 8

mutations non-sens ont été rapportées. Ces mutations entraînent une perte de fonction qui peut être partielle ou totale, ou une fonction comparable à celle du récepteur de type sauvage (Hinney, Volckmar, & Knoll, 2013). Elles sont réparties sur l'ensemble de la protéine MC4R et sont situées dans les régions intracellulaires, transmembranaires et extracellulaires. La Figure 11 représente l'ensemble des mutations actuellement répertoriées sur la protéine MC4R.

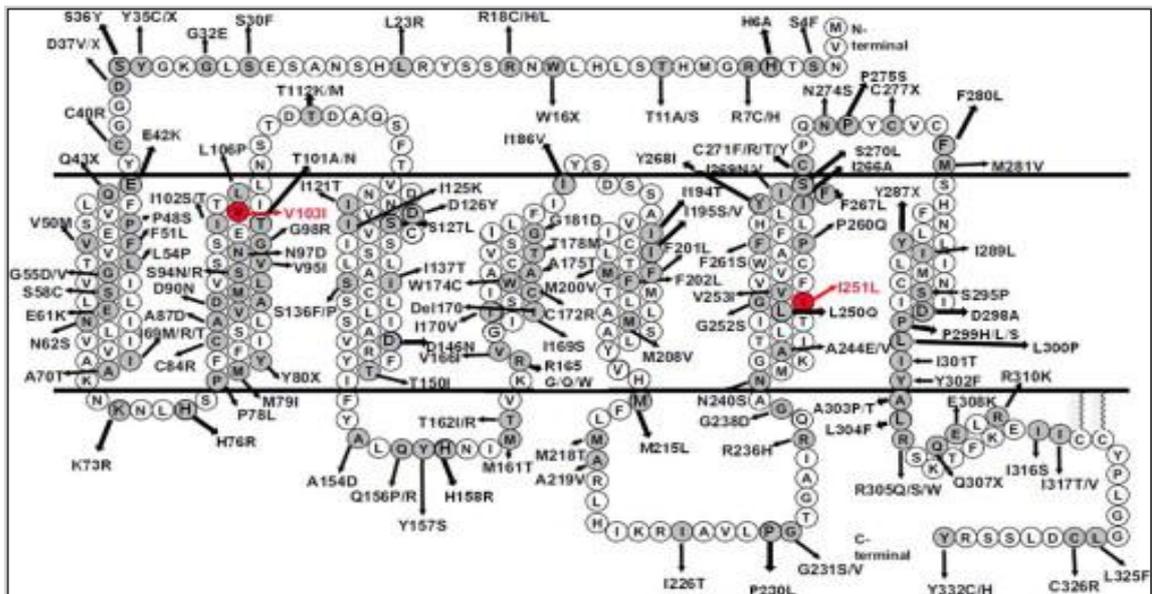


Figure 11 : mutations du gène MC4R décrites par différentes études (Hinney et al., 2013).

2. TRANSMISSION ET FREQUENCE DES MUTATIONS

De par sa position clef dans la voie de signalisation de la leptine et des mélanocortines, le *MC4R* a suscité un grand intérêt dans l'étude de la génétique de l'obésité.

Les premiers patients qui ont été décrits étaient porteurs de mutation *MC4R* à l'état hétérozygote et avaient reçu la mutation d'un parent obèse (Vaisse et al., 1998; Yeo et al., 1998). Le mode de transmission autosomique dominant est établi dès 1998 et répliqué dans de nombreuses études. En 2000, Farooqi et al. ont décrit la première patiente obèse homozygote ayant des parents hétérozygotes en surpoids (Farooqi et al., 2000). Depuis, les exemples de porteurs de mutation *MC4R* pathogénique non obèses se sont multipliés (Hainerova et al., 2007; Hinney et al., 2006; Lubrano-Bertheliet et al., 2003a; Santini et al., 2004) et la notion de pénétrance incomplète est communément admise aujourd'hui. Le phénotype des individus est modulé par des caractéristiques qui leur sont propres et par l'environnement. Une étude sur 1731 sujets obèses a montré une pénétrance de 60-63,5% à l'état hétérozygote et de 94,6-100% à

l'état homozygote (Stutzmann et al., 2008). Certaines études ont mis en évidence un effet générationnel avec une pénétrance qui diminue avec l'âge. Stutzmann et al. ont trouvé une pénétrance de 40% chez les adultes de plus de 52 ans, de 62% chez les adultes de 18 à 52 ans et de 79% chez les enfants (Stutzmann et al., 2008). Dans une autre étude, Farooqi et al. ont montré que le phénotype était exacerbé chez les enfants plus jeunes (Farooqi et al., 2003). De plus, Mackenzie observe que la sévérité et l'âge d'apparition de la maladie peuvent varier pour une même mutation (MacKenzie, 2006). Ces observations pourraient être la conséquence d'une évolution de l'environnement et de son impact sur la pathogénicité de l'obésité.

L'étude de nouveaux porteurs homozygotes ou hétérozygotes composites a permis de constater que ceux-ci présentent une obésité plus précoce et/ou plus sévère (Dubern et al., 2007), et que, par conséquent, la transmission des mutations *MC4R* suit un mode codominant. Les mutations du gène *MC4R* sont rares et ont généralement été détectées chez un seul individu. Cependant, il est maintenant bien établi que les mutations sur le gène *MC4R* sont la plus fréquentes forme d'obésité monogénique (Farooqi et al., 2003). En effet, la prévalence des mutations *MC4R* fonctionnelles varie de 0,5 à 5,8% dans les formes d'obésité précoce (Farooqi et al., 2003; Hainerova et al., 2007; Lubrano-Berthelier et al., 2006; Lubrano-Berthelier et al., 2003b; Miraglia et al., 2002) et de 2-3% chez les adultes obèses (Lubrano-Berthelier et al., 2006). Les deux polymorphismes majeurs du gène *MC4R* : Val103Ile et Ile251Leu, inversement associés à l'obésité (Young et al., 2007; Stutzmann et al., 2007; Loos, 2009; Geller et al., 2004), sont retrouvés avec une fréquence de 0,8% à 6% dans des groupes de sujets obèses et normopondéraux d'origines différentes (Vaisse et al., 2000; Jacobson et al., 2002; Hinney et al., 2003; Hinney et al., 2006). Cependant, la fréquence des mutations varie selon les populations étudiées. Chez les enfants comme chez les adultes, la fréquence des mutations fonctionnelles est plus élevée parmi les individus avec une obésité familiale que chez les patients sans sélection sur ce critère. La fréquence est également supérieure chez les individus atteints d'obésité morbide par rapport aux individus atteints d'obésité moins sévère (Stutzmann et al., 2008).

3. CONSEQUENCES FONCTIONNELLES ET CLASSIFICATION

Les mutations *MC4R* ont différentes conséquences fonctionnelles délétères pour l'activité du récepteur (rétention intra-cytoplasmique du récepteur muté, altération de la réponse aux ligands, altération de l'activité constitutive du récepteur). Cependant, il arrive qu'elles entraînent une augmentation de l'activité constitutive du récepteur. Le récepteur *MC4* présente une activité constitutive, caractéristique des RCPG. Cette activité constitutive est

représentée par la présence d'AMPC basale. Elle est induite par l'expression du récepteur MC₄, sans activation par l'agoniste. Ainsi, l'antagoniste AgRP agit comme un antagoniste inverse qui diminue de façon dose dépendante l'activité constitutive du récepteur MC₄ (Nijenhuis, Oosterom, & Adan, 2001).

De nombreuses études *in vitro* ont été effectuées pour déterminer l'impact de chaque mutation sur la fonctionnalité du récepteur. Elles se fondent sur l'analyse de l'augmentation de l'AMPC intracellulaire en réponse à l'activation du récepteur MC₄ par son agoniste α -MSH. Deux classifications des mutations *MC₄R*, en fonction de leurs conséquences fonctionnelles, ont été proposées. La première classification (Figure 12) a été proposée par Tao YX et Segaloff DL en 2005 (Tao & Segaloff, 2005). Les 5 classes sont différenciées par :

- les mutations de classe 1 (mutation nulle) entraînent une diminution/absence du récepteur MC₄, due à l'altération de la synthèse de la protéine et/ou une augmentation de la dégradation de la protéine,
- les mutations de classe 2 (expression membranaire réduite) induisent la synthèse d'une protéine mutante qui n'est pas exprimée à la surface des cellules. C'est la classe la plus représentée par les mutations *MC₄R*,
- les mutations de classe 3 (fixation réduite) entraînent la synthèse de récepteurs MC₄ qui s'expriment à la surface des cellules et qui ont une capacité de fixation à leur ligand réduite,
- les mutations de classe 4 (signalisation réduite) permettent une expression membranaire et une fixation au ligand normales mais présentent une altération de la signalisation via l'AMPC,
- les mutations de classe 5 (identiques au type sauvage) présentent une expression membranaire, une fixation au ligand et une signalisation normales. Le mode d'intervention des mutations sur la fonction du récepteur MC₄ n'a pas encore été élucidé.

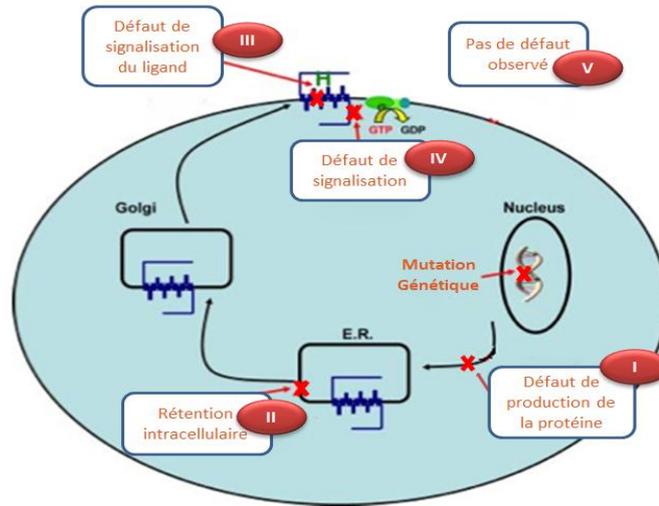


Figure 12 : classification des mutations en fonction de leur altération fonctionnelle selon Tao et al. (Tao & Segaloff, 2005).

Une deuxième classification (Figure 13) a été proposée par Lubrano-Bertheliet et al. en 2006 (Lubrano-Bertheliet et al., 2006). Les 3 classes correspondantes sont :

- Les mutations de classe 1 sont celles retenues intra-cellulairement,
- Les mutations de classe 2 sont exprimées à la surface cellulaire. Elles ont une altération de leur activité constitutive (classe 2A), une diminution de la réponse à l'agoniste (classe 2B) ou les deux (classe 2C),
- Les mutations de classe 3 ont une activité basale supérieure à celle du récepteur de type sauvage et leur pathogénicité est mal connue.

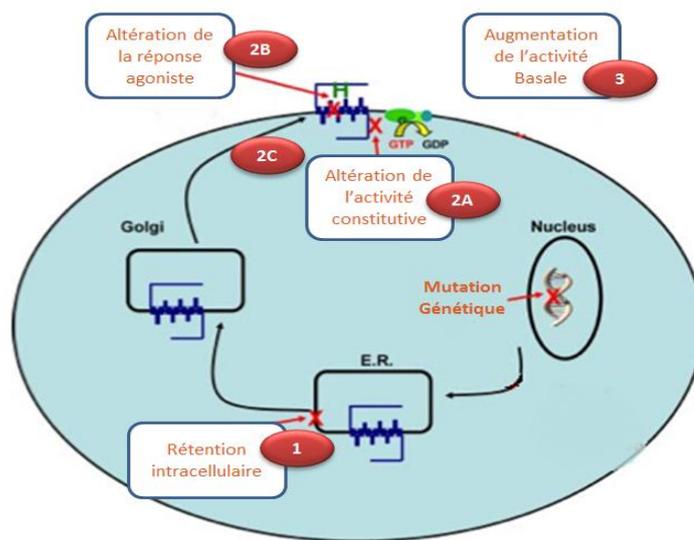


Figure 13 : classification des mutations en fonction de leur altération fonctionnelle selon Lubrano-Bertheliet et al. (Lubrano-Bertheliet et al., 2006).

Il n'y a pas de consensus final concernant ces nomenclatures et elles sont toutes les deux utilisées. L'application de ces classes est nécessaire pour la prise en compte des différences fonctionnelles dans l'étude de l'effet des mutations *MC4R*. Des relations entre altération fonctionnelle et phénotype semblent exister. En effet, une étude sur les altérations fonctionnelles de 20 mutations *MC4R* a montré que 70% des mutations associées à une obésité précoce sont responsables d'une rétention intracellulaire du récepteur. Cette même étude a montré que pour les obésités apparues à l'âge adulte, seules 23 % des mutations en sont responsables (Lubrano-Bertheliet al., 2006). Cependant, dans les études existantes, la faible prévalence des mutations n'a pas permis d'obtenir des effectifs suffisants pour étudier chaque classe individuellement. Néanmoins, il est primordial de différencier a minima les mutations fonctionnelles qui induisent une altération du récepteur, des mutations non fonctionnelles d'activité similaire à celle du type sauvage (classe V dans la classification de Tao YX) (Tao & Segaloff, 2005). Il est également nécessaire de distinguer les mutations d'activité basale augmentée (classe 3 de la classification de Lubrano-Bertheliet al.) (Lubrano-Bertheliet al., 2006).

4. PHENOTYPES ASSOCIES AUX MUTATIONS *MC4R*

MC4R et IMC

Les études s'intéressant à l'IMC de sujets porteurs de mutation *MC4R* ont permis de confirmer leur association avec des IMC élevés. Les résultats varient en fonction du type de mutation (mutations rares ou polymorphismes), du type d'altération de leur fonction. Ils sont aussi influencés par le statut allélique, de l'âge et du sexe des individus mutés.

Plusieurs études ont montré que l'IMC moyen, l'IMC à 20 ans, et/ou l'IMC maximum étaient plus élevés chez des adultes porteurs de mutation *MC4R* que chez des individus de même parenté mais indemnes de mutation, et ceci, quelle que soit la génération (Stutzmann et al., 2008; Dempfle et al., 2004). Chez les enfants, le rebond d'adiposité apparaît 3 ans avant chez les porteurs de mutation *MC4R* (Stutzmann et al., 2008). Une étude a retrouvé un effet variable suivant le sexe et a rapporté une augmentation de l'IMC deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes (+9,5 vs. +4 kg/m²) (Dempfle et al., 2004).

A l'inverse, deux polymorphismes du gène *MC4R*, Val103Ile et Ile251Leu, sont connus pour être inversement associés à l'obésité. Dans une méta-analyse de 25 études cas-témoins, Young et al. ont trouvé un risque d'obésité diminué chez les porteurs du polymorphisme Val103Ile (OR =

0,82, 95% IC[0,7-0,96];p=0,015) (Young et al., 2007). Trois grandes méta-analyses ont confirmé que les porteurs de ces polymorphismes avaient une réduction de 20% du risque d'obésité avec une diminution significative de l'IMC de 0,52kg/m² (Stutzmann et al., 2007; Heid et al., 2005; Geller et al., 2004). De plus, une méta-analyse de 9 études cas-témoins a mis en évidence que le polymorphisme Ile251Leu diminue le risque d'obésité de 50% chez des individus obèses ou normo-pondéraux, qu'ils soient enfants ou adultes d'âge moyen. De plus, il est associé à une diminution de 0,7 kg/m² de l'IMC dans la population générale adulte (Stutzmann et al., 2007). Ces dernières années, les études pangénomiques ont postulé que les individus atteints d'obésité morbide ou d'obésité précoce pourraient permettre de détecter de nouveaux variants qui influencent le risque d'apparition de l'obésité. Elles se sont lancées dans la détection de variants situés sur le promoteur du gène MC₄R, mais aussi de gènes codants pour des médiateurs des signaux MC₄R. La position de ces variants leur confère un rôle supposé dans la régulation de la traduction et de l'expression du gène MC₄R. Avec plus de 320 000 individus analysés au total, elles ont toutes détecté des variants situés en amont du gène MC₄R qui contribuent à des formes d'obésités polygéniques (Thorleifsson et al., 2009; Speliotes et al., 2010; Bauer et al., 2009). Parmi ces variants, le variant rs17782313, situé à 188 kilobases (kb) en amont du gène MC₄R a été souvent rapporté. Une étude réalisée sur plus de 90 000 individus a montré que chez les adultes, chaque copie de l'allèle C du variant rs17782313 augmente de 12% le risque d'être obèse. L'augmentation de l'IMC est en moyenne de 0,22 kg/m² pour les porteurs de ce variant et on retrouve une taille plus élevée de 0,21 cm. Chez les enfants, le variant rs17782313 augmente de 1,3 fois le risque d'obésité précoce et l'allèle C est associé à une augmentation du poids et de l'IMC. Ceci est essentiellement dû à une augmentation de la masse grasse (Loos et al., 2008). D'autres études ont confirmé ces résultats (Vogel et al., 2011; Meyre et al., 2009; Scherag et al., 2010; Qi, Kraft, Hunter, & Hu, 2008). D'autres variants situés sur le promoteur, telle que la délétion -439delGC, sont associés à une obésité précoce (Valli-Jaakola et al., 2006).

Phénotypes cliniques chez le modèle murin

Une dérégulation de l'homéostasie énergétique serait à l'origine de l'obésité associée aux mutations MC₄R. L'invalidation du MC₄R dans le génome murin a été réalisée peu après le clonage du gène humain et a permis de confirmer le rôle clef du MC₄R dans la régulation de l'homéostasie énergétique. En effet, les souris MC₄R knock-out (KO) homozygotes présentent une obésité précoce, une hyperphagie, une croissance linéaire accrue, une hyperinsulinémie et une hyperglycémie. Les souris hétérozygotes présentent un poids intermédiaire comparé aux souris porteuses du type sauvage, suggérant un effet de dosage génique (Huszar et al., 1997). Les souris MC₄R KO ont un retard de terminaison du repas et une sensibilité réduite à la CCK

(Fan et al., 2004; Blevins et al., 2009). L'obésité des souris *MC4R* KO est exacerbée quand elles sont nourries avec un repas riche en lipides. En effet, les souris de type sauvage répondent à une augmentation du contenu en lipides d'un repas, par une élévation rapide de la thermogénèse induite par le repas et par une augmentation de l'activité physique. En revanche, les souris *MC4R* KO sont déficientes dans le déclenchement de ces réponses (Butler AA et al., 2001). En plus de l'hyperphagie, les *MC4R* KO ont une réduction de la dépense énergétique. L'effet des mutations *MC4R* sur la balance énergétique proviendrait pour 60% d'une augmentation de la prise alimentaire et pour 40% de la dépense énergétique (Balthasar et al., 2005). Une étude a montré que les récepteurs *MC4* exprimés dans le noyau paraventriculaire et l'amygdale contrôlent la prise alimentaire alors que les *MC4R* exprimés sur les autres neurones seraient impliqués dans la régulation de la dépense énergétique (Balthasar et al., 2005). Les souris *MC4R* KO ont un métabolisme de base diminué. Pour une même alimentation chez les jeunes souris de poids corporels similaires, elles consomment moins d'oxygène et prennent plus de poids que les souris de type sauvage (Marie, Miura, Marsh, Yagaloff, & Palmiter, 2000). Une étude récente sur le modèle murin a montré que l'inactivation du gène *MC4R* encourage une absorption directe et puissante de lipides, une synthèse de triglycérides et une accumulation de graisse dans le tissu adipeux blanc. De plus, elle a montré que l'inhibition des *MC4R* chez le rat entraîne une augmentation significative du quotient respiratoire et une diminution du pourcentage de l'utilisation des lipides par rapport à la consommation énergétique totale, indépendamment de l'hyperphagie. Ceci suggère une modification d'utilisation des substrats énergétiques impliqués dans la prise de poids, indépendamment de la prise alimentaire (Nogueiras et al., 2007). Dans une autre étude, il a été montré qu'une déficience *MC4R* altérerait la thermogénèse modulée par le tissu adipeux brun, en réponse à un repas riche en lipides ou au froid (Voss-Andreae et al., 2007).

D'autres études se sont intéressées aux préférences alimentaires associées à une déficience en *MC4R*. Le génotype jaune létal agouti (*Ay/a*) de la souris, pour lequel l'expression ectopique de la protéine agouti bloque les récepteurs *MC3* et *MC4*, est associé à une préférence pour la consommation de lipides. En revanche, on ne retrouve pas cette préférence chez les souris au génotype de type sauvage *C57BL/6J*, dans le cas de 3 choix de repas (glucidique, lipidique et protéiné) (Koegler, Schaffhauser, Mynatt, York, & Bray, 1999). De plus, plusieurs études sur la souris ont montré que l'administration d'agonistes au *MC4R* augmente la consommation aigüe d'aliments riches en lipides (Boghossian, Park, & York, 2010; Hagan, Rushing, Benoit, Woods, & Seeley, 2001; Tracy, Clegg, Johnson, Davidson, & Benoit, 2008). A l'inverse, l'administration d'agonistes diminue la consommation aigüe en lipides lorsque les souris ont le choix entre

différents repas plus ou moins riches en lipides (Samama, Rumennik, & Grippo, 2003). Des études ont aussi rapporté une stimulation de l'hyperphagie jusqu'à 2 semaines chez les souris *MC4R* *-/-* et *MC4R* *+/-* lorsqu'elles passaient d'un repas normal (13,5% de l'apport calorique total issu des lipides) à un repas riche en lipides (45-60% de l'apport calorique total). Les souris de type sauvage retournaient pour leur part à une consommation isocalorique dans les 4 jours suivant le changement de repas (Srisai et al., 2011; Butler AA et al., 2001). Ces études des préférences alimentaires montrent que l'inhibition du système des mélanocortines stimule l'augmentation de la consommation de lipides. Cependant, ces études sont pour la plupart fondées sur l'activation et l'inhibition des *MC4R* et impliquent des traitements aigus, alors qu'en réalité, une mutation *MC4R* entraîne une déficience chronique de l'activité du récepteur. Une étude récente s'est intéressée à la caractérisation des préférences chez des souris *MC4R* *-/-* ou *MC4R* *-/+* et de type sauvage. Paradoxalement, elle a montré que la délétion d'un allèle n'avait pas d'effet mais que la délétion des deux diminuait la préférence pour les aliments riches en lipides et en sucres de façon chronique (Panaro & Cone, 2013).

Phénotypes cliniques chez l'homme

Chez l'homme, les porteurs de mutation *MC4R* ont une croissance linéaire accrue, en particulier pendant les 5 premières années de vie (Farooqi et al., 2003). Cependant, ils ne sont pas plus grands à l'âge adulte (Vaisse et al., 2000; Lubrano-Bertheliet et al., 2006). L'évaluation de la composition corporelle a montré une augmentation de la masse grasse et de la masse maigre (MacKenzie, 2006). De plus, Farooqi et al. ont suggéré une augmentation de la masse minérale osseuse et de la taille chez 23 enfants hétérozygotes et 6 enfants homozygotes pour des mutations *MC4R*. Chez ces enfants, les mutations *MC4R* étaient associées à une hyperinsulinémie et particulièrement chez les moins de 10 ans, par comparaison avec des enfants non mutés (Farooqi et al., 2003). Cette hyperinsulinémie n'a pas été rapportée dans d'autres études sur des enfants (Dubern et al., 2007; Lubrano-Bertheliet, Le Stunff, Bougneres, & Vaisse, 2004) et des adultes (Lubrano-Bertheliet et al., 2006; Mergen, Mergen, Ozata, Oner, & Oner, 2001). D'autre part, les adultes porteurs de mutation *MC4R* n'ont pas de prévalence plus élevée pour le diabète de type 2 ou pour d'autres comorbidités liées à l'obésité (Lubrano-Bertheliet et al., 2006). Chez les 23 enfants hétérozygotes et 6 enfants homozygotes, la présence de mutation *MC4R* était associée à une hyperphagie prandiale, avec un phénotype exacerbé chez les plus jeunes et chez les homozygotes (Farooqi et al., 2003). On retrouve cette expression variable des phénotypes dans une étude récente qui a rapporté deux cas de sujets homozygotes pour des mutations *MC4R*. L'un âgé de 7 mois et l'autre de 15 ans présentaient une obésité sévère accompagnée d'une hyperphagie, d'une hyperleptinémie et d'une hyperinsulinémie. Les frères et sœurs hétérozygotes présentaient des poids et des niveaux

hormonaux normaux, et les parents hétérozygotes étaient en surpoids (Saeed et al., 2012). Concernant la dépense énergétique, le métabolisme de base évalué par calorimétrie indirecte est similaire à celui prédit en fonction de l'âge, du sexe et ajusté sur la masse grasse chez 21 enfants porteurs de mutations *MC4R* (Farooqi et al., 2003). Une seule étude s'est intéressée à l'activité physique. Elle suggère qu'un polymorphisme, le C-2745T, situé sur le promoteur du gène *MC4R*, serait associé aux scores d'inactivité les plus élevés (Loos et al., 2004).

L'hyperphagie semble être associée aux mutations *MC4R* chez les enfants et elle pourrait être, au moins partiellement, la cause de l'apparition de l'obésité, bien que ces observations ne soient pas retrouvées chez les adultes.

Chez l'adulte, une étude a conclu que le « binge eating disorder » était une caractéristique phénotypique majeure des porteurs de mutation *MC4R* (Branson et al., 2003), mais ces résultats sont très controversés à cause des biais méthodologiques et des résultats divergents avec les autres études. L'ensemble des études portant sur le comportement alimentaire et ses caractéristiques qualitative ou quantitative a fait l'objet d'une revue de la littérature qui fait partie intégrante des travaux réalisés dans cette thèse. Les résultats sont présentés par la suite.

Les phénotypes observés sur le modèle murin et chez l'homme confirment l'association des mutations *MC4R* avec l'obésité et suggèrent l'implication d'une modification du comportement alimentaire et des dépenses énergétiques dans l'étiologie de celle-ci. Les phénotypes exacerbés chez les plus jeunes et chez les homozygotes rendent compte de la pénétrance incomplète et de l'expression variable propres aux mutations *MC4R*.

5. MUTATION *MC4R* ET CHIRURGIE BARIATRIQUE

De par son rôle important dans la régulation de l'homéostasie, le gène *MC4R* pourrait moduler les réponses aux interventions chirurgicales.

Actuellement, les interventions chirurgicales bariatriques sont le moyen le plus efficace pour perdre du poids dans l'obésité sévère et massive. Leur efficacité est modulée par l'homéostasie énergétique et pourrait donc être affectée par des altérations du système des mélanocortines. Les altérations des signaux *MC4R* pourraient interférer avec les modulations de la dépense énergétique induite par la chirurgie, soit en bloquant les signaux provenant du tractus digestif, soit en empêchant l'activation du système sympathique modulée par les mélanocortines. Des études ont montré des réponses à la chirurgie bariatrique plus faibles chez les souris *MC4R* *-/-*, que chez les souris de type sauvage. Cette diminution de la perte de poids n'a pas été rapportée

chez les souris *MC4R* +/- (Hatoum et al., 2012). Chez l'homme, plusieurs études se sont intéressées à la perte de poids après différents types de chirurgie bariatrique chez des porteurs de mutation et de polymorphismes *MC4R* (Tableau 3). Une étude cas-témoins incluant quatre adultes hétérozygotes pour des mutations *MC4R* fonctionnelles atteints d'une obésité sévère ou morbide, et 8 témoins appariés sur l'âge, le sexe, l'IMC initial et la présence de diabète, a trouvé un pourcentage de perte de poids similaire, après un BPG (Aslan I.R. et al., 2011). Une autre étude a montré des effets similaires entre 15 sujets hétérozygotes pour des mutations *MC4R* fonctionnelles comparés à 869 non mutés en ajustant sur l'âge, le sexe, l'IMC initial, l'origine et la présence de diabète (Hatoum et al., 2012). Une étude récente s'est intéressée à 4 adolescents porteurs de mutation *MC4R*, dont une n'était pas fonctionnelle. Trois sujets ont été opérés d'un AGA et le dernier d'une gastrectomie longitudinale. Aucune différence de pourcentage de perte d'excès de poids (PEP%) n'a été observée entre les cas et 14 témoins appariés sur l'âge, le sexe, l'origine et l'IMC (Censani et al., 2013). Cependant, dans cette étude, la fonctionnalité des mutations et le type de chirurgie n'ont pas été pris en compte. En revanche, l'étude d'un patient, qui a subi une vagotomie et un anneau gastrique à l'âge de 18 ans, a suggéré qu'une déficience complète du récepteur MC4, diminue la perte de poids après chirurgie bariatrique (Aslan et al., 2010). Ce résultat fondé sur un seul patient porteur de deux mutations aux effets différents (une mutation *MC4R* fonctionnelle et le polymorphisme Ile251Leu) ne permet pas de conclure définitivement sur l'effet de la chirurgie.

L'allèle C du variant rs17732313, situé en amont du gène *MC4R* et associé à un risque d'obésité plus élevé (Loos et al., 2008), a été retrouvé dans une population de 1443 patients avec une fréquence de l'allèle mineur (MAF) de 0,27. Dans cette population, rs17782313-C n'apparaît pas impliqué, ni dans une perte de poids maximale, ni dans une reprise de poids après différents types de chirurgie bariatrique (Sarzynski et al., 2011).

L'étude de la relation entre les polymorphismes Val103Ile et Ile251Leu et la perte de poids, dans une cohorte de 1433 patients obèses, a indiqué que 26 patients hétérozygotes pour Ile251Leu ont perdu significativement plus de poids (~7 % du poids initial) que 36 individus porteurs et non porteurs du polymorphisme Val103Ile, 36 mois après la chirurgie. Cependant, bien que la durée de suivi soit longue, les cas et les témoins n'étaient pas appariés (Mirshahi et al., 2011). Une autre étude sur 18 sujets obèses morbides, hétérozygotes pour Ile251Leu et 20 sujets hétérozygotes pour Val103Ile, n'a pas montré de différence de perte de poids après un BPG en ajustant sur l'âge, le sexe, l'IMC, l'origine et la présence de diabète (Hatoum et al., 2012). De plus, dans une étude de 175 patients qui ont été opérés d'un bypass gastrique, 9 sujets porteurs de polymorphismes du gène *MC4R* ne présentent pas de différence de perte de poids après 18 mois de suivi (Goergen et al., 2011).

Tableau 3 : caractéristiques des études observationnelles sur les relations entre les mutations et les polymorphismes *MC4R* et la perte de poids après chirurgie bariatrique.

Etudes	No. Cas/Témoins en fonction des mutations	Type de chirurgie/ durée du suivi	Association*
Aslan IR et al., Obes Surg, 2011	4 <i>MC4R</i> / 8	BPG /1 an	NS
Hatoum IJ et al., JCEM, 2012	15 <i>MC4R</i> /869	BPG /2 ans	NS
Aslan IR et al., IJO, 2010	1 <i>MC4R</i>	Vagotomie + AGA/1 an	+
Censani M et al., Obesity, 2013	4 <i>MC4R</i>	3 AGA, 1 gastrectomie /1 an	NS
Mirshahi UL, JCEM 2011	36 V103I, 26 I251L / 1353	BPG /3 ans	+
Hatoum IJ et al., JCEM, 2012	20 V103I, 18 I251L / 869	BPG /2 ans	NS
Potoczna et al., J Gastrointest Surg, 2004	1 <i>MC4R</i> , 6 <i>MC4R</i> (WT), 9 V103I, 3 I251L /155	AGA/3 ans	+
Sarzynski MA et al., IJO, 2011	17 SNPs dont rs17782313 /1207	Gastroplastie verticale, AGA, BPG /6 ans	NS
Goergen et al., Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb, 2011	9 SNPs/167	BPG /1,5 ans	NS

* NS : non significatif, WT : type sauvage.

Les faiblesses méthodologiques, comme les échantillons de faibles effectifs, le mélange de différents types de chirurgie et l'absence de prise en compte de la nature et de la fonctionnalité des mutations rendent les comparaisons intra et inter-études difficiles. En pratique, ces résultats divergents ne permettent pas de conclure. L'évaluation de l'effet des mutations *MC4R* sur la perte de poids est nécessaire pour évaluer l'intérêt du recours à la chirurgie bariatrique chez les porteurs de mutation et de polymorphismes *MC4R*. Cette question fait l'objet d'une étude cas-témoins réalisée au cours de cette thèse et sera présentée par la suite.

PRÉSENTATION DES TRAVAUX

I. Objectifs

La prise en charge de l'obésité repose sur les modifications du mode de vie intégrant le comportement alimentaire et l'activité physique. Son efficacité repose en partie sur son adéquation avec l'origine de la prise de poids. Ainsi, connaître le phénotype des porteurs de mutation MC_4R permettrait de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent cette prise de poids et d'adapter la prise en charge s'il s'avère qu'elle est spécifique.

L'objet de notre première étude a été d'effectuer un état des lieux des connaissances portant sur le **comportement alimentaire des patients porteurs de mutation MC_4R** .

Notre deuxième étude a porté sur **l'évaluation de l'effet des mutations MC_4R fonctionnelles sur le comportement alimentaire de patients obèses adultes, dans le cadre d'une étude de type cas-témoins**.

Notre troisième étude a consisté à **évaluer l'effet de mutations fonctionnelles et de polymorphismes MC_4R sur la perte de poids au cours de l'année suivant la chirurgie bariatrique**.

II. Comportement alimentaire de patients obèses porteurs d'une mutation sur le récepteur aux mélanocortines de type 4 : une revue de la littérature

1. METHODOLOGIE ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Des études sur les mutations *MC4R* se sont déjà intéressées aux TCA tels qu'ils sont définis par le DSM-IV-TR, ainsi qu'à d'autres aspects qualitatifs et quantitatifs du comportement alimentaire. Cependant, jusqu'à présent, aucune évaluation systématique de la littérature n'a été réalisée et cela a été l'objet de cette première publication.

En effet, nous nous sommes intéressés au comportement alimentaire, à ses aspects psychologiques et à la consommation alimentaire chez des sujets porteurs de mutation *MC4R* ou du variant rs17782313, localisé en amont du gène *MC4R*. Dans un premier temps, nous avons examiné le « binge eating disorder » (BED) et la boulimie nerveuse (BN) comme troubles du comportement alimentaire (TCA). Dans un second temps, nous avons abordé les comportements alimentaires qui induisent un excès de prise alimentaire, comme l'hyperphagie prandiale et le grignotage. Pour finir, nous avons examiné les dimensions du comportement alimentaire évaluées par le TFEQ (restriction, désinhibition, faim), la perception de la sensation de satiété, ainsi que la consommation alimentaire incluant l'apport en énergie et l'apport en macro/micronutriments.

Sélection des études et synthèse des données

La recherche d'articles a été effectuée dans la base de données de Pubmed. Les études pertinentes publiées entre 2000 et 2011 ont été identifiées en utilisant les mots clés suivants : « Obesity AND (Melanocortin-4 Receptor OR *MC4R* mutations OR rs17782313) AND (Eating Disorders OR Eating Behaviours OR Food Intake OR Binge Eating Disorder OR Bulimia Nervosa OR Mealtime Hyperphagia OR Snacking OR Satiety OR Energy Intake OR Nutrient Intake) ».

A partir des 222 articles sélectionnés, seules les études chez l'homme publiées en anglais ont été retenues. Les listes de références de chaque article ont été vérifiées manuellement afin d'identifier de nouvelles études intéressantes. Au total, 16 études observationnelles portant sur

le comportement alimentaire de porteurs de mutation MC_4R ont été sélectionnées. Dans notre publication, les études ont été classées en fonction du type de comportement étudié pour en faciliter la lecture.

Publication

M. Valette, F. Bellisle, C. Carette, C. Poitou, B. Dubern, G. Paradis, S. Hercberg, L. Muzard, K. Clément, S. Czernichow : **“Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: A literature review“**

International Journal of Obesity. 2013 Aug;37(8):1027-35



REVIEW

Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review

M Valette¹, F Bellisle¹, C Carette^{2,3}, C Poitou^{4,5}, B Dubern^{5,6}, G Paradis^{7,8}, S Hercberg^{1,9}, L Muzard², K Clément^{4,5} and S Czernichow^{2,10}

Melanocortin-4 receptor (*MC4R*) mutations are the most common known cause of monogenic obesity and an important contributor to polygenic obesity. *MC4R* mutations with partial or total loss of function, as well as the variant rs17782313 mapped near *MC4R*, are positively associated with obesity. *MC4R* is involved in the leptin–melanocortin signalling system, located in hypothalamic nuclei, that controls food intake via both anorexigenic or orexigenic signals. Impairment in this receptor might affect eating behaviours. Thus, in the case of *MC4R* mutation carriers, obesity could be related, at least partly, to inadequate control over eating behaviours. Many published studies address eating behaviours in *MC4R* mutation carriers. Most studies focus on binge eating disorder, whereas others examine various aspects of intake and motivation. Up to now, no evaluation of this literature has been performed. In this review, we examine the available literature on eating behaviours in carriers of *MC4R* mutations and variant rs17782313 near *MC4R* gene. We address binge eating disorder, bulimia nervosa, mealtime hyperphagia, snacking, psychological factors, satiety responsiveness and intake of energy and macro/micronutrient. In a small number of studies, *MC4R* mutations seem to impair eating behaviours or motivation, but no clear causal effects can be found in the balance of the evidence presented. Improvements in methodologies will be necessary to clarify the behavioural effects of *MC4R* mutations.

International Journal of Obesity advance online publication, 13 November 2012; doi:10.1038/ijo.2012.169

Keywords: melanocortin-4 receptor; variant rs17782313; *MC4R* mutations; eating behaviours; eating disorders

INTRODUCTION

Obesity is a rapidly growing global public health challenge with 400 million obese adults in 2005 worldwide and 700 million forecasted for 2015.¹ Obesity is a complex disorder caused most often by the interaction of environmental and genetic factors. However, rare cases of monogenic obesity due to single gene mutations have been described.

Melanocortin-4 receptor (*MC4R*) deficiency is the most common known cause of monogenic obesity and an important contributor to polygenic obesity.² About 150 naturally occurring *MC4R* gene mutations have been identified among patient cohorts,³ in which different gene function impairments occur, such as null mutation, intracellular-retained mutants, binding-defective mutants and signalling-defective mutants. In some cases, an apparently normal function is kept in spite of a mutation.⁴ The prevalence of *MC4R* mutations with impaired function ranges from 0.5 to 5.8%^{5–9} in childhood-onset obesity and is around 2.3% in obese adults.⁷

In contrast, two single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *MC4R* gene, Ile251Leu and Val103Ile, are negatively correlated with obesity.^{10–13} These SNPs occur with a frequency of 0.8–6%, both in obese and normal weight subjects from different ethnic backgrounds.^{14–17} Moreover, a variant mapped 188 kb downstream *MC4R* gene (rs17782313) may affect gene function by

participating in *MC4R* expression and translation regulation. It is associated with an increased body mass index (BMI) and has recently been shown to induce childhood-onset obesity.¹⁸

MC4R is expressed in the brain in the regions of the thalamus, hypothalamus, hippocampus and probably in human epidermal melanocytes.^{19,20} *MC4R* mRNA is also present in the dentate gyros, cortex and amygdala.²¹ It is largely expressed in several brain sites involved in autonomic and endocrine functions. *MC4R* expressed on the surface of target neurons of the paraventricular nucleus has a role in the mechanisms of appetite.²² It affects the leptin–melanocortin signalling system, an important neuronal circuitry involved in the regulation of sympathetic neural function.²³ The leptin–melanocortin signalling system is activated by leptin produced in the adipose tissue, which crosses the blood–brain barrier, binds to its receptors in two subsets of first-order neurons and stimulates proopiomelanocortin expression. In the arcuate nucleus, proopiomelanocortin is cleaved to produce alpha-melanocyte-stimulating hormone.²⁴ The binding of these peptides to *MC4R* inhibits food intake. The binding of leptin also inhibits the expression of agouti-related peptide, an orexigenic protein that acts as an antagonist for *MC4R*.²⁵ *MC4R* activates both satiety and hunger signals by integrating an anorexigenic (satiety) signal provided by the alpha-melanocyte-stimulating hormone and an orexigenic signal provided by the agouti-related peptide.²⁶

¹Nutritional Epidemiology Research Unit-UMR U557 INSERM, U1125 INRA, CNAM, Paris 13 University, CRNH-IdF, Bobigny, France; ²Department of Nutrition, Ambroise Paré Hospital (AP-HP), Boulogne-Billancourt, France; ³INSERM U1016, CNRS UMR 8104, University of Paris-Descartes, Cochin Institute, Paris, France; ⁴Department of Nutrition, Pitié Salpêtrière Hospital (AP-HP), Paris, France; ⁵Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U872 team7, Nutrimique, Cordeliers Research Center, Paris, France; ⁶Department of Gastroenterology and Pediatric Nutrition, Armand-Trousseau Hospital, Paris, France; ⁷Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ⁸McGill University Health Center Research Institute, Montreal, Quebec, Canada; ⁹Department of Public Health, Avicenne Hospital (AP-HP), Bobigny, France and ¹⁰University of Versailles Saint Quentin en Yvelines, Boulogne-Billancourt, France. Correspondence: Professor S Czernichow, Unité de Nutrition – Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulles, 92100 Boulogne-Billancourt, France.

E-mail: sebasben.czernichow@apr.aphp.fr

Received 2 April 2012; revised 7 September 2012; accepted 9 September 2012

By affecting the leptin–melanocortin signalling system, functional MC4R mutations, variants near MC4R gene, and SNPs may have a key role in central appetite control and affect eating behaviours.²⁷ Among the other four known melanocortin receptors, significant linkages with adiposity-related variables were found for MCSR²⁸ and a potential association with obesity has been suggested for MC3R, but data are available only in rats.^{25,29}

Eating behaviours can be considered in numerous qualitative and quantitative aspects. They fulfil nutritional as well as hedonic and social functions. Energy intake and amounts of food ingested are under the control of the physiological mechanisms of hunger, appetite and satiety, whereas food likes and dislikes orient food choices.³⁰ Altered brain mechanisms of appetite control might induce eating disorders and/or nutrition-related pathologies.³¹ In the case of MC4R mutation carriers, obesity could be related, at least partly, to inadequate control over eating behaviours.³² In the published literature about MC4R mutations, eating disorders classified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth edition (DSM-IV)³³ as well as many other aspects of eating behaviours have been examined. Up to now, no systematic evaluation of the literature has been performed.

In this review, we address eating behaviours and eating-related psychological aspects observed in subjects with MC4R mutations and variant rs17782313. First, we examine the reports of eating disorders, including the binge eating disorder (BED) and bulimia nervosa (BN). According to the DSM-IV-Text Revised, BED is defined as episodes of rapid consumption of an unusually large amount of food in the absence of hunger, without purging behaviour, occurring at least twice a week for a period of 6 months.³³ BED elicits feelings of embarrassment, depression, guilt and loss of control. BN is characterized by repeated episodes of binge eating, followed by inappropriate compensatory behaviours, such as self-induced vomiting, use of laxative or diuretics, fasting or engaging in excessive exercise, occurring at least twice a week for 3 months.^{33,34} Second, we address behaviours that are likely to induce excessive intake, such as mealtime hyperphagia and snacking. Finally, we examine qualitative and/or quantitative aspects of food intake and motivation to eat, including factors of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ), satiety responsiveness and energy and macro/micronutrient intake.

MATERIALS AND METHODS

A PubMed database search was performed. Relevant studies published between 2000 and 2011 were identified with the following search terms: Obesity and Melanocortin-4 Receptor OR MC4R mutations OR rs17782313 AND Eating Disorders OR Eating Behaviours OR Food Intake OR Binge Eating Disorder OR Bulimia Nervosa OR Mealtime Hyperphagia OR

Snacking OR Satiety OR Energy Intake OR Nutrient Intake. This generated 222 articles, which were then limited to human works published in English. Reference lists of full-length articles were hand searched to identify additional studies relevant for inclusion. Sixteen observational studies on MC4R mutation carriers' eating behaviour were identified and reviewed. The studies were classified according to the type of behaviour studied.

EATING DISORDERS: BN AND BED

Two reference manuals, the International Classification Disease (ICD-10)³⁵ and the DSM-IV-Text Revised³³ define several eating disorders, such as anorexia nervosa, BN, BED and eating disorders not otherwise specified. Two of them, BN and BED, were reported in studies of MC4R mutations and variant rs17782313 effects.

Bulimia nervosa (BN)

Hebebrand *et al.* hypothesized that genetic factors predisposing to obesity, such as MC4R mutations, might be commonly detected in patient with BN. However, in a population of 81 patients with clinically assessed BN, only 1 extremely obese woman, with a current BMI of 48 kg m⁻², aged 32 years, had a functionally relevant mutation in the MC4R gene.³⁶ Stutzmann *et al.*³⁷ cited the DESIR (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) study³⁸ of French adults in whom the variant rs17782313, near MC4R, was not associated with self-reported 'bulimia'. No validated method was used in this study to confirm the presence of clinical BN. The studied population had 4877 obese and non-obese subjects, with a mean BMI of 24.7 (range from 15.4 to 53.6 kg m⁻²), aged 30 to 66 years, and with a minor allele frequency (MAF) of 23.7% for rs17782313-C allele. Statistical analyses were performed with a logistic regression model without any adjustment on age, sex and BMI.

These two articles used clearly different methodological approaches.^{36,37} In the case report study, BN was assessed by a specialist on the basis of validated diagnostic criteria, whereas in the other study, it is unclear that the self-reported instances of 'bulimia' actually reflected the clinical status of the respondents. Many patients in the latter study may have been misclassified (with cases of both false positives and false negatives). Neither of these two very different studies supports a clear association between BN and MC4R mutations.

Binge eating disorder (BED)

In some studies (Table 1), BED appears as a major phenotype of patients with MC4R mutations. Branson *et al.*³⁹ compared phenotypic data between 20 carriers and 120 non-carriers of MC4R mutations, matched for age (43.7 ± 2.8 years), sex and BMI (43.1 ± 1.3 kg m⁻²). BED was identified with the validated eating

Table 1. Characteristics of studies addressing the association between MC4R mutations and binge eating disorder

Authors, year of publication	Total sample (n) ^a	Analytical sample (n) ^a	Mean age (years) ^f	Mean body mass index (kg m ⁻²) ^a	Binge eaters (%) ^a	Association ^b	Design
<i>Genotype based</i>							
Stutzmann <i>et al.</i> ⁴⁷ , 2008	19/526	16/8	10/10	24.7/19	0/0	NS	Cross-sectional
Lubrano-Bertheliet <i>et al.</i> ⁷ , 2006	19/731	5/19	41/44	48/47	0/5.26	NS	Cross-sectional
Potoczna <i>et al.</i> ⁴⁰ , 2004	19/281	19/155	47/44	45/44.2	100/18.1	+	Case-control
Hebebrand <i>et al.</i> ⁴⁶ , 2004	9/1041	9/199	16.1/16.2	37.8/36.1	22.2/19.6	NS	Cross-sectional
Branson <i>et al.</i> ³⁹ , 2003	24/445	20/120	43.7/44.0	43.1/ 42.6	100/14.2	+	Case-control
<i>Phenotype based</i>							
Herpertz <i>et al.</i> ⁴⁵ , 2003	1/602	1/238	41.3/42	41.4/35.2	0/7.5	NS	Case-control
Tao and Segaloff ⁴⁸ , 2005	1/19	1/19	NA	NA	0/11	NS	Case-control

Abbreviation: NA, not available. ^aData for carriers/non-carriers of MC4R mutations. ^bNS, no significant association; +, positive association.

disorder questionnaire of Spitzer *et al.*⁴¹ based on the DSM-IV, and diagnosis was validated by interviews with a dietician, a psychologist and a physician. BED was detected in 100% (20/20) of carriers and only 14.2% (17/120) of non-carriers. Carriers of non-functional mutations and carriers of SNPs Val103Ile and Ile251Leu were not excluded from the studied population.⁴² These SNPs occur in non-obese subjects^{17,43} and negative associations with obesity have been reported,^{10–13} which makes the interpretation of these results rather challenging as discussed elsewhere.^{42,44,45} Potoczna *et al.*⁴⁰ used the same population sample as the Branson *et al.*³⁹ study to demonstrate that carriers of MC4R gene variants exhibit a more aggressive form of BED than non-carriers.

Other studies did not report any association between BED and MC4R mutations.^{7,46} Lubrano-Berthelier *et al.*⁷ assessed BED based on DSM-IV criteria in a sample of 19 severely obese adults and reported that BED was not more prevalent in the five functional MC4R mutation carriers compared with controls. Hebebrand *et al.*⁴⁶ compared a larger sample of 199 non-carrier obese children and adolescents with nine carriers of MC4R mutations. Diagnostic assessment of BED was based on the Munich Composite Diagnostic Interview question: 'Have you ever had a time when you would eat abnormally large amounts of food within a few hours—that is, eat in binges?' For those with a positive response on the Munich Composite Diagnostic Interview question, the interview was continued by assessing the DSM-IV A and C criteria for BN: 'A1 criterion: Eating in a discrete period of time an amount of food that is definitely larger than most people would eat during a similar period of time and under similar circumstance, A2 criterion: A sense of lack of control over eating during the period. C criterion: The binge eating and inappropriate compensatory behaviours both occur, on average, at least twice a week for 3 months'.³³ After adjusting for age, sex and BMI and without function impairment investigation, no association appeared between BED and MC4R status (22.2% binge eaters in carriers of pathogenic MC4R mutations vs 19.6% in non-carriers, $P=0.93$).⁴⁶ A study in 10-year old obese and overweight children compared 16 heterozygous carriers of functional mutations and their 8 non-carrier relatives with significantly different BMI (24.7 kg m^{-2} for carriers vs 19 for non-carriers, $P=0.005$). Based on a question asked by a trained physician and assessing BED as a binary phenotype, no case of BED was detected in these two groups.⁴⁷ Other studies using different methodological approaches did not report any association between the BED phenotype and MC4R mutations. For example, Herpertz *et al.*⁴⁵ found only one heterozygous carrier of a functionally relevant MC4R mutation, without binge eating, in a group of 239 severely obese adults seeking conventional treatment. Tao and Segaloff⁴⁸ found variants with apparently normal function in all of the eleven obese binge eaters while one obese patient with a functional mutation had no BED.

In summary, two studies using a similar method, that is, diagnosis based on DSM-IV criteria in severely obese adults interviewed in a medical centre by a specialist, report contradictory results.^{7,39} No association between MC4R mutations and BED was reported in other studies in children and adolescents, in which BMI status, assessment methods, population recruitment, families ties and statistical adjustments on BMI were different.^{46,47} Overall, the existing data remain largely negative and the most demanding studies for the clinical assessment of BED are the only positive ones.^{39,40} These last studies, however, did not control for polymorphisms that may confound the results.

OTHER ASPECTS OF EATING BEHAVIOURS

Potentially obesogenic behaviours, such as snacking and mealtime hyperphagia, have been studied in MC4R mutations carriers, as well as other qualitative and quantitative aspects of intake and motivation to eat. Measures of intake include dietary survey methods such as 24-h recalls, Food Frequency Questionnaires

(FFQ) and experimental test meals. They record the amount and/or types of foods ingested and address the daily energy and nutrient intake. The motivation to eat can be assessed by validated instruments, such as the Three Factors Eating Questionnaire (TFEQ)⁴⁹ and the Children's Eating Behaviour Questionnaire⁵⁰ that score various psychological traits, for example, restraint, disinhibition or emotional eating. Many studies of intake and motivation use a variety of in-house methods that can be as simple as a question asked by a trained or untrained experimenter.

Mealtime hyperphagia

A feeding experiment reported that, during an *ad libitum* experimental meal, obese children aged 5 to 10 years, including two heterozygous and three homozygous carriers of functional MC4R mutations, had greater energy intake, expressed as per kilogram of lean body mass, than two non-obese non-carriers aged 15 years (*t*-test, P -values < 0.05). This result was consistent with the reported food-seeking behaviour of the affected children in their free-living environment.⁵¹ In another experiment, energy consumed at an *ad libitum* meal was examined in severely obese English children below 16 years of age, including 23 heterozygous and 6 homozygous carriers. MC4R deficiency was significantly associated with hyperphagia. Three older children (11–16 years old) showed a less hyperphagic phenotype than younger ones (<10 years). Moreover the hyperphagic phenotype was more severe in carriers with complete loss, as opposed to partial loss of MC4R function, and this finding appeared to be exacerbated in homozygous vs heterozygous children.⁵ In the Stutzmann *et al.*⁴⁷ study involving 25 obese and overweight children, aged 10 years, hyperphagia was identified by a physician asking a question about eating large amounts of food during meals. Twice as many heterozygous carriers of functional MC4R mutations (61.1%) declared eating large amounts of food at meal times compared with their unaffected relatives (37.5%), but this was not statistically significant.

A study of 1004 obese French children, aged 11 years, assessed the effect of the variant rs17782313 near the MC4R gene. An in-house questionnaire administered by a trained physician suggested a trend towards a higher prevalence of mealtime hyperphagia in carriers of the variant ($P=0.036$) with a MAF of 27.9%.³⁷ In the same report, in another sample of 1274 severely obese Swiss subjects, aged 16–73 years, no difference in hyperphagia was found between carriers and non-carriers, with an rs17782313 MAF of 29.7%. Hyperphagia was assessed using the validated eating behaviour questionnaire of Spitzer *et al.*⁴¹ plus semi-structured and structured interviews with specialists. Data revealing the intake of large amounts of food were extracted from this questionnaire but the time of this hyperphagia (at meals or between meals) was not specified.

In summary, these results suggest more frequent mealtime hyperphagia in overweight/obese children carriers of functional MC4R mutations and rs17782313 variant. The two studies with direct measurement of mealtime intake reveal a clear effect,^{5,51} and observations extracted from questionnaires point in the same direction.³⁷ The consistent but non-significant results in the Stutzmann *et al.* study could be due to the insufficient statistical power.⁴⁷ The severity of the hyperphagia seems to decline with age and to be higher in homozygous than heterozygous cases. In adults, only one study used a questionnaire to investigate 'eating large amounts of foods' at any time of day.³⁷ Its non-significant results may reflect either the decline of the effect with age, or the imprecision of the assessment method.

Snacking

Snacking is characterized by the consumption of food outside of meals, accounting for more than 15% of total daily energy

Table 3. Characteristics of observational studies addressing the association between MC4R mutations, variant rs17782313 and TFEQ factors

Author, year of publication	Mutation	Analytical sample (n + nationality)	Mean age (years)	Mean body mass index (kg m ⁻²)	Assessment method	Statistical analysis	Association restraint/disinhibition/hunger scores ^a
Stutzmann et al. ⁴⁷ , 2008	MC4R	38/ 33 ^b French	43.6/ 46.5 ^b	35.9/ 27.8 ^b	TFEQ-51	Unpaired Student's t-test	NS/ +/NS
Lubrano-Bertheliet et al. ⁷ , 2006	MC4R	19/ 731 ^b French	41/ 44 ^b	48/ 47 ^b	TFEQ-51	t-test	NS/ NS/ NS
Vaisse et al. ¹⁷ , 2000	MC4R	187 French	42 (12–69) ^c	51 (32–74) ^c	TFEQ-51	NA	NS/ NS/ NS
Hebebrand et al. ⁴⁶ , 2004	MC4R	130 German from 26 pedigree	NA	NA	German version of the TFEQ-51	Quantitative transmission disequilibrium test with s.d. scores for BMI and sex as covariates in the model	NS/ NS/ NS
Stutzmann et al. ¹⁷ , 2009	Rs17782313 (MAF of 27.9%)	2438 French	47.2 (18–89) ^c	39.9 (30–87.2) ^c	TFEQ-51	Gaussian model-generalized estimated equation	NS/ NS/ +
Valladares et al. ⁵⁷ , 2010	Rs17782313	195 (23.7% CT and 3.1% CC) Chilean	9.7 ± 2.2	2.1 ± 0.3 ^d	TFEQP-19 answered by subjects' mother	Kruskall–Wallis test with stratification by gender, age groups and tanner stage groups	NS/ NS/ NS

Abbreviations: BMI, body mass index; MAF, minor allele frequency; MC4R, melanocortin-4 receptor; NA, data not available; TFEQP-19, Three Factors Eating Questionnaire Chilean Parent version—19 items; TFEQ-51, Three Factors Eating Questionnaire—51 items. ^aNS, no significant association; +, positive association. ^bData for carriers/non-carriers of MC4R mutations. ^cMean (range). ^dMean BMI z-score ± s.d.

years). No association was found between rs17782313-C allele and TFEQP-19 scores in these children.

In summary, the TFEQ was used in several studies of obese and severely obese adults. Most results are negative, with two exceptions: higher hunger scores in carriers of variant rs17782313 and higher disinhibition score in functional MC4R mutation obese carriers vs overweight controls.^{37,47} Overall, there is no consistent evidence that MC4R mutations or variant rs17782313 affect the behavioural dimensions scored by the TFEQ.

Satiety responsiveness

Satiety is a complex psycho-physiological state that follows the intake of foods and inhibits eating until the return of hunger.⁵⁸ Its alteration may be associated with MC4R mutations, which could influence appetite and the nutritional status. Valladares et al.⁵⁷ assessed satiety responsiveness scores of the Children's Eating Behaviour Questionnaire, in a sample of 148 obese Chilean children, including 39 heterozygous and 4 homozygous carriers of the rs17782313-C allele. A negative association ($P=0.01$) was found between the rs17782313-C allele and satiety responsiveness scores, but this effect disappeared after adjustment for gender, age and Tanner stage.^{59,60} A comprehensive examination of the four carriers of the homozygous CC genotype revealed that they had lower satiety responsiveness than heterozygous subjects. Although the results are not totally conclusive (no significant effect after adjustment), this study suggests that the variant rs17782313 could decrease satiety responsiveness in obese children, with a greater alteration in homozygous than heterozygous individuals.⁵⁷

Energy intake

Food intake is under the influence of various neural and endocrine mechanisms that trigger, maintain, or inhibit eating,³¹ particularly those affected by MC4R function. Most intake assessment methods are based on self-declaration.

A dietary history assessment (addressing the habitual diet) performed by a trained dietician in severely obese adults showed similar energy intakes in a subgroup of 83 non-carriers compared with 8 carriers of MC4R mutations with equivalent BMI.¹⁷ Using the

same method in severely obese adults aged 39–56 years, Lubrano-Bertheliet et al.⁷ did not detect any difference in daily energy intake between 19 functional mutation carriers and 731 non-carriers.

Qi et al.⁶¹ used a standardised FFQ, including 116 food items in overweight women, and reported that the total daily energy intake was significantly higher in 284 carriers of the homozygous (CC) genotype compared with 2790 carriers of the wild-type (TT) genotype of the rs17782313 variant ($P=0.028$). Another study in 1700 healthy adult women with a rs17782313-C MAF of 26% did not confirm these findings.⁶² Moreover, in an observational study conducted in 1115 lean twins, including 34.7% heterozygous and 4.5% homozygous for the variant rs17782313, a FFQ with 247 food items revealed no difference in energy intake between the various genotypes.⁶³

Table 4 summarizes studies addressing mealtime or total daily energy intake. Differences between these studies include energy intake assessment, sample size and nutritional status of the subjects (overweight vs normal weight). The only study suggesting higher intake in rs17782313-C mutation carriers used a FFQ (as opposed to dietary recall) and included the highest numbers of cases (284) and controls (2790).⁶¹ No dietary survey revealed any association of food or nutrient intake with MC4R mutations. The high level of under-reporting frequently observed in overweight and obese respondents might critically limit the validity of dietary reports in the present populations and blur any relationship with genotypes.

Macro/micronutrient intake

Overweight and obese individuals show a tendency towards greater liking and selection of energy-dense foods, which may contribute to the development and maintenance of these conditions.⁶⁴ Macronutrient composition of the diet is a major correlate of energy density.

Farooqi et al.⁵¹ found no difference in macronutrient intake in a test meal between five children carriers of functional MC4R mutations (65% carbohydrate, 15% protein, 20% fat) and two wild-type siblings (72% carbohydrate, 10% protein, 18% fat). Hebebrand et al.⁴⁶ also failed to show any difference in fat

**Table 4.** Characteristics of studies addressing the association between MC4R mutations, variant rs17782313 and energy intake per day or at mealtime

Author, year of publication	Mutation	Total sample (n)	Analytical sample (n)	Mean age (years)	Mean body mass index (kg m ⁻²)	Energy intake (kcal)	Assessment time	Assessment method	Association ^a
Hasselbalch et al. ⁶¹ , 2010	Rs17782313	68/ 525/ 919 ^b	50/387/ 678 ^b	38 (18–67) ^c	25.2/24.7/ 24.2 ^b	2412.3/2412.3/ 2388.5 ^b	day	FFQ	NS
Qi et al. ⁶¹ , 2008	Rs17782313 (MAF of 25%)	5724	284/1849/ 2790 ^b	54.1	26.6/26.7/ 26.2 ^b	1861/1787/1777 ^b	day	FFQ	+
Bauer et al. ⁶² , 2009	Rs17782313 (MAF of 26%)	1700	NA	57.22 ± 6.06 ^d	25.90 ± 4.02 ^d	1797.71 ± 430.65 ^d	day	FFQ	NS
Lubrano-Berthelie et al. ⁷ , 2006	MC4R	19/ 731 ^a	19/731 ^a	41/44 ^e	48/47 ^e	2412/2361 ^e	day	Dietary history with dietician	NS
Farooqi et al. ⁵ , 2003	MC4R	29/NA ^a	29/NA ^a	(0–15) ^f	3.63/NA ^g	36.4/11 ^g	mealtime	Ad libitum test meal	+
Farooqi et al. ⁵¹ , 2000	MC4R	20/ 243 ^a	5/2 ^a	7.6/15.2 ^a	32.6/16.3 ^a	969.2/462.2 ^a	mealtime	Ad libitum test meal	+
Vaisse et al. ¹⁷ , 2000	MC4R	8/201 ^a	8/83 ^a	39/42 ^a	52.5/51.5 ^a	2800/2393 ^a	day	Dietary history with dietician	NS

Abbreviations: FFQ, Food Frequency Questionnaire; MAF, minor allele frequency; MC4R, melanocortin-4 receptor. ^aNS, no significant association; +, positive association; NA, data not available. ^bHomozygous (CC)/ heterozygous (CT)/ wild-type (TT) carriers of MC4R mutations. ^cRange. ^dMean ± s.d. ^eData for carriers/non-carriers of MC4R mutations. ^fBody mass index s.d. ^gKcal per kg lean body mass.

intake between carriers and non-carriers among obese adolescents.

Diet assessment based on a FFQ including 116 food items showed a significantly higher protein ($P=0.003$) and fat ($P=0.008$) intake, and particularly a higher saturated fat intake ($P=0.007$) in 284 overweight women carriers of the CC genotype of the variant rs17782313 compared with 2790 wild type, aged 47–61 years.⁶¹ Two other FFQ studies did not confirm these findings and reported similar intakes of fat, protein and carbohydrate. One of these studies used a FFQ with 77 food items in a sample of 1700 healthy adult women with a rs17782313-C 26% MAF,⁶² whereas the other used a FFQ with 247 food items in a sample of 1115 lean twins.⁶³ The only dietary study with significant results had the highest number of cases and controls and was conducted in overweight women. The two non-significant reports had lower N and were conducted in normal weight subjects.

Table 5 lists the articles studying the effects of MC4R mutations or variant rs17782313 on qualitative or quantitative dimensions of food intake.

DISCUSSION

In this review, we explore the relative contributions of the MC4R mutations and variant rs17782313 on eating behaviours. We identified studies conducted on various populations (age, sex, ethnicity, genotype) looking at different variables (among which eating disorders, psychological traits, energy and nutrient intakes) and using various methodologies. Overall, results are inconsistent about the presence of DSM-IV-defined eating disorders in MC4R mutation carriers. Inconclusive findings are also reported for most other behaviours except for mealtime hyperphagia and satiety responsiveness. Mealtime hyperphagia appears more frequent in overweight/obese children carriers of functional MC4R mutations and rs17782313 variant, and satiety responsiveness might be lowered by the presence of the variant rs17782313, both effects being larger in homozygous than heterozygous individuals.

A number of methodological issues may explain why the current evidence remains inconsistent or contradictory. First, the

methodology of the epidemiological studies listed in Table 5 was often not rigorous enough to generate clear results. All studies were observational and assessed the prevalence of MC4R mutations and their phenotype relationship but none had a fully rigorous case-control design. A case-control study determines the relative importance of a predictor variable in relation to the presence or absence of a disease and may be the only feasible approach when the outcome is rare.⁶⁵ The Branson et al.^{39,40} study was well designed as a case-control but did not exclude confounding polymorphisms.³⁸ Other studies were case series without appropriate selection of cases and controls. Cases and controls came from cohorts and were not matched for age, gender or BMI levels.^{5,37,51,61} Most studies were based on small samples of MC4R mutation carriers, often less than 30 cases,^{5,39,51} or less than 20 cases,^{7,17,40,45–47} which limits statistical power.

Second, the mutation effects considered in the studies may have been inadequately characterized. Genotype and phenotype expression intensity depends on MC4R mutation characteristics but this information was rarely available in the published data. Information on partial or total loss of function, specific of each mutation, was not always available,^{17,46} despite the consequences on mutation effects. Although some SNPs, including Val103Ile and Ile251Leu, are negatively correlated with obesity,^{10–13} the effect of these SNPs was not acknowledged when interpreting the results.^{36,39,40,46} Furthermore, although the phenotype appeared to be exacerbated among homozygous compared with heterozygous carriers,⁵ homozygous and heterozygous subjects were generally not analysed separately.^{7,17,39,40,45–47} Future studies should include the functional characteristics of MC4R mutations (*in vitro* experimentation or reference studies) and subjects' genotype status, so that their different functional consequences can be sorted out.

Third, inconsistencies may be due to differences in measurement methods. Various methods such as *ad libitum* test meals,^{5,51} semi quantitative interviews with specialists,^{17,37,39} questionnaires,^{7,17,37,39,46,47,61–63} or a single question^{37,47} differed between studies and were used single or combined. Data based on standard questionnaires, validated or not, may not address the same dimensions of behaviours as actual eating tests or interviews

Table 5. Summary of the different quantitative and qualitative aspects of intake and motivation studied in subjects with MC4R mutations and variant rs17782313*

Author, year of publication	Mutation	Macro, micro-nutrient	Total energy intake	Binge eating disorders	Hyperphagia	Snacking	Restraint/d inhibition/ hunger
Bauer et al. ⁶² , 2009	rs17782313	NS	NS				
Hasselbalch et al. ⁶³ , 2010	rs17782313	NS	NS				
Stutzmann et al. ³⁷ , 2009	rs17782313				+	+	NS/ NS/ +
Qi et al. ⁶⁴ , 2008	rs17782313	+	+				
Stutzmann et al. ⁴⁷ , 2008	MC4R			+	+	NS	NS/ + / NS
Lubrano-Berthelmer et al. ⁷ , 2006	MC4R		NS	NS			NS/ NS/ NS
Tao and Segaloff ⁶⁵ , 2005	MC4R			NS			
Potoczna et al. ⁴⁰ , 2004	MC4R			+			
Hebebrand et al. ⁴⁶ , 2004	MC4R	NS	NS				NS/ NS/ NS
Branson et al. ³⁹ , 2009	MC4R	+					
Herpertz et al. ⁴⁵ , 2003	MC4R	NS					
Farooqi et al. ⁵ , 2003	MC4R		+		+		
Farooqi et al. ³⁵ , 2000	MC4R	NS	+				
Vallsse et al. ¹⁷ , 2000	MC4R	NS					NS/ NS/ NS

Abbreviation: MC4R, melanocortin-4 receptor. *NS, non-significant association; +, positive significant association.

with trained specialists. Dietary history may be inadequate to reveal an association because of the patients' under-reporting or response bias. Different FFQs that include a variable number of food items make the comparison of data difficult across studies.^{61–63} The validity of FFQ or of dimensions, such as dietary restraint, as proxies of actual behaviours has been questioned.^{66,67} Future studies should measure behaviours directly, whenever feasible. In other cases, validated questionnaires, rather than in-house methods, should be used and/or interviews should be conducted by well-trained professionals.

Fourth, other inconsistencies could be due to the heterogeneity of the populations. Population characteristics, such as ethnic origin, age, sex and family ties, differed between studies and sometimes within the same study. Different recruitment methods such as case and control recruitment in medical centres, cohorts in epidemiological studies, recruitment campaigns in research centres or schools, make inter-studies comparisons difficult.

Fifth, the stable or dynamic status of body adiposity should be acknowledged. It is generally recognized that obesity develops in successive phases of adiposity accumulation (dynamic phases) and stabilization (static phases).⁵⁶ The static and dynamic phases of obesity constitution have different physiopathology and could be associated with different behaviours. Hyperphagia or eating disorders might be more obvious during dynamic phases than during static periods. This might explain why many significant results were observed in children who probably were developing their obese body mass, whereas inconsistent results were reported in adults in whom the dynamic or static obesity status was not assessed. In agreement with this hypothesis, four affected obese adults reported experiencing intense feeling of hunger during childhood, which became less pronounced in their late teens.⁵¹ It could also happen that effects of MC4R mutations are more salient during specific periods of life, for example during somatic growth.⁷ All the studies published so far were cross-sectional, preventing the accurate assessment of the time-course of the observed effects. Future studies should assess weight history since childhood and categorize subjects according to static and dynamic phases of obesity.

One recurrent limitation of studies of rare genotypes is their low statistical power, whatever their design or methodology. Given the large variability of ingestive behaviours in humans, the low level of

consistency between the studies described in this review is hardly surprising. The low number of cases in studies of rare genetic mutations will always be particularly challenging.

In conclusion, the existing evidence does not allow clear conclusions to be drawn regarding eating behaviours in carriers of MC4R mutations and rs17782313 variant. Purposely designed case-control studies seem necessary to clarify the potential effects of MC4R mutations on the eating behaviours of obese patients. Optimally, they should specify key characteristics of the studied groups (children or adults, adiposity status and development, genotype, functionality of MC4R mutations) and construct valid control groups by matching for age, gender and BMI. Additionally, eating behaviour assessment requires validated methods, preferably actual measurement of behaviours (for example, during a test meal) and/or interviews with specialists. Given the rare frequency of these mutations and the large variability of human ingestive behaviours, the problem of statistical power is likely to make progress very difficult in this area.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by a research grant from the foundation NRU- Institute de France. M Valette is supported by a fellowship from the University Paris 13. G Paradis holds a Canadian Institutes of Health Research Chair in Applied Public Health Research.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MV, FB, SC, GP and CC wrote the manuscript. CP, BD, SH and KC, LM critically revised the manuscript for scientific content.

REFERENCES

- 1 OMS. Obésité et surpoids Aide mémoire N°311. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/index.html>. 2010.
- 2 Tan K, Pogozheva ID, Yeo GSH, Hadaschik D, Keogh JM, Haskell-Luevano C et al. Functional characterization and structural modeling of obesity associated mutations in the melanocortin-4 receptor. *Endocrinology* 2009; **150**: 114–125.

- 3 Wang ZQ, Tao YX. Functional studies on twenty novel naturally occurring melanocortin-4 receptor mutations. *Biochim Biophys Acta* 2011; **1812**: 1190–1199.
- 4 Tao YX. Molecular mechanisms of the neural melanocortin receptor dysfunction in severe early onset obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2005; **239**: 1–14.
- 5 Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin-4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1085–1095.
- 6 Hainerova I, Larsen LH, Holst B, Finkova M, Hainer V, Lebl J et al. Melanocortin-4 receptor mutations in obese Czech children: studies of prevalence, phenotype development, weight reduction response, and functional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 3689–3696.
- 7 Lubrano-Berthelot C, Dubern B, Lacorte JM, Picard F, Shapiro A, Zhang S et al. Melanocortin-4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 1811–1818.
- 8 Lubrano-Berthelot C, Durand E, Dubern B, Shapiro A, Dazin P, Weill J et al. Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations. *Hum Mol Genet* 2003; **12**: 145–153.
- 9 Miraglia DG, Grillo G, Nigro V, Santoro N, D'Urso L, Raimondo P et al. Low frequency of melanocortin-4 receptor (MC4R) mutations in a Mediterranean population with early-onset obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26**: 647–651.
- 10 Geller F, Reichwald K, Dempfle A, Illig T, Vollmert C, Herpertz S et al. Melanocortin-4 receptor gene variant 1103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet* 2004; **74**: 572–581.
- 11 Loos RUF. Recent progress in the genetics of common obesity. *Br J Clin Pharmacol* 2009; **68**: 811–829.
- 12 Stutzmann F, Vatin V, Cauchi S, Morandi A, Jouret B, Landt O et al. Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet* 2007; **16**: 1837–1844.
- 13 Young EH, Wareham NJ, Farooqi S, Hinney A, Hebebrand J, Schezag A et al. The V103I polymorphism of the MC4R gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. *Int J Obes* 2007; **31**: 1437–1441.
- 14 Hinney A, Bettenden T, Tarnow P, Brumm H, Reichwald K, Lichtner P et al. Prevalence, spectrum, and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in a representative population-based sample and obese adults from Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 1761–1769.
- 15 Hinney A, Hohmann S, Geller F, Vogel C, Hess C, Weimter AK et al. Melanocortin-4 receptor gene: case-control study and transmission disequilibrium test confirm that functionally relevant mutations are compatible with a major gene effect for extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 4258–4267.
- 16 Jacobson P, Ukkola O, Rankinen T, Snyder EE, Leon AS, Rao DC et al. Melanocortin-4 receptor sequence variations are seldom a cause of human obesity: the Swedish Obese Subjects, the HERITAGE family study, and a Memphis cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 4442–4446.
- 17 Vaissie C, Clement K, Durand E, Herzig S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000; **106**: 253–262.
- 18 Loos RUF, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008; **40**: 768–775.
- 19 Spencer JD, Schallreuter KU. Regulation of pigmentation in human epidermal melanocytes by functional high-affinity beta-melanocyte-stimulating hormone/melanocortin-4 receptor signaling. *Endocrinology* 2009; **150**: 1250–1258.
- 20 Tao YX. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 2010; **31**: 506–543.
- 21 Gantz I, Miwa H, Konda Y, Shimoto Y, Tashiro T, Watson SJ et al. Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *J Biol Chem* 1993; **268**: 15174–15179.
- 22 Adan RA, Tiesjema B, Hillebrand JGG, la Fleur SE, Kas MH, de Krom M. The MC4 receptor and control of appetite. *Br J Pharmacol* 2006; **149**: 815–827.
- 23 Greenfield JR. Melanocortin signalling and the regulation of blood pressure in human obesity. *J Neuroendocrinol* 2011; **23**: 186–193.
- 24 Santini F, Maffei M, Pelosini C, Salvetti G, Sartabelli G, Pinchera A. Chapter 4 melanocortin-4 receptor mutations in obesity. *Adv Clin Chem* 2009; **49**: 95–109.
- 25 Beckers S, Zeges D, Van Gaal LF, Van Hul W. The role of the leptin-melanocortin signalling pathway in the control of food intake. *Curr Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; **19**: 267–287.
- 26 Govaerts C, Srinivasan S, Shapiro A, Zhang S, Picard F, Clement K et al. Obesity-associated mutations in the melanocortin 4 receptor provide novel insights into its function. *Peptides* 2005; **26**: 1909–1919.
- 27 Cone RD. Studies on the physiological functions of the melanocortin system. *Endocr Rev* 2006; **27**: 736–749.
- 28 Chagnon YC, Chen WJ, Penuse L, Chagnon M, Nadeau A, Wilkison WO et al. Linkage and association studies between the melanocortin receptors 4 and 5 genes and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study. *Mol Med* 1997; **3**: 663–673.
- 29 Shukla C, Britton SL, Koch LG, Novak CM. Region-specific differences in brain melanocortin receptors in rats of the lean phenotype. *Neuroreport* 2012; **23**: 596–600.
- 30 Sorensen LB, Moller P, Flint A, Martens M, Raben A. Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: a review of studies on humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; **27**: 1152–1166.
- 31 Smith GP. Controls of food intake. In Shils ME (ed). *Modern Nutrition in Health and Disease* 2006, pp 707–719.
- 32 Peele M, Chuang JC, Scott MM, Lutter M. Translational neuroscience approaches to hyperphagia. *J Neurosci* 2010; **30**: 11549–11554.
- 33 APA. Criteria sets and axes provided for further study. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994, pp 703–761.
- 34 Scheibendach J, Reichert-Anderson P. Nutrition in eating disorders. In: Mahan LK, Scott Stump S (eds). *Food, Nutrition & Diet Therapy*, 10th edn. WB. Saunders: University of Michigan, USA, 2000, pp 516–533.
- 35 World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Available at <http://apps.who.int/classifications/icd10online/> World Health Organization/Geneva 2007.
- 36 Hebebrand J, Richter M, Geber G, Gorg T, Hermann H, Geller F et al. Genetic predisposition to obesity in bulimia nervosa: a mutation screen of the melanocortin-4 receptor gene. *Mol Psychiatry* 2002; **7**: 647–651.
- 37 Stutzmann F, Cauchi S, Durand E, Calvascanti-Proenca C, Pigeys M, Hartikainen AL et al. Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. *Int J Obes* 2009; **33**: 373–378.
- 38 Ballou B. An epidemiologic survey from a network of French health examination centres. (DES.LR): epidemiologic data on the insulin resistance syndrome. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1996; **44**: 373–375.
- 39 Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentos KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin-4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1096–1103.
- 40 Potoczna N, Branson R, Kral JG, Plic G, Steffen R, Ricklin T et al. Gene variants and binge eating as predictors of comorbidity and outcome of treatment in severe obesity. *J Gastrointestinal Surg* 2004; **8**: 971–982.
- 41 Spitzer RL, Yanovski S, Wadden T, Wing R, Marcus MD, Stunkard A et al. Binge eating disorder: its further validation in a multisite study. *Int J Eat Disord* 1993; **13**: 137–153.
- 42 Farooqi IS, Yeo GS, O'Rahilly S. Binge eating as a phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; **349**: 606–609.
- 43 Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1085–1095.
- 44 Gotoda T. Binge eating as a phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; **349**: 607–609.
- 45 Herpertz S, Sifert W, Hebebrand J. Binge eating as a phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; **349**: 606–609.
- 46 Hebebrand J, Geller F, Dempfle A, Heinze-Gutenbrunner M, Raab M, Geber G et al. Binge-eating episodes are not characteristic of carriers of melanocortin-4 receptor gene mutations. *Mol Psychiatry* 2004; **9**: 796–800.
- 47 Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J et al. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes* 2008; **57**: 2511–2518.
- 48 Tao YX, Segaloff DL. Functional analyses of melanocortin-4 receptor mutations identified from patients with binge eating disorder and nonobese or obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 5632–5638.
- 49 Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res* 1985; **29**: 71–83.
- 50 Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; **42**: 963–970.
- 51 Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 2000; **106**: 271–279.
- 52 Basdevant A, Craplet C, Guy-Grand B. Snacking patterns in obese French women. *Appetite* 1993; **21**: 17–23.
- 53 Bellisle F. Assessing various aspects of the motivation to eat that can affect food intake and body weight control. *L'Encephale* 2008; **35**: 182–185.
- 54 Angle S, Engblom J, Eriksson T, Kautiainen S, Saha MT, Lindfors P et al. Three factor eating questionnaire-R18 as a measure of cognitive restraint, uncontrolled eating and emotional eating in a sample of young Finnish females. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2009; **6**: 41.
- 55 Karlsson J, Persson LO, Sjostrom L, Sullivan M. 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. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24**: 1715–1725.

- 56 Basdevant A. Natural history of obesity. *Bull Acad Natl Med* 2003; **187**: 1343–1352.
- 57 Valladares M, Domínguez-Vázquez P, Obregón AM, Weisstaub G, Burrows R, Maiz A et al. Melanocortin-4 receptor gene variants in Chilean families: association with childhood obesity and eating behavior. *Nutr Neurosci* 2010; **13**: 71–78.
- 58 Blundell JE, Lawton CL, Hill AJ. Mechanisms of appetite control and their abnormalities in obese patients. *Horm Res* 1993; **39**(suppl 3): 72–76.
- 59 Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; **45**: 13–23.
- 60 Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; **44**: 291–303.
- 61 Qi L, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Hum Mol Genet* 2008; **17**: 3502–3508.
- 62 Bauer F, Elbers CC, Adan RA, Loos RJ, Onland-Moerel NC, Grobbee DE et al. Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr* 2009; **90**: 951–959.
- 63 Hasselbalch AL, Angquist L, Christiansen L, Heitmann BL, Kyvik KO, Sorensen TIAA. Variant in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) and variants near the melanocortin-4 receptor gene (MC4R) do not influence dietary intake. *J Nutr* 2010; **140**: 831–834.
- 64 Mela DJ. Determinants of food choice: relationships with obesity and weight control. *Obes Res* 2001; **9**: 249–255.
- 65 Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J* 2003; **20**: 54–60.
- 66 Schatzkin A, Kipnis V, Carroll RJ, Midthune D, Subar AF, Bingham S et al. A comparison of a food frequency questionnaire with a 24-hour recall for use in an epidemiological cohort study: results from the biomarker-based Observing Protein and Energy Nutrition (OPEN) study. *Int J Epidemiol* 2003; **32**: 1054–1062.
- 67 Stice E, Cooper J, Schoeller D, Tappe K, Lowe MR. Are dietary restraint scales valid measures of moderate to long-term dietary restriction? Objective biological and behavioral data suggest not. *Psychol Assess* 2007; **19**: 449–458.

Table 5 corrigée : résumé des différents aspects quantitatifs et qualitatifs de la prise alimentaire ainsi que des motivations, qui ont été étudiées chez des individus porteurs de mutation *MC4R* ou du variant *rs17782313*^a.

Auteur, année de publication	Mutation	Macro, micro - nutriment	Apport énergétique	Binge eating	Hyperphagie	Grignotage	Restriction/désinhibition/faim
Bauer, 2010, (62)	<i>rs17782313</i>	NS	NS				
Hasselbalch, 2010, (63)	<i>rs17782313</i>	NS	NS				
Stutzmann, 2009, (37)	<i>rs17782313</i>				+	+	NS / NS / +
Qi, 2008, (61)	<i>rs17782313</i>	+	+				
Stutzmann, 2008, (47)	<i>MC4R</i>			NS	NS	NS	NS / + / NS
Lubrano-Berthelie, 2006, (7)	<i>MC4R</i>		NS	NS			NS / NS / NS
Tao, 2005, (48)	<i>MC4R</i>			NS			
Potoczna, 2004, (40)	<i>MC4R</i>			+			
Hebebrand, 2004, (46)	<i>MC4R</i>	NS		NS			NS / NS / NS
Branson, 2003, (39)	<i>MC4R</i>			+			
Herpertz, 2003, (45)	<i>MC4R</i>			NS			
Farooqi, 2003, (5)	<i>MC4R</i>				+		
Farooqi, 2000, (51)	<i>MC4R</i>	NS			+		
Vaisse, 1999, (17)	<i>MC4R</i>	NS	NS				NS / NS / NS

Abréviation : *MC4R*, récepteur aux mélanocortines de type 4.

^a (NS) Association non significative, (+) association positive.

2. PRINCIPAUX RESULTATS ET DISCUSSION

Les études publiées retrouvées dans la littérature portent principalement sur les troubles compulsifs et particulièrement sur le « binge eating disorder » qui a été présenté comme le phénotype caractéristique des porteurs de mutation *MC4R* dans l'étude de référence de Branson et al. (Branson et al., 2003). Cependant, l'inclusion de sujets porteurs de mutation non fonctionnelle et des polymorphismes Val103Ile et Ile251 Leu, ainsi que les résultats divergents des autres publications remettent en question ce résultat. Pour la boulimie nerveuse, les faibles effectifs ou les diagnostics peu rigoureux ne retrouvent pas d'effet des mutations *MC4R*. Pour le grignotage et la majorité des autres composantes quantitatives et qualitatives étudiées, incluant les facteurs du TFEQ (restriction, désinhibition, faim) et la consommation alimentaire (apport énergétique et apport en macro/micronutriments), des résultats divergents et peu concluants ont aussi été rapportés. Cependant pour l'hyperphagie prandiale et la perception de la sensation de satiété, les études menées chez les enfants suggèrent un effet des mutations *MC4R* et/ou de l'allèle rs17782313-C. En effet, la présence d'hyperphagie prandiale est plus fréquente chez des enfants en surpoids ou obèses, porteurs de mutation *MC4R* fonctionnelle ou de l'allèle C du variant rs17782313 (Farooqi et al., 2003; Farooqi et al., 2000; Stutzmann et al., 2008). Quant à la perception de la sensation de satiété, elle semble être plus faible chez les porteurs de l'allèle rs17782313-C, mais ce résultat nécessite d'être confirmé par d'autres études (Valladares et al., 2010). De plus, ces études soulignent l'effet de dosage génique des mutations *MC4R*, en indiquant des effets plus importants sur l'hyperphagie et la perception de la sensation de satiété chez les individus homozygotes comparés aux hétérozygotes.

Un certain nombre de points méthodologiques pourraient expliquer pourquoi les études actuelles restent non concluantes ou contradictoires pour la majorité des composantes du comportement étudiées. Ces points seront abordés dans la discussion générale de cette thèse.

III. Etude cas-témoins sur le comportement alimentaire des patients adultes obèses porteurs d'une mutation MC₄R

1. METHODOLOGIE ET INTERPRETATION DES RESULTATS

La revue de la littérature a mis en évidence l'absence de consensus sur l'effet des mutations MC₄R fonctionnelles sur le comportement alimentaire des patients obèses, excepté pour la présence d'hyperphagie prandiale chez les enfants. L'objectif de l'étude présentée dans ce chapitre est d'apporter de nouvelles données sur le sujet avec une méthodologie épidémiologique adaptée.

Nous nous sommes intéressés au BED, aux composantes qualitatives et quantitatives du comportement alimentaire, dont les dimensions du comportement alimentaire et la consommation alimentaire, ainsi qu'au niveau d'activité physique et à la sédentarité. Notre étude a été conduite avec une méthodologie de type cas-témoins adaptée aux maladies rares.

Sélection des patients et méthodes

Population étudiée

La population de notre étude était constituée des patients suivis dans le service de Nutrition de l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Dans ce service, la détection des mutations MC₄R chez les patients obèses est faite en routine chez les sujets présentant des obésités précoces et sévères avec des antécédents familiaux. La population source comprend 4563 adultes obèses génotypés pour le gène MC₄R depuis 2002. Les cas sélectionnés pour l'inclusion dans l'étude devaient être hétérozygotes pour une mutation MC₄R fonctionnelle, mais ne pas être porteurs de mutation non fonctionnelle ou des polymorphismes Val103Ile ou Ile251Leu, ni être affectés par une autre forme d'obésité monogénique. Les individus ayant eu recours à la chirurgie bariatrique n'étaient pas éligibles. Les témoins ont été tirés au sort dans la population des patients génotypés et non porteurs de mutation MC₄R. Pour chaque cas, deux témoins ont été appariés sur les critères de l'âge, du sexe et de classe d'IMC.

Outils de recueil du comportement alimentaire

Des entretiens individuels menés par M. Valette ont été effectués de septembre 2011 à juillet 2012. Des questionnaires validés ont permis de collecter les données sur leur

comportement alimentaire, leur consommation alimentaire, leur niveau d'activité physique et de sédentarité.

Pendant l'entretien, les participants ont aussi répondu à un questionnaire analysant leur niveau de vie et d'éducation, leur statut tabagique et l'antériorité de leur suivi dans le service hospitalier (Annexe 1). Le poids minimum et maximum à l'âge adulte, le poids à 20 ans et l'histoire familiale de l'obésité ont aussi été enregistrés. Concernant les TCA, nous nous sommes essentiellement intéressés au BED, source de controverse la plus importante. Il a été évalué par la « Binge Eating Scale » (BES) qui permet de détecter ces compulsions répétées et de le classer suivant sa sévérité (absence de « binge », « binge » modéré ou « binge » sévère) (Annexe2). Le questionnaire TFEQ-R21 a été utilisé pour évaluer : la restriction cognitive, l'alimentation incontrôlée et l'émotivité alimentaire (Annexe 3). Le niveau d'anxiété et de dépression a été mesuré par « l'Hospital Anxiety and Depression Scale » (HADS) (Annexe 4). La présence d'hyperphagie, de « night-eating syndrome» et de grignotage a été évaluée par une question binaire « oui/non » (Annexe 5).

La consommation alimentaire habituelle des 12 derniers mois a été évaluée à partir d'un questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ), envoyé préalablement, complété à domicile et vérifié le jour de l'entretien (Annexe 6). Le FFQ a permis de calculer l'apport énergétique et les apports en macro et micronutriments. Le niveau d'activité physique et la sédentarité ont été évalués à partir du « Modifiable Activity Questionnaire » (MAQ) (Annexe 7). Le MAQ mesure l'activité physique pendant les loisirs, au travail et à la maison au cours des 12 derniers mois. Il permet aussi d'obtenir des informations sur le temps passé devant la télévision comme indicateur de sédentarité. Enfin, les variables anthropométriques (poids, taille, tour de taille et tour de hanche) et la composition corporelle ont été mesurées le jour même de l'entretien.

Les moyennes des variables obtenues ont été comparées entre les cas et les témoins à partir de tests non paramétriques de Wilcoxon pour les variables continues et de tests du Chi² pour les variables catégorielles. Une régression logistique conditionnelle a été utilisée pour évaluer le risque de ces différents troubles du comportement alimentaire (TCA) à partir du calcul des odds-ratios (OR) et de leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

Publication

M. Valette, C. Poitou, E. Kesse-Guyot, F. Bellisle, C. Carette, J. Le Beyec, S. Hercberg, K. Clément, S. Czernichow : “**Association between melanocortin-4 receptor mutations and eating behaviors in obese patients : a case-control study**”

International Journal of Obesity 2013 (sous presse).

CONFIDENTIAL

**ASSOCIATION BETWEEN MELANOCORTIN-4 RECEPTOR MUTATIONS AND
EATING BEHAVIOURS IN OBESE PATIENTS: A CASE-CONTROL STUDY**

RUNNING TITLE: Eating behaviours and MC4R mutations

AUTHORS

Marion Valette, PhD¹, Christine Poitou, MD, PhD^{2,3,4}, Emmanuelle Kesse-Guyot PhD¹, France Bellisle, PhD¹, Claire Carette, MD, PhD^{5,6}, Johanne Le Beyec, PharmD, PhD^{7,8}, Serge Hercberg, MD, PhD^{1,9}, Karine Clément, MD, PhD^{2,3,4}, Sébastien Czernichow, MD, PhD^{6,10,11}.

AUTHORS AFFILIATIONS

¹ Sorbonne Paris Cité, Nutritional Epidemiology Research Unit-UMR U557 INSERM, U1125 INRA, CNAM, Paris 13 University, CRNH-IdF, Bobigny, France.

² Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, F-75013 France

³ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Nutrition and Endocrinology Department, Heart and Metabolism Division, Paris, F-75013 France; CRNH-Ile de France, Paris, F-75013 France.

⁴ INSERM U872, Team Nutriomique, Paris, F-75006 France; Université Pierre et Marie Curie-Paris6.

⁵ INSERM U1016, CNRS UMR 8104, University of Paris-Descartes, Cochin Institute, Paris, France.

⁶ AP-HP, Nutrition Department, Ambroise Paré Hospital, Boulogne-Billancourt, France.

⁷ AP-HP, Nutrigenic unit, Endocrinology and Oncology Biochemistry Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Paris, France.

⁸ INSERM U773, Team Physiologie et Neuroendocrinologie Digestives, CRB3, PARIS, F-75018, France.

⁹ Department of Public Health, Avicenne Hospital (AP-HP), Bobigny, France.

¹⁰ INSERM U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Villejuif, France.

¹¹ University of Versailles Saint Quentin en Yvelines, Boulogne-Billancourt, France.

AUTHOR FOR CORRESPONDENCE, PROOF-READING AND REPRINT REQUESTS

Prof. Karine Clément

Institut Cardiometabolisme et Nutrition (ICAN),

Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'hôpital 75013 Paris

E-mail: Karine.clement@psl.aphp.fr

Key words: Melanocortin-4 receptor, *MC4R* mutations, obesity, eating behaviour, eating disorders, binge eating.

Conflicts of interest: none.

Funding:

Research was funded by a research grant from the foundation NRJ- Institute de France and Programme Hospitalier de Recherche Clinique (APHP, 1997). M. Valette is supported by a doctoral scholarship from the University Paris 13.

ABBREVIATIONS

MC4R: Melanocortin-4-Receptor

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

BMI: Body Mass Index

α -MSH: Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone

AgRP: Agouti Related Protein

BED: Binge Eating Disorder

BES: Binge Eating Scale

TFEQ: Three-Factor Eating Questionnaire

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

FFQ: Food Frequency Questionnaire

MAQ : Modifiable Activity Questionnaire

MET: Metabolic Equivalent Task

OR: Odds Ratio

95% CI: 95% confidence intervals

SFA: Saturated Fatty Acid

MUFA: Mono Unsaturated Fatty Acid

PUFA: Poly Unsaturated Fatty Acid

ABSTRACT

Melanocortin-4 Receptor (MC4R) gene mutations are involved in the leptin-melanocortin pathways that control food intake. The effect of these mutations on eating behaviour phenotypes is still debated. To determine the association between functional *MC4R* mutations and eating behaviours, dietary intake and physical activity, we sequenced the *MC4R* gene in 4653 obese adults. Among them, 19 adults carriers of functional *MC4R* mutation were matched on age, sex and body mass index with two randomly-paired controls without *MC4R* mutation (n=57). We found that eating behaviours and physical activity did not differ between groups. In particular, cases were not at increased risk of binge eating disorders. Subjects carriers of *MC4R* mutation reported a higher proportion of dietary carbohydrates intakes [43.2±7.1 and 39.2±8.1 % of total energy intake, respectively, p=0.048] and a lower proportion of dietary lipids [34.3±6.7 and 38.5±6.7 % of total energy intake, respectively, p=0.018]. In conclusion, mutation carriers differ from controls by a higher consumption of carbohydrates counterbalanced by a lower consumption of lipids expressed as percentage of total energy intake. However functional *MC4R* mutations do not have a higher risk of compulsive eating contrary to what was previously suggested.

INTRODUCTION

Mutations in the Melanocortin-4-receptor (MC4R) gene is the most common known cause of severe familial forms of early onset obesity but their expression is variable, their penetrance incomplete and both expression and penetrance are age-dependant (1). In contrast, two Single Nucleotide Polymorphisms of the MC4R gene, Ile251Leu and Val103Ile are negatively correlated with the Body Mass Index (BMI) (2).

MC4R activates both satiety and hunger signals by integrating an anorexigenic signal provided by the Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH) and an orexigenic signal provided by the Agouti Related Protein (AgRP) (3). In the case of functional *MC4R* mutation carriers, obesity could be related to inadequate control over eating behaviours (4). MC4R deficient mice exhibit a dysregulation of energy homeostasis and are obese, hyperphagic, hyperinsulinaemic, hypometabolic and hypolocomotive (5;6). Studies in rodent also showed that inhibition of MC4R signaling can acutely increase the consumption of high-fat foods (7). A study of MC4R deficient mice found that the hyperphagia appears driven by variety rather than by preference for high fat or high carbohydrate foods (8). In humans, earlier studies addressed compulsive disorders, such as binge eating, as the main phenotype of *MC4R* mutation carriers. However, methodological flaws make these results controversial.

As the contributions of the *MC4R* mutations to eating behaviours is still debated (9) we conducted a case-control study to investigate qualitative and quantitative aspects of eating behaviour in obese adults with and without functional *MC4R* mutation.

SUBJECTS AND METHODS

A total of 4563 obese adults followed-up in the Department of Nutrition of the Pitié-Salpêtrière University hospital (Paris, France), were screened for *MC4R* mutations since 2002. Eligible cases included: carriers of functional *MC4R* mutation, body mass index (BMI) >30 kg/m² and age >18 years. Exclusion criteria were: subjects with bariatric surgery, subjects with other forms of monogenic obesity and the following genetic abnormalities: non-functional *MC4R* mutation, silent mutation and Val103Ile or Ile251Leu polymorphisms. Selection criteria were identical in the control group, except

for the presence of functional *MC4R* mutation. Two controls were randomly selected from the sample of *MC4R* mutation non-carriers, matched to cases for age, sex and BMI (**Supplemental Figure S1**). The study was approved by the local ethics committee and informed consent was obtained from all participating subjects (CPP Ile de France 1, #0611351 and #12318).

Face to face interviews were conducted by a single trained investigator using standardized questionnaires to collect information on eating behaviours, food consumption and physical activity level. Binge Eating Disorder (BED) (10), was assessed by the Binge Eating Scale (BES)(11). The TFEQ-R21 was used to assess cognitive restraint, emotional eating and uncontrolled eating (12). Presence/absence of hyperphagia, night eating and snacking were assessed by simple questions. Anxiety and depression were examined with the Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS) (13). A self-administered semi-quantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ) addressed usual dietary intakes over the past year. Past-12-month physical activity and sedentary behaviour were assessed using a self-administered French version of the Modifiable Activity Questionnaire (MAQ) (14).

Following the interview, anthropometric measures such as body weight, height, waist circumferences and hip circumferences were performed. Body composition was measured by a foot to foot bioelectrical impedance analysis using a Tanita analyzer (model BC 420 MA). Methodology of blood sampling and genomic sequencing was previously described elsewhere (15).

Differences in means between cases and controls were compared with the Wilcoxon non-parametric tests and Chi-square tests. Multivariate conditional logistic regressions were computed to estimate odds-ratios (OR) for the association between *MC4R* status and eating behaviour risks including binge eating, hyperphagia, snacking, night eating syndrome, cognitive restraint, uncontrolled eating, and emotional eating. OR were adjusted for age and BMI categories (kg/m^2). Further adjustments were performed for energy intake (kcal/day) and physical activity level (MET/hours/week). All analyses were computed using the R statistical software, version 2.15.2 (<http://www.r-project.org>). Two sided $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Twelve different functional mutations were detected in the 19 carriers of *MC4R* variants (**Supplemental Table S2**). Characteristics of participants are shown in **Table 1**. There was no difference between the two groups except for waist to hip ratio higher among carriers of *MC4R*

mutation (0.96 ± 0.09 vs. 0.91 ± 0.10 , $p=0.033$) and sibling familial history of obesity higher in cases (57.9% vs. 29% , $p=0.044$).

No statistical difference was observed between cases and controls on eating behaviours, total physical activity and sedentary levels. Results of the multivariate conditional logistic regression analysis indicate that, even after adjustment for covariates, eating behaviours did not appear to be affected by *MC4R* mutation (data not presented).

As regard to daily macronutrient intake, *MC4R* mutation carriers had an increased proportion of carbohydrate intake compared to controls (43.2 ± 7.1 and $39.2\pm 8.1\%$ of total energy intake, respectively, $p=0.048$), and a lower proportion of lipid intake (34.3 ± 6.7 and $38.5\pm 6.7\%$ of total energy intake, respectively, $p=0.018$). Saturated fatty acid (SFA) intake was lower in cases compared to controls (14.5 ± 2.8 vs. 16.9 ± 4.1 g/1000 kcal, respectively, $p=0.028$) (**Table 2**).

DISCUSSION

In humans, the literature about the association of *MC4R* mutations with eating behaviours or dietary intake remains controversial due to methodological issues (9). In the reference study, a positive association was described between *MC4R* gene mutations and BED in 20 cases and 120 controls (16). However, this finding is still controversial because only one case was carrier of a functional *MC4R* mutation and more than half were carriers of SNPs Val103Ile and Ile251Leu in this study. Our own case-control study supports a lack of heterozygous *MC4R* mutations effect on binge eating.

In children, presence of hyperphagia was described as a characteristic of carriers of functional *MC4R* mutations. The severity of their hyperphagia declined with age and was higher in homozygous than in heterozygous cases (1;17;18). In our study, based on an adult population, the lack of difference in mealtime hyperphagia between cases and controls may reflect the decline of the association with age. Finally, *MC4R* mutation carriers exhibited a 4.2% reduction in percentage energy from fat, particularly saturated fatty acids, whereas the percentage in energy from carbohydrate was higher by 4% compared to non-carriers. These results contrast with two previous studies in children carriers of functional *MC4R* mutation that did not report any difference in macronutrient intakes (18;19). However, our findings agree with the notion that *MC4R* deficiency actually decreases preference for

high fat food (8). Finally, we can speculate that this observation is mediated by oxytocin secretion, which is modulated by α -MSH (20). As no previous investigation was conducted in adults, our results are the only data available in this age range, and other studies will be required to confirm them.

Some methodological flaws may be discussed to explain the lack of association between eating behaviours and *MC4R* mutations in our study. First, The sample size is rather limited, nevertheless our report is the largest case-control study ever conducted with such a number of heterozygous carriers of functional *MC4R* mutation (9). Second, direct measurement methods such as meal test and pedometer may be more appropriate than standardized questionnaires to compare dietary intakes and physical activity. Moreover, body composition measurement using DEXA maybe more reliable than bioelectrical impedance analysis, in severely obese humans. Additionally, *MC4R* mutations penetrance is incomplete and phenotype intensity might be modulated by environmental and individual characteristics. Some eating disorders might be more obvious during dynamic than static periods, explaining why eating behaviour assessment during childhood may reveal different phenotypes (17). As the phenotype is exacerbated in homozygous and in younger age, the phenotypes in our case sample, including only heterozygous adult, might be attenuated. Finally, it is possible that early onset obesity in cases might have induced dietary or behavioural strategies to counteract the obesogenic effect of genes.

In conclusion, functional *MC4R* mutations did not increase the risk of binge eating disorders and others qualitative aspects of eating behaviours in weight stable obese adults. However functional *MC4R* mutation carriers appeared to have a higher intake of carbohydrates and a lower intake of lipids. The incomplete penetrance and the variable expression of *MC4R* mutations suggest an important environmental influence. Our results suggest that once developed the obesity of *MC4R* mutation carriers should be treated similarly as that of non-carriers.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS TO MANUSCRIPT

The authors' responsibilities were as follows: MV, SC, KC and CP designed the research; MV conducted the research; MV provided essential materials; JLB performed genomic sequencing; MV performed the statistical analyses; MV and SC wrote the paper; FB, EK, CP, CC, JLB, SH, KC

critically revised the manuscript; MV, SC, FB, EK, CP, CC, JLB, SH, KC read and approved the final manuscript. None of the authors declared a conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge Rohia Alili and Florence Marchelli for collecting the data and the cooperation of all patients, medical and nursing staff from the participating Pitié-Salpêtrière hospital, Paris, France.

REFERENCES

- 1 Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J et al. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes* 2008; **57/9**: 2511-2518.
- 2 Hinney A, Volckmar AL, Knoll N. Chapter 5 - Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. In: Tao YX (ed). *Progress in molecular biology and translational science G protein-coupled receptors in energy homeostasis and obesity pathogenesis*. Academic Press: 2013, pp. 147-191.
- 3 Govaerts C, Srinivasan S, Shapiro A, Zhang S, Picard F, Clement K et al. Obesity-associated mutations in the melanocortin 4 receptor provide novel insights into its function. *Peptides* 2005; **26/10**: 1909-1919.
- 4 Perello M, Chuang JC, Scott MM, Lutter M. Translational neuroscience approaches to hyperphagia. *J Neurosci* 2010; **30/35**: 11549-11554.
- 5 Chen A, Metzger J, Trumbauer M, Guan Xm, Yu H, Frazier E et al. Role of the melanocortin-4 receptor in metabolic rate and food intake in mice. *Transgenic Research* 2000; **9/2**: 145-154.
- 6 Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; **88/1**: 131-141.
- 7 Boghossian S, Park M, York DA. Melanocortin activity in the amygdala controls appetite for dietary fat. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2010; **298/2**: R385-R393.
- 8 Panaro BL, Cone RD. Melanocortin-4 receptor mutations paradoxically reduce preference for palatable foods. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013; **110/17**: 7050-7055.

- 9 Valette M, Bellisle F, Carette C, Poitou C, Dubern B, Paradis G et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. *Int J Obes* 2012; doi: **10.1038/ijo.2012.169**. [Epub ahead of print].
- 10 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4 edn. 2000.
- 11 Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *addictive behaviors* 1982; **7**: 47-55.
- 12 Karlsson J, Persson LO., Sjostrom L, Sullivan M. 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. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000; **24/12**: 1715-1725.
- 13 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; **67/6**: 361-370.
- 14 Vuillemin A, Oppert JM, Guillemin F, Essermeant L, Fontvieille AM, Galan P et al. Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2000; **32/6**: 1119-1124.
- 15 Valette M, Poitou C, Le Beyec J, Bouillot JL., Clement K, Czernichow S. Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery. *PLoS ONE* 2012; **7/11**.
- 16 Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentz KU, Hoche MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin-4 receptor gene mutations. *N Eng J Med* 2009; **348/12**: 1096-1103.
- 17 Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin-4 receptor gene. *New England Journal of Medicine* 2003; **348/12**: 1085-1095.

- 18 Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 2000; **106/2**: 271-279.

- 19 Hebebrand J, Geller F, Dempfle A, Heinzel-Gutenbrunner M, Raab M, Gerber G et al. Binge-eating episodes are not characteristic of carriers of melanocortin-4 receptor gene mutations. *Molecular Psychiatry* 2004; **9/8**: 796-800.

- 20 Sclafani A, Rinaman L, Vollmer RR, Amico JA. Oxytocin knockout mice demonstrate enhanced intake of sweet and nonsweet carbohydrate solutions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; **292/5**: R1828-R1833.

LEGEND FOR SUPPLEMENTAL FIGURE

Supplemental figure S1:

Flow-chart of 4563 potential participants for case-control study of eating behaviours in MC4R carriers, Paris, France. Potential cases and controls were patients from the nutrition department of the Pitié Salpêtrière hospital.

Table 1. Population characteristics according to MC4R status¹

	Cases	Controls
n	19	38
Age (yrs)	40±13.9	44.1±13.5
Female (%)	68.4 (13)	68.4 (26)
Educational level (%)		
Primary-High school	52.6 (10)	57.9 (22)
University or equivalent	47.4 (9)	42.1 (16)
Weight history		
Weight (kg)	133.8±36.8	129.7±31.6
BMI (kg/m ²)	46.4±9.2	45.7±8.8
Fat mass (%)	47.4±6.3	46.9±8
Weight at 20 years (kg)	99.9±32.5	90.5±26.5
Minimum weight (kg)	83.8±19.6	83.2±20.9
Maximum weight (kg)	142.9±40.4	139.3±34.9
Waist-hip ratio	0.96±0.09 *	0.91±0.10 *
Comorbidities (%)		
Type 2 diabetes	10.5 (2)	26.3 (10)
Dyslipidemia	5.3 (1)	18.4 (7)
Hypertension	42.1 (8)	34.2 (13)
Sleep apnea syndrome	36.8 (7)	36.8 (14)
Smoking status (%)		
Present-former smokers	21.05 (4)	39.5 (15)
Family history of obesity (%)		
Parents	68.4 (13)	60.5 (23)
Siblings	57.9 (11) *	29 (11) *
TFEQ score		
Emotional eating	57.9±29.1	52.5±27.5
Uncontrolled eating	27.7±15.7	36.5±17.1
Cognitive restraint	46.8±17.6	46.1±18.2
Binge degree (%)		
Non binge	89.5 (17)	68.4 (26)
Moderate binge	5.3 (1)	26.2 (10)
Severe binge	5.3 (1)	4.7 (2)
HAD score		
Depression	9.1±2	8.8±2.6
Anxiety	9.8±3.1	10.9±2.6
Eating Behaviours (%)		
Snacking	36.8 (7)	34.2 (13)
Hyperphagia	31.6 (6)	52.6 (20)
Night eating	10.5 (2)	7.9 (3)
Activity and sedentarity		
Physical activity per week ² (MET/h)	57.7±44	61.9±49.9
Time spent watching TV more than 3 hours per day (%)	57.9 (11)	60.5 (23)

BMI: body mass index, TFEQ: three factors eating questionnaire, HAD: hospital anxiety and depression scale, TV: television.

¹All values are mean ± SD or percentage (n). * p<0.05

²Leisure-time, occupational and domestic physical activities

Table 2. Daily macronutrient and micronutrient intake according to MC4R status¹

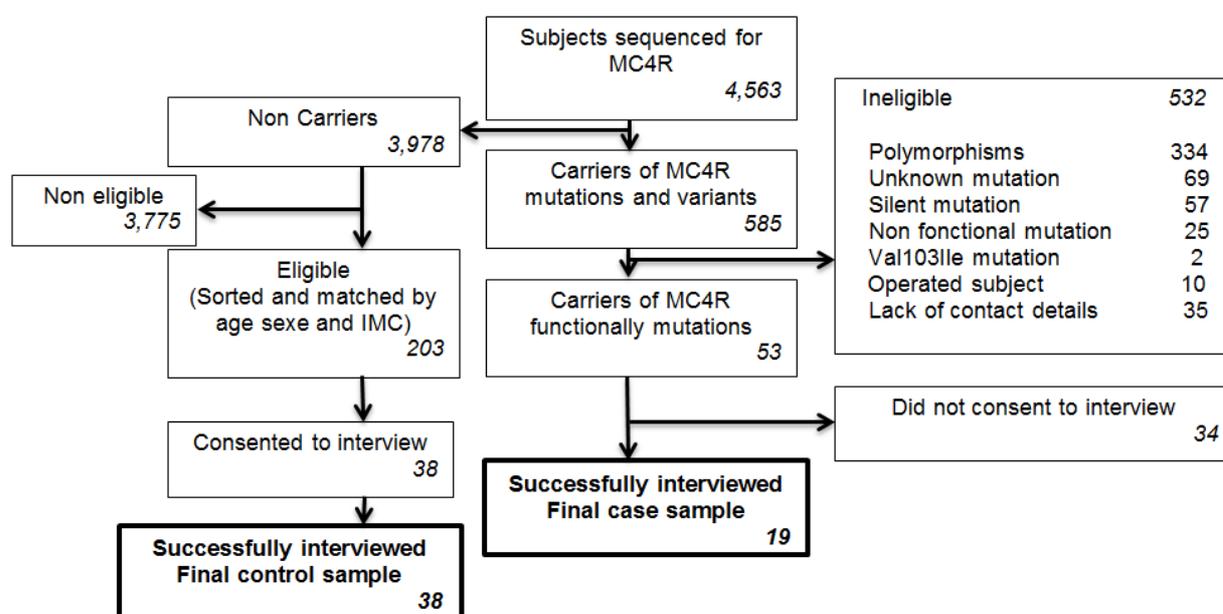
	Cases	Controls
Energy (kcal)	2571.7±1284.2	3062.4±1390.6
Carbohydrates ² (%)	43.2±7.1 *	39.2±8.1 *
Proteins ² (%)	20.3±3.3	20±4.1
Lipids ² (%)	34.3±6.7 *	38.5±6.7 *
Alcohol (g)	1.3±2.1	1.4±2
SFA	14.5±2.8 *	16.9±4.1 *
MUFA	14.6±3.6	16.5±3.1
PUFA	6.3±2.1	6.4±1.8
Cholesterol	171.4±44.6	177.6±44
Dietary fiber	13.9±10.7	16±10.4
Beta-Carotene	2323.1±1310.1	2360.4±1686.5
Folic acid	190.4±61.8	181.4±68.4
Vitamin C	63.8±21.2	67.1±39
VitaminE	6±2.1	5.8±1.8
Calcium	698.5±289.1	630.4±197.9
Iron	6.4±1.1	6.2±35.6

¹ All values are mean ± SD. Unit in gram of nutrient /1000 kcal when not indicated.

* p<0.05

² Values are percentage of total daily energy intake.

Supplemental figure S1:



Supplemental table S2: Summary of MC4R mutations and their functional properties detected in obese adults.

Mutation	Change in amino acid level	No. of heterozygote	Functional relevance: in vitro analyses	Classification of mutations ¹	Study
C240A	Tyr80stop	1	intracellularly retained	1	Lubrano-Berthelie et al. (1), 2006
C380T	ser127leu	3	intracellularly retained	1	Fan and Tao (2), 2009
C493T	Arg165Trp	4	intracellularly retained	1	Nijenhuis et al. (3), 2003
G494A	Arg165Gln	1	intracellularly retained	1	Nijenhuis et al. (3), 2003
T811C	Cys271Arg	1	intracellularly retained	1	Xiang et al. (4), 2010
C52T	Arg18Cys	1	decreased constitutive activity	2A	Calton et al. (5), 2009
G53A	Arg18His	1	decreased constitutive activity	2A	Lubrano-berthelie et al. (1), 2006
G757A	Val253Ile	1	decreased response to the agonist	2B	Govaerts et al. (6), 2005
A172T	Ser58Cys	2	decreased constitutive activity and response to the agonist	2C	Govaert et al. (6), 2005
C449T	Thr150Ile	1	decreased constitutive activity and response to the agonist	2C	Govaert et al. (6), 2005
T305C	Ile102Thr	2	decreased constitutive activity and response to the agonist	2C	Lubarno-Berthelie et al. (1), 2006
C149dup	Phe51ValfsX40	1	-	-	-

¹ Class 1 mutations are those that are largely intracellularly retained, resulting in a major loss of MC4R signaling. MC4Rs with class 2 mutations are expressed at the cell membrane but display a decreased constitutive activity (class 2A), a decreased response to the agonist (class 2B), or both (class 2C). The pathogenicity of these mutations can be linked to the decreased anorexigenic activity of the receptor. Class 3 mutants have an increased basal activity, and their pathogenic effects are unclear

2. PRINCIPAUX RESULTATS

Au total, 19 patients hétérozygotes pour des mutations *MC4R* fonctionnelles ont été inclus et appariés à 38 témoins sans mutation. La population étudiée était constituée d'une majorité de femmes (68,4%), d'une moyenne d'âge de 40 ± 13 ans pour les cas et de $44,1 \pm 13$ ans pour les témoins, et d'un IMC moyen de $46,4 \pm 9$ kg/m² pour les cas et de $45,7 \pm 8$ kg/m² pour les témoins. Les deux groupes ne présentaient pas de différence de prévalences de comorbidités à l'inclusion (diabète de type 2, hypertension, dyslipidémie ou syndrome d'apnée du sommeil), ni en termes de niveau d'éducation ni en termes de statut tabagique. En revanche, le nombre de membres de la fratrie concernés par l'obésité était plus élevé chez les cas comparés aux témoins (57,9 vs. 29%, respectivement, $p=0,044$).

La prévalence des TCA était similaire entre les cas et les témoins. La régression logistique conditionnelle a montré que les comportements alimentaires ne paraissaient pas modulés par les mutations *MC4R* hétérozygotes et fonctionnelles, même après ajustement sur l'âge et l'IMC. Quelques comportements alimentaires, associés à une augmentation de la prise alimentaire, avaient tendance à être moins élevés chez les porteurs de mutation *MC4R*, mais les différences n'étaient pas significatives. Par exemple, on a retrouvé des scores moins élevés chez les cas pour l'alimentation incontrôlée ($27,7 \pm 15,7$ vs. $36,5 \pm 17,1$; $p=0,079$), pour le pourcentage de sujets atteints de « binge modéré ou sévère » (10,5% vs. 33,3%; $p=0,109$) et pour le pourcentage d'individus hyperphagiques (36,1% vs. 52,6%; $p=0,162$) (Figure 14).

Concernant la consommation alimentaire, les porteurs de mutation *MC4R* consommaient une proportion de glucides supérieure comparés aux témoins ($43,2 \pm 7,1$ vs. $39,2 \pm 8,1$ % de l'apport énergétique total respectivement, $p=0,048$) et une proportion de lipides inférieure ($34,3 \pm 6,7$ vs. $38,5 \pm 6,7$ % de l'apport énergétique total respectivement, $p=0,018$). La différence de consommation de lipides concernait surtout la consommation d'acides gras saturés qui était plus faible chez les cas comparés aux témoins ($14,5 \pm 2,8$ vs. $16,9 \pm 4,1$ g/1000 kcal respectivement, $p=0,028$). Enfin, aucune différence n'a été retrouvée sur le niveau d'activité physique ou la sédentarité entre les groupes.

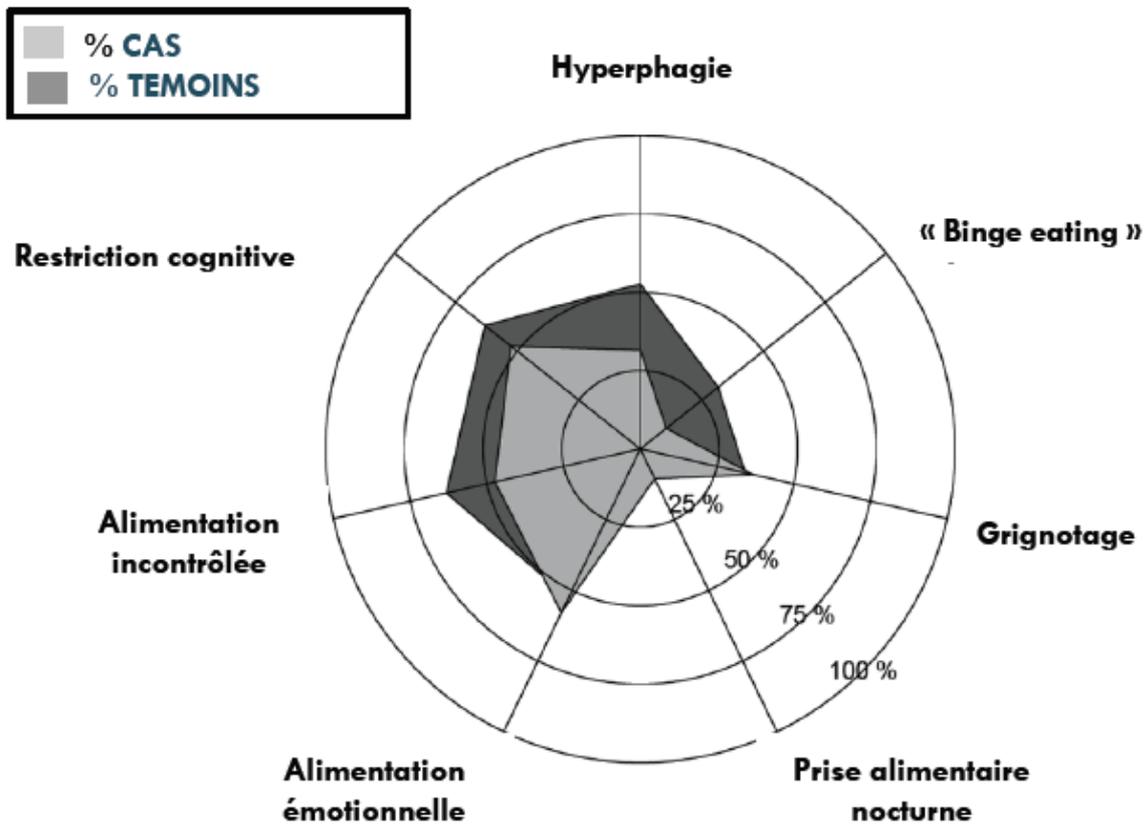


Figure 14 : Représentation du pourcentage de cas et de témoins présentant différentes dimensions du comportement alimentaire

3. DISCUSSION

Cette étude apporte de nouvelles informations sur la relation entre les mutations *MC4R* hétérozygotes fonctionnelles et les comportements alimentaires, la consommation alimentaire et l'activité physique, chez des adultes obèses et de poids stables. Nos résultats indiquent en particulier que le risque de BED n'est pas plus important chez les adultes porteurs de mutation *MC4R* fonctionnelle. De plus, les autres aspects qualitatifs du comportement alimentaire incluant les facteurs du TFEQ-R21, l'hyperphagie, le grignotage et le « night eating syndrome » ne sont pas affectés par ces mutations. Par contre, les porteurs d'une mutation *MC4R* fonctionnelle ont des consommations de glucides (en pourcentage de l'énergie totale) plus élevées et de lipides (en pourcentage de l'énergie totale) plus faibles comparées à celles des témoins sans mutation.

Ces résultats sont contradictoires avec ceux de l'étude de référence conduite par Branson et al. qui décrivait une forte association entre les mutations *MC4R* et le risque de BED (Branson et al., 2003). Cependant, les porteurs des polymorphismes Val103Ile et Ile251Leu n'ont pas été exclus de l'étude et ils représentent plus de la moitié de l'échantillon. Or, nous avons vu que ces polymorphismes sont négativement corrélés à l'obésité (Geller et al., 2004; Loos, 2009; Stutzmann et al., 2007; Young et al., 2007), ce qui limite a posteriori la portée de ces résultats. Concernant les autres mutations de l'étude, la fonctionnalité n'a pas été prise en compte et un seul individu était porteur d'une mutation connue pour altérer la fonction du récepteur MC4. Finalement, les caractéristiques de ces mutations rendent la conclusion impossible. Les autres études qui ont tenu compte de la fonctionnalité des mutations mais qui ont adopté des méthodologies, dans l'ensemble, moins appropriées, ne sous-tendent pas les résultats de Branson et al.. Notre étude cas-témoins apporte des données supplémentaires quant à l'absence d'effet des mutations *MC4R* hétérozygotes sur la présence de BED chez des adultes de poids stable.

Concernant l'hyperphagie, nos résultats se distinguent de ceux de 2 études conduites par Farooqi et al., qui ont suggéré des épisodes d'hyperphagie prandiale plus fréquents chez les enfants porteurs de mutation *MC4R* fonctionnelle comparés aux non porteurs. La sévérité de leur hyperphagie diminuait avec l'âge et était plus élevée chez les enfants homozygotes (Farooqi et al., 2003; Farooqi et al., 2000). De plus, dans une autre étude, deux fois plus d'enfants porteurs de mutation *MC4R* hétérozygote ont déclaré consommer de grandes quantités d'aliments pendant le repas comparés à des individus apparentés sans mutation. Cependant, ces résultats ne sont pas significatifs (Stutzmann et al., 2008). Nos données issues

de patients adultes ne confirment pas cette association. L'absence de différence entre nos cas et témoins pourrait s'expliquer par le déclin de la sévérité du phénotype avec l'âge et le fait qu'ils ont été recrutés dans le même service hospitalier et ainsi reçoivent donc tous les mêmes conseils diététiques.

Concernant le grignotage, notre étude confirme l'absence d'effet des mutations *MC4R* fonctionnelles déjà suggérée dans une étude antérieure (Stutzmann et al., 2008).

Les dimensions du comportement alimentaire évaluées par Le TFEQ-21 ne semblent pas être affectées par les mutations *MC4R*. Une version antérieure du TFEQ a été utilisée dans les études précédentes, rendant délicat la stricte comparaison des résultats, même si la majorité de ces études ont aussi suggéré l'absence d'association (Lubrano-Berthelier et al., 2006; Vaisse et al., 2000; Hebebrand et al., 2004), excepté l'une d'entre elles dans laquelle les scores de désinhibition élevés étaient associés aux mutations *MC4R* fonctionnelles (Stutzmann et al., 2008).

L'absence de différence d'activité physique entre les cas et les témoins dans notre étude ne soutient pas les niveaux d'activité physique plus faibles retrouvés chez des porteurs du polymorphisme C-2745T dans des travaux précédents (Loos et al., 2004). Cependant, ce polymorphisme est situé sur le promoteur du gène *MC4R* et ses conséquences fonctionnelles n'ont pas été étudiées. Ainsi, l'absence d'association entre mutation *MC4R* fonctionnelle et niveau d'activité physique et sédentarité que nous avons montré est un résultat qui mérite d'être confirmé par d'autres études.

Enfin, nos résultats concernant l'apport en macronutriments sont contradictoires avec deux autres études qui n'ont pas rapporté de différence d'apport en macronutriments chez des enfants (Hebebrand et al., 2004; Farooqi et al., 2000), alors que nous rapportons une réduction de 4,2% de la consommation d'énergie issue des lipides et particulièrement des acides gras saturés, ainsi qu'un pourcentage d'énergie issu des glucides plus élevé de 4% chez les cas comparés aux témoins. Néanmoins, une étude récente réalisée chez les souris qui suggère qu'une déficience en *MC4R* chronique diminue les préférences pour les aliments riches en lipides et en sucres (Panaro & Cone, 2013). Ces résultats sur le modèle murin n'ont certainement pas une valeur prédictive suffisante pour les préférences alimentaires de l'homme. Comme aucune étude n'a été conduite chez des adultes, nos résultats sont les seuls disponibles pour cette tranche d'âge et d'autres études sont nécessaires pour les confirmer.

En conclusion, les mutations *MC4R* fonctionnelles et hétérozygotes n'augmentent pas le risque de troubles du comportement alimentaire chez des adultes obèses de poids stable. Il semblerait que la consommation alimentaire des porteurs de mutation *MC4R* soit moins riche en lipides et plus riche en glucides, laissant sous-entendre que leur consommation n'est pas

orientée vers des aliments de forte palatabilité. L'effet de l'environnement et du dosage génique chez ces adultes hétérozygotes pourrait en partie expliquer l'absence de phénotype caractéristique.

IV. Mutations du récepteur aux mélanocortines de type 4 et polymorphismes : effet sur la perte de poids après chirurgie bariatrique

1. METHODOLOGIE ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Il n'existe pas de consensus sur la perte poids après chirurgie bariatrique chez les patients adultes obèses porteurs de mutation *MC4R*.

Nous avons cherché à savoir si les variations de la séquence de l'ADN en amont et sur le gène *MC4R* affectent la perte de poids et la composition corporelle après l'une des deux procédures de chirurgie bariatrique les plus fréquentes : le BPG et l'AGA. Nous avons utilisé une méthodologie de type cas-témoins, dans laquelle nous avons tenu compte de la localisation et de la fonctionnalité des mutations *MC4R*.

Sélection des patients et méthodes

Les sujets sont des patients suivis dans le service de Nutrition de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris, France). La population source était les 648 adultes obèses sévères, avec un IMC >35 kg/m². Les sujets ont eu recours à une chirurgie bariatrique pour la première fois entre 1998 et 2010. Les deux chirurgies, BPG et AGA, ont été effectuées par la même équipe chirurgicale (Pr. J.L. Bouillot), dans le service de chirurgie de l'hôpital Hôtel-Dieu (Paris, France). Tous les patients ont réalisé une évaluation préopératoire et ont ensuite été convoqués à 3, 6 et 12 mois après la chirurgie. Au cours de cet examen clinique, les mesures anthropométriques, la composition corporelle et des données biologiques (glycémie, cholestérolémie) ont été collectées.

Les patients ont été classés en 4 groupes selon leur mutation : les mutations *MC4R* fonctionnelles, les polymorphismes Val103Ile et Ile251Leu, le variant rs17782313 et le polymorphisme A-178C. Pour chaque cas porteur d'une mutation, deux témoins ont été tirés au sort et appariés sur l'âge, le sexe, le poids à la chirurgie et le type de chirurgie. Les différences de perte de poids et de composition corporelle entre les cas et leurs témoins appariés ont été calculées à 3, 6 et 12 mois après la chirurgie et comparées par le test non paramétrique de Wilcoxon.

Publication

M. Valette, C. Poitou, J. Le Beyec, J.L. Bouillot, K. Clément, S. Czernichow :
“**Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery**” PLoS One. 2012;7(11):e48221.

Melanocortin-4 Receptor Mutations and Polymorphisms Do Not Affect Weight Loss after Bariatric Surgery

Marion Valette^{1*}, Christine Poitou^{2,3,4}, Johanne Le Beyec^{4,5}, Jean-Luc Bouillot⁶, Karine Clement^{2,3,4}, Sébastien Czernichow^{6,7,8}

1 Paris 13 University, Sorbone Paris Cité, Nutritional Epidemiology Research Unit-UMR U557 INSERM, U1125 INRA, ONAM, CRNH-IdF, Bobigny, France, **2** Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Heart and Metabolism Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France, **3** Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U872 Team7, Nutrimique, Cordelier Research Center, Paris, France, **4** Pierre et Marie Curie University, Paris, France, **5** Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Nutrigenic Unit, Endocrinology and Oncology Biochemistry Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France, **6** APHP, Department Medical-Surgical, Ambroise Paré Hospital, Boulogne-Billancourt, France, **7** University of Versailles Saint Quentin en Yvelines, Boulogne-Billancourt, France, **8** INSERM U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Villejuif, France

Abstract

Bariatric surgery is the most effective long term weight-loss therapy for severe and morbidly obese patients. Melanocortin-4 Receptor (MC4R) mutations, the most frequent known cause of monogenic obesity, affect the regulation of energy homeostasis. The impact of such mutations on weight loss after bariatric surgery is still debated. The objective is to determine the impact of MC4R status on weight loss in obese subjects over one year after bariatric surgery. A total of 648 patients, who were referred to bariatric surgery in a single clinical nutrition department, were genotyped for their MC4R status. The following four groups were categorized: functional MC4R mutations, MC4R single nucleotide polymorphisms (SNPs): Val103Ile (V103L) and Ile251Leu (I251L), MC4R variant rs17782313 (downstream of MC4R) and MC4R SNP A-178C on the promoter. Each patient was matched with two randomly paired controls without mutation. Matching factors were age, sex, baseline weight and type of surgery procedure (Roux-en-Y gastric bypass and adjustable gastric banding). We compared weight loss between cases and controls at 3, 6 and 12 months after surgery. Among 648 patients, we identified 9 carriers of functional MC4R mutations, 10 carriers of MC4R V103L and I251L SNPs, 7 carriers of the rs17782313 variant and 22 carriers of the A-178C SNP. Weight loss at 3, 6 and 12 months did not differ between cases and controls, whatever the MC4R mutations. This is the first case-control study to show that MC4R mutations and polymorphisms do not affect weight loss and body composition over one year after bariatric surgery.

Citation: Valette M, Poitou C, Le Beyec J, Bouillot J-L, Clement K, et al. (2012) Melanocortin-4 Receptor Mutations and Polymorphisms Do Not Affect Weight Loss after Bariatric Surgery. PLoS ONE 7(11): e48221. doi:10.1371/journal.pone.0048221

Editor: Franco Folli, University of Texas Health Science Center at San Antonio, United States of America

Received: July 12, 2012; **Accepted:** September 20, 2012; **Published:** November 21, 2012

Copyright: © 2012 Valette et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The study was supported by a research grant from the foundation NRI - Institut de France (<http://fondation.nri.fr/index.php>). M. Valette is supported by a fellowship from the University Paris 13. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: sebastien.czernichow@apr.aphp.fr

Introduction

Obesity is a rapidly growing global public health challenge [1]. It is directly related to an increased risk for type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, cardiovascular disease and overall mortality [2]. Bariatric surgery is the most effective therapy for long-term weight loss in severe or morbidly obese subjects [3,4]. Its use has dramatically increased during the last decade [1]. However, the individual weight loss response varies widely. Clinical and genetic factors may influence its effect. Genetic background accounts for 40% to 70% of an individual predisposition to obesity [5] with strong determinants of weight loss following bariatric surgery [6].

Melanocortin-4 receptor (MC4R) mutations are the most frequent monogenic causes of severe early onset human obesity (up to 6%) [7]. MC4R expressed in the hypothalamic nuclei is involved in the leptin-melanocortin signaling pathways. The central melanocortin system influences energy intake and expenditure and the balance between lipid utilization and storage. MC4R affects leptin-melanocortin signaling system and regulates

food intake and maintain long-term energy homeostasis by integrating signals provided by its agonist, α -melanocyte stimulating hormone, and antagonist, Agouti related peptide [8]. By this way, MC4R mutations may play a role in weight loss, especially after bariatric surgery.

Several MC4R mutations affect differently this system. Partial or total loss of MC4R function, as well as the variant rs17782313 mapped 188 kb downstream of MC4R, are positively associated with obesity [9–11]. In contrast, two SNPs of the MC4R gene: I251L and V103L have been shown to be negatively correlated with obesity [12,13]. Promoter mutations could be associated with obesity [14], although the effect of the polymorphism A-178C was not specifically investigated.

We tested whether these deoxyribose nucleic acid (DNA) sequence variations in and downstream of the MC4R gene affects weight loss and body composition after the two most frequent bariatric procedures: Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) and adjustable gastric banding (AGB) [15].

Table 1. Clinical characteristics according to MC4R genotypes (functional MC4R mutations, MC4R polymorphisms and the variant rs17782313 downstream MC4R).

	Functional MC4R mutations		Variant rs17782313		MC4R polymorphisms: Val130Ile, Ile251Leu		MC4R polymorphisms: A-178C	
	Carriers	Non carriers	Carriers	Non carriers	Carriers	Non carriers	Carriers	Non carriers
Number, n	9	18	7	14	10	20	22	44
Age, years	36.2 (13.3)	34.2 (8.4)	45.4 (9.2)	46.1 (9.9)	39.2 (12.2)	42.4 (9.1)	46.1 (7.9)*	43.3 (9.1)*
% Female	100	100	71.4	71.4	80	80	86.4	86.4
Surgery Type								
	3	6	0	0	2	4	0	0
	6	12	7	14	8	16	22	44
Weight, kg	139.2 (14.3)	139.8 (12.1)	142.0 (23.9)	133.4 (15.5)	121.6 (18.2)	125.1 (16.0)	126.4 (16.4)	124.3 (13.9)
BMI, kg/m ²	50.4 (4.6)	50.8 (4.9)	49.0 (7.6)	48.8 (6.3)	46.0 (6.1)	46.0 (5.6)	46.1 (6.4)	46.1 (5.3)
Fat mass, %	47.9 (4.1)	49.7 (4.9)	45.3 (4.3)	46.3 (5.5)	45.5 (4.3)	45.1 (7.6)	45.3 (4.9)	45.6 (6.2)
Glycemia, mmol/L	5.1 (1.0)	6.0 (2.2)	7.2 (2.7)	6.3 (1.7)	5.5 (1.3)	6.1 (2.9)	6.1 (1.7)	6.4 (2.8)
Cholesterol, mmol/L	5.0 (1.3)	4.8 (0.8)	4.5 (0.8)	4.5 (0.8)	5.2 (1.0)	5.0 (0.9)	4.9 (0.8)	5.1 (1.3)
Percentage of Weight, %								
	84.9 (6.5)	84.1 (6.8)	83.1 (7.6)	81.3 (4.3)	84.8 (4.6)	83.3 (6.8)	83.0 (3.7)	82.4 (4.3)
	80.0 (10)	78.8 (9.2)	76.1 (10.6)	74.4 (5.6)	78.9 (7.2)	77.3 (8.3)	76.5 (6.2)	74.5 (5.9)
	74.1 (13.4)	72.5 (10.4)	70.9 (13.3)	68.0 (7.1)	74.3 (9.5)	72.4 (10.5)	70.2 (7.9)	68.7 (6.8)

Data are mean (SD) or % when specified.
 *p value<0.05.
 Difference between carriers and non-carriers were tested with Wilcoxon paired rank test
 doi:10.1371/journal.pone.0048221.t001

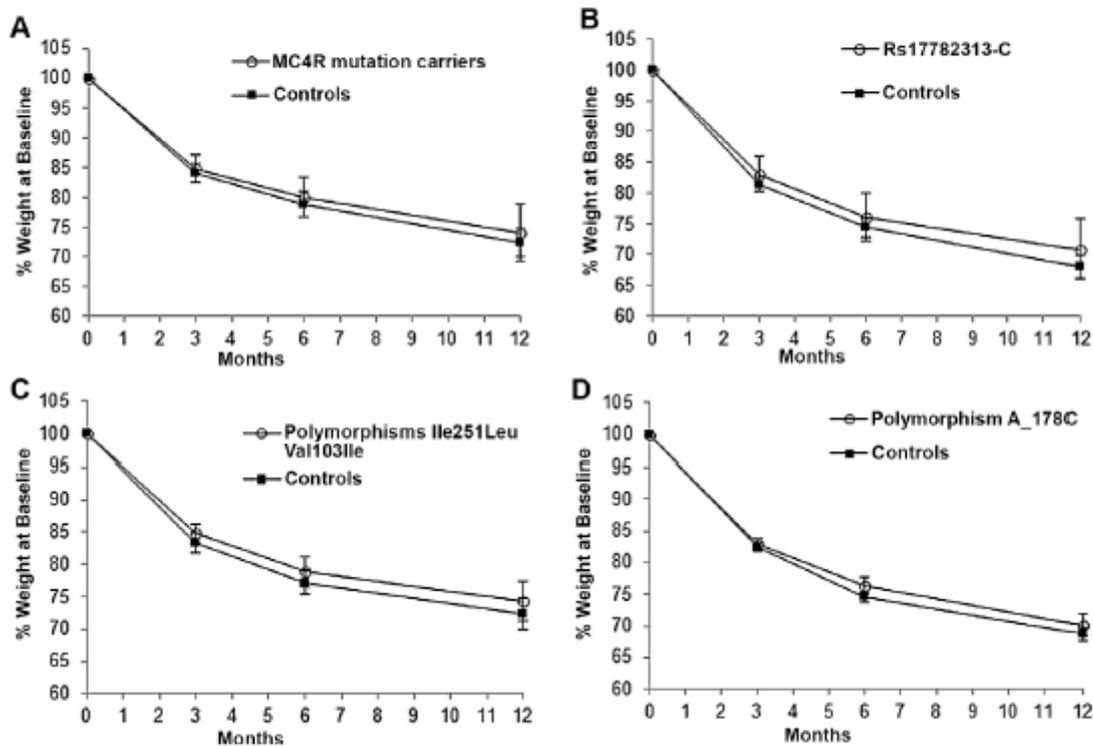


Figure 1. Weight loss over 12 months after bariatric surgery according to MC4R genotype (mean \pm SEM). Weight loss was expressed as a percentage of weight at baseline (surgery). Carriers and non-carriers were matched for age, sex, weight and surgery procedure (gastric banding or bypass). A) Weight loss in carriers and non-carriers of functional MC4R mutations. B) Weight loss data in carriers and non-carriers of the allele rs17782313-C. C) Weight loss data in carriers and non-carriers of MC4R polymorphisms Ile251Leu, Val103Ile, D) Weight loss data in carriers and non-carriers of MC4R polymorphism A_178C.
doi:10.1371/journal.pone.0048221.g001

Materials and Methods

Subjects

Subjects were patients followed-up in the Department of Nutrition of Pitié-Salpêtrière hospital (Paris, France). This study enrolled 648 severely obese adults with a body mass index (BMI) >35 kg/m² who underwent primary bariatric surgery from 1998 until 2010. Two laparoscopic procedures (AGB and RYGBP) [15], were performed by the same surgical team (J.L. Bouillot) in the Department of Surgery of Hotel-Dieu hospital. All patients underwent a preoperative assessment and were also examined at 3, 6 and 12 months after surgery. The clinical investigation was approved by the Ethics Committee of Hotel-Dieu Hospital. All subjects gave their written informed consent.

Anthropometric and biochemical measurements

Anthropometric parameters, including BMI and fat mass determined by biphotonic absorptiometry DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry; Hologic, Waltham, MA) were assessed before and at 3, 6 and 12 months after surgery. Height was obtained at the initial visit and weight measurement obtained at each visit. BMI was calculated as the weight (kilograms) divided by the square of the height (square meters). Blood samples for DNA extraction were collected on EDTA after an overnight fast at baseline. Biochemical parameters including fasting glycemia and total cholesterol were measured using routine techniques.

Blood sampling and genomic sequencing

Genomic DNA was extracted from peripheral blood according to standard methods (ExtraGene extractor (Genomic SA) using Wizard Genomic DNA purification kit (Promega). Screening for MC4R variants and mutations was performed by direct sequencing of four PCR products (primers sequences available on demand) mapping the whole MC4R coding sequence as well as 230pb downstream of the ATG site (ABI 3730 sequencer, Applied Biosystems, Foster City, USA). Sequence data were aligned using the Seqscape 2.5 software and compared to the MC4R sequence (NM_005912.2). In silico prediction of the deleterious effect of the mutant was performed with the Alamut Mutation Interpretation Software (Interactive Biosoftware, Rouen, France) and the PolyPhen Web site (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph>). Among the various MC4R variants studied in this work, two new mutations (Cys196Tyr, Leu134Pro) had been deposited in GeneBank. Their publications are in process and their accession numbers are JX515607 and JX51608.

Study design and statistical analysis

Patients were categorized as carriers of: functional MC4R mutations, V103L and I251L SNPs, rs17782313 variant or SNP A-178C. Each case was matched with two randomly paired controls on the following covariates: age, sex, baseline weight, surgery procedure. Difference in weight change between case and their matched controls of each group was computed at 3, 6 and 12

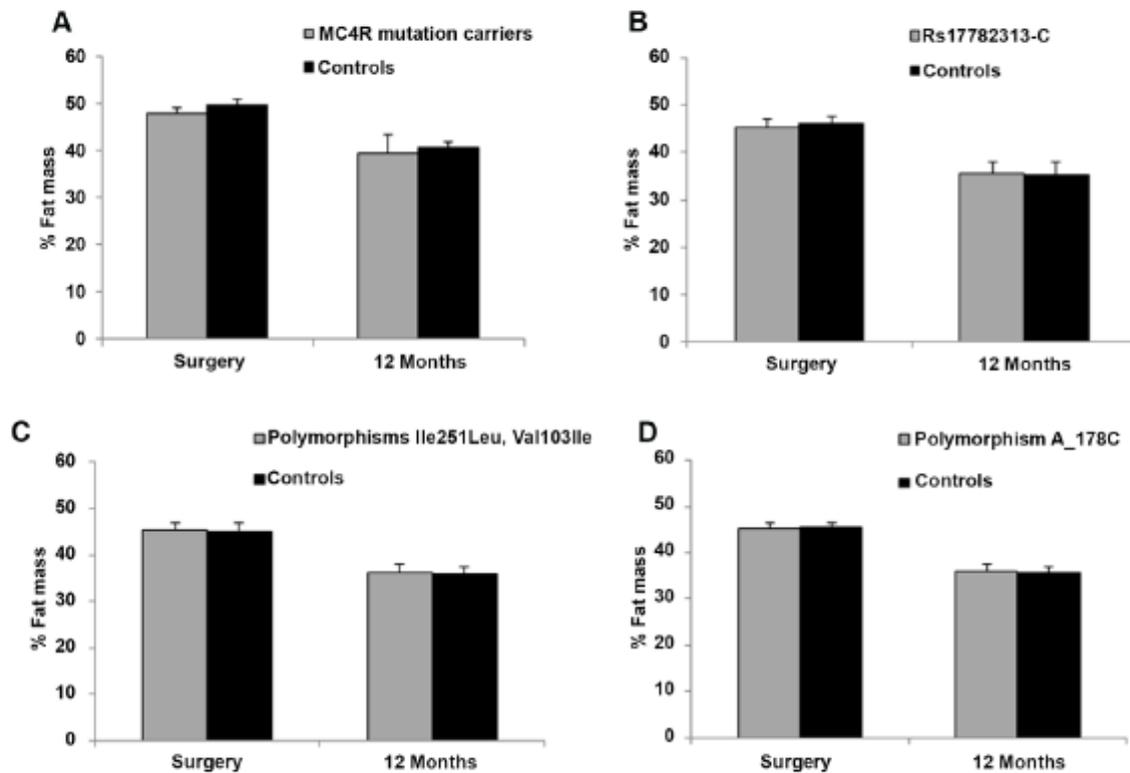


Figure 2. Fat mass percentage at 12 months after bariatric surgery according to MC4R genotype. A, plot percentage of fat mass in carriers and non-carriers of functional MC4R mutations. B, plot percentage of fat mass in carriers and non-carriers of the allele rs17782313-C. C, plot percentage of fat mass in carriers and non-carriers of MC4R polymorphisms: Ile251Leu, Val103Ile. D, plot percentage of fat mass in carriers and non-carriers of MC4R polymorphism: A_178C.
doi:10.1371/journal.pone.0048221.g002

months after surgery. Weight was expressed as a percentage of body weight in kilograms at the times of surgery. Fat mass as a percentage of weight (FM %) change was calculated at baseline and at 12 months. Wilcoxon signed rank tests were used to compare mean differences between cases and controls at each time of follow-up. All statistical analyses were performed with SAS version 9.1 (SAS institute, Cary, NC, USA).

Results

MC4R genotyping

Among the 648 patients screened for MC4R mutations, 9 were heterozygous for functional MC4R mutations, 10 heterozygous for MC4R SNPs V103L and I251L, 22 were heterozygous for the SNP A-178C located on the MC4R promoter and 7 carriers (4 heterozygous and 3 homozygous) of the variant rs17782313 located downstream of MC4R. Baseline characteristics are shown in Table 1 and indicate no difference between groups in fasting blood glucose, cholesterolemia and others characteristics, except for a modest difference for age in A-178C SNP carriers compared to their controls. Moreover, fasting blood glucose and cholesterolemia did not differ 12 months after surgery between case and controls (data not presented).

Baseline and post-surgery weight loss and body composition

The A-178C carrier group showed a difference in weight at 6 months which was not maintained. At 6 months of follow-up, weight was significantly higher for polymorphism A-178C carriers (96.6 ± 14.4 kg) compared to non-carrier (92.4 ± 10.8 kg), but this difference disappeared 12 months after surgery. However, this comparison did not show any difference when weight expressed as a percentage of body weight were used instead of weight.

In the other groups, percentage and absolute amount of weight loss (Figure 1) were not related to the presence of MC4R mutations. Furthermore, body fat percentages at baseline and after 12 months follow-up were not different between case and controls in each group (Figure 2).

Discussion

In this case control study we suggest that functional MC4R mutations as well as genetic variants (SNPs V103L and I251L, variant rs17782313 and SNP A-178C) did not influence weight loss and body composition after bariatric surgery.

Previous studies in animal models and humans have pointed out the critical importance of the central melanocortineric pathway in the control of energy homeostasis in particular in the pivotal role of the melanocortin-4 receptor [16]. Based on these findings, we could have expected a different impact on weight following

bariatric surgery in human carriers of functional *MC4R* mutations, *MC4R* polymorphisms and variant rs17782313. Our findings extend results of recent observations [17–19]. A recent study in 92 morbidly obese adults found similar percentage of weight loss after RYGB between four heterozygous functional *MC4R* mutation carriers and their 8 matched controls [17]. Another study showed similar effects in 15 heterozygous carriers of functional *MC4R* mutations compared to 869 non carriers [18]. In contrary, a case report of a patient who underwent AGB and truncal vagotomy at 18 years of age, suggested that complete *MC4R* deficiency impairs results in poor weight-loss [20]. This result based on only one patient carrier of two mutations with different effects (a functional *MC4R* mutation and the SNP I251L) was inconclusive.

In 1443 patients with a minor allele frequency (MAF) of 0.27, the variant rs17782313 located downstream the *MC4R* gene, presumably associated with increased obesity risk [10], was not shown to be related to maximal weight loss nor weight regain after bariatric surgery [19]. Recent analysis of SNPs V103L and I251L, in a cohort of 1443 obese patients, indicated that twenty-six heterozygous carriers of I251L lost significantly more weight (~7% initial weight) than the thirty-six V103L carriers and non-carriers. However, in this report, cases and controls were not matched [21], which makes the comparison difficult between groups. Another study in 18 morbidly obese heterozygous for I251L and twenty subjects heterozygous for V103L, did not show any difference after RYGB [18]. Moreover, in a study of 175 patients including 9 carriers who underwent a gastric bypass surgery, *MC4R* SNPs did not affect weight excess loss, after 18 month of follow up [22]. Concerning polymorphism A-178C in the *MC4R* promoter, its effect on RYGBP outcomes was not yet studied. Our study did not find a consistent effect of this SNP in bariatric surgery outcomes.

Among the four previous published reports only one [17] was designed as a case-control study. However, it was based on a small

sample size (four cases and eight controls) which limits its statistical power. Other studies were case series without appropriate matching between cases and controls [18,19,21].

Limitations of our study include the rarity of *MC4R* mutation carriers and the short period of follow-up. The strengths are a large group of *MC4R* mutation carriers, separated analyses done according to their functionality and location and the investigation of the impact of bariatric surgery on both weight and body composition. At last, selection bias was limited since controls were randomly selected before matching to cases.

Conclusions

In conclusion, our study provides good evidence that heterozygous mutations near and in the *MC4R* gene, either leading to a reduced receptor function or not, did not affect weight loss and body fat mass after bariatric surgery. To have recourse to bariatric surgery as a treatment of severe obesity should not be influenced by *MC4R* mutations status.

Acknowledgments

We thank Dr Florence Marchelli and Patricia Ancel involved in data collection and sampling (the Center of Research on Human Nutrition, Paris Pitié-Salpêtrière Hospital) and Dominique Pepin for technical assistance (Nutrigenetic unit Center for Molecular and Chromosomal Genetics, Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP).

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: CP KC SC. Performed the experiments: MV JLB. Analyzed the data: MV SC. Contributed reagents/materials/analysis tools: JB. Wrote the paper: MV CP JLB JB KC SC.

References

- Buchwald H, Olen D (2009) Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008. *Obes Surg* 19: 1605–1611.
- Prospective Studies Collaboration (2009) Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373: 1083–1096.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, et al. (2004) Bariatric surgery. *JAMA* 292: 1724–1737.
- Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Joswiak ML, Karason K, et al. (2007) Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357: 741–752.
- Ranadive SA, Vaise C (2008) Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37: 733–751.
- Hatoum JJ, Greenawald DM, Cosapas C, Reisman ML, Daly MJ, et al. (2011) Heritability of the weight loss response to gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1630–1633.
- Loos RJF (2011) The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants. *Eur J Pharmacol* 660: 156–164.
- Garfield AS, Lam D.D., Marston OJ, Przydzial M.J., Heisler L.K. (2009) Role of central melanocortin pathways in energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 20: 203–215.
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, et al. (2003) Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin-4 receptor gene. *N Engl J Med* 348: 1085–1095.
- Loos RJF, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. (2008) Common variants near *MC4R* are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 40: 768–775.
- Tan K, Pogozheva ID, Yeo GSH, Hadaschik D, Keogh JM, et al. (2009) Functional characterization and structural modeling of obesity associated mutations in the melanocortin-4 receptor. *Endocrinol* 150: 1114–1125.
- Geller F, Reichwald K, Dempfle A, Illig T, Vollmert C, et al. (2004) Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet* 74: 572–581.
- Stutzmann F, Vatin V, Cauchi S, Morandi A, Jouret B, et al. (2007) Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two faces of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet* 16: 1837–1844.
- Valli-Jaakola K, Palvimo JJ, Lipsanen-Nyman M, Salomaa V, Peltonen L, et al. (2006) A two-base deletion -439delGG in the melanocortin-4 receptor promoter associated with early-onset obesity. *Horm Res* 66: 61–69.
- The Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium (2009) Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 361: 445–454.
- Ellacott KJ, Cone RD (2004) The central melanocortin system and the integration of short- and long-term regulators of energy homeostasis. *Recent Prog Horm Res* 59: 395–408.
- Aelan IR, Campos GM, Calton MA, Evans DS, Merriman RB, et al. (2011) Weight loss after Roux-en-Y gastric bypass in obese patients heterozygous for *MC4R* mutations. *Obes Surg* 21: 930–934.
- Hatoum JJ, Styliopoulos N, Vanhose AM, Boyd KI, Yin DP, et al. (2012) Melanocortin-4 receptor signaling is required for weight loss after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 97.
- Sarzynski MA, Jacobson P, Rankinen T, Carlson B, Sjostrom L, et al. (2011) Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases. *Int J Obes* 35: 676–683.
- Aelan IR, Ranadive SA, Ersoy BA, Rogers SJ, Lustig RH, et al. (2011) Bariatric surgery in a patient with complete *MC4R* deficiency. *Int J Obes* 35: 457–461.
- Mirshahi UL, Still CD, Masker KK, Gerhard GS, Carey DJ, et al. (2011) The *MC4R* (I251L) allele is associated with better metabolic status and more weight loss after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2088–2096.
- Goergen M, Manzoni D, De Biasi V, Fabiano P, Poulain V, et al. (2011) Influence of obesity-susceptibility loci (*MC4R* and *INSIG2*) on the outcome of weight loss and amelioration of co-morbidity in obese patients treated by a gastric-bypass. *Bull Soc Sci Med Grand Duché Luxemb* 2: 7–24.

2. PRINCIPAUX RESULTATS

Génotypage MC₄R

Parmi les 648 patients séquencés pour les mutations MC₄R, 9 étaient hétérozygotes pour les mutations MC₄R fonctionnelles, 10 étaient hétérozygotes pour les polymorphismes Val103Ile ou Ile251Leu, 22 étaient hétérozygotes pour le polymorphisme A-178C localisé sur le promoteur du gène MC₄R, et 7 étaient porteurs (4 hétérozygotes et 3 homozygotes) du variant rs17782313 situé en amont du gène MC₄R.

Caractéristiques à la chirurgie

Au moment de la chirurgie, les cas et les témoins ne présentaient pas de différence de glycémie à jeun, ni de cholestérolémie, ni des autres caractéristiques, excepté une modeste différence d'âge dans le groupe du polymorphisme A-178C (46,1±7,9 ans pour les cas vs. 43,3±9,1 ans pour les témoins). Le poids, l'IMC et le pourcentage de masse grasse initial étaient similaires entre les groupes de cas et de témoins.

Perte de poids et composition corporelle après la chirurgie

A 6 mois après la chirurgie, le poids des porteurs du polymorphisme A-178C était significativement supérieur (96,6±14,4 kg) comparé à celui des non porteurs (92,4±10,8 kg), mais la différence disparaissait à 12 mois post-chirurgie. De plus, cette différence ne s'observait plus lorsque le poids était exprimé en pourcentage du poids initial. Dans les autres groupes, la perte de poids en pourcentage ou en valeur absolue, et le pourcentage de masse grasse étaient similaires entre les cas et les témoins de chaque groupe, à 3, 6 et 12 mois après la chirurgie. Il en était de même pour la glycémie à jeun et la cholestérolémie.

3. DISCUSSION

Comparé à la majorité des études déjà publiées, cette étude avait un effectif plus important, les témoins étaient tirés au sort pour limiter les biais de sélection et la fonctionnalité et la position des mutations ont été prise en compte.

Ces résultats suggèrent que les mutations fonctionnelles et les polymorphismes génétiques en amont et sur le gène *MC4R* (Val103Ile et Ile251Leu, rs17782313, A-178C) n'influencent ni la perte de poids, ni la composition corporelle 12 mois après un AGA ou un BPG. La présence de mutations *MC4R* ne doit pas influencer le recours à la chirurgie bariatrique.

DISCUSSION GÉNÉRALE

I. Discussion des résultats sur l'influence des mutations *MC₄R* sur comportement alimentaire et la perte de poids

Alors que la prévalence de l'obésité est en constante augmentation dans le monde, sa prévention et sa prise en charge sont devenues des enjeux de santé publique. Les causes multifactorielles de cette maladie font de l'obésité une maladie complexe.

La découverte de la composante génétique par les études familiales et les études de jumeaux a permis de découvrir des gènes cibles, impliqués dans l'apparition de formes d'obésités monogéniques. L'étude de ces gènes a mis en évidence les mécanismes biologiques contrôlés par ces séquences d'ADN et particulièrement leur rôle dans la régulation de l'homéostasie énergétique. L'exemple le plus connu est celui des mutations du gène *MC₄R*. Ces mutations représentent la première cause d'obésité monogénique avec une prévalence atteignant 6% dans les obésités précoces. Elles ont contribué à la mise en évidence de la voie de signalisation de la leptine et des mélanocortines comme système central de régulation de l'homéostasie énergétique. Le rôle clef du récepteur *MC₄* dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique fait de lui une cible pour les stratégies de traitements des individus obèses. Les différents volets habituels de la prise en charge de l'obésité (diététique, activité physique, chirurgie bariatrique) pourraient être adaptés pour les patients porteurs d'une mutation *MC₄R*.

1. EFFET DES MUTATIONS *MC₄R* SUR LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Dans la revue de la littérature, nous avons examiné les contributions relatives des mutations *MC₄R* et du variant rs17782313 situé en amont du gène *MC₄R* sur le comportement et la consommation alimentaire. Nous avons identifié des études conduites sur diverses populations (âge, sexe, origine, génotype), nous nous sommes intéressés à différentes variables (Trouble du comportement alimentaire, composantes qualitatives et quantitatives du comportement dont les facteurs du TFEQ, l'apport énergétique et les apports en macro et micronutriments) évaluées par des méthodes variables.

Pour la majorité des composantes du comportement alimentaire, les données existantes ne permettent pas de tirer de conclusions claires de l'effet des mutations *MC4R* et de l'allèle rs17782313-C. Toutefois, l'hyperphagie prandiale semble plus fréquente chez des enfants en surpoids ou obèses porteurs d'une mutation *MC4R* fonctionnelles ou du variant rs17782313. Etant donné la grande variabilité des comportements alimentaires chez l'homme, et les biais méthodologiques décrits dans cette revue, le faible niveau de cohérence entre les résultats n'est pas surprenant. Pour clarifier l'effet potentiel des mutations *MC4R*, nous avons effectué une étude cas-témoins en tenant compte des faiblesses méthodologiques soulevées. Malgré la prise en compte des faiblesses méthodologiques rencontrées dans les études précédentes, notre propre étude a aussi ses limites. Nous allons maintenant aborder les forces, les limites rencontrées dans notre étude et les perspectives.

Les caractéristiques des mutations *MC4R*

Les caractéristiques fonctionnelles et alléliques des mutations *MC4R* sont impliquées dans la nature des conséquences phénotypiques et leur sévérité. Elles sont donc l'un des principaux points à prendre en compte. Cependant, dans les études déjà publiées, les informations de perte de fonction (nulle, partielle ou totale) ne sont pas toujours disponibles (Hebebrand et al., 2004; Vaisse et al., 2000) bien que leurs conséquences sur le phénotype soient inégales. De même, les polymorphismes Val103Ile et Ile251Leu, inversement associés à l'obésité (Geller et al., 2004; Loos, 2009; Stutzmann et al., 2007; Young et al., 2007), ne sont pas toujours pris en compte dans l'interprétation des résultats (Branson et al., 2003; Potoczna et al., 2004). Concernant le statut allélique, les individus hétérozygotes et homozygotes ne sont généralement pas comparés séparément (Hebebrand et al., 2004; Lubrano-Berthelier et al., 2006; Branson et al., 2003; Vaisse et al., 2000; Potoczna et al., 2004; Stutzmann et al., 2008; Herpertz S et al., 2003) alors que le phénotype apparaît exacerbé chez les individus homozygotes (Farooqi et al., 2003).

Dans notre étude, les caractéristiques fonctionnelles des mutations *MC4R* (expérimentations *in vitro* ou références d'études expérimentales) ont été prises en compte de sorte que l'altération de la fonction du récepteur soit pour le moins partielle ou totale. Concernant le statut allélique des sujets, seuls les hétérozygotes, les plus nombreux, ont été inclus afin d'obtenir un échantillon homogène et suffisamment grand. L'atténuation de la sévérité du phénotype que l'on retrouve chez les individus hétérozygotes comparés aux homozygotes est certainement en cause dans l'absence de différence rapportée entre les cas et les témoins inclus dans notre étude.

Le type d'étude épidémiologique

Les méthodologies des études observationnelles précédentes sont, pour la plupart, des études transversales ou des séries de cas. Elles évaluent la prévalence des mutations *MC4R* et leurs relations avec le phénotype, sans être construites sur la base d'un cas-témoins et n'incluent pas de sélection des cas et témoins par tirage au sort pour limiter les biais de sélection. De plus, les cas et les témoins, issus des mêmes cohortes, n'ont pas été appariés sur l'âge, le sexe et l'IMC (Farooqi et al., 2003; Farooqi et al., 2000; Qi et al., 2008; Stutzmann et al., 2009). Le type d'étude épidémiologique « cas-témoins » est l'approche la plus adaptée quand la maladie est rare (Mann, 2003), car il permet de déterminer l'importance relative d'une variable prédictive en relation avec la présence ou l'absence d'une maladie. L'étude de référence de Branson *et al.*, est construite sur la base d'une méthodologie cas-témoins. Elle s'est intéressée à l'association entre mutations *MC4R* et BED mais elle n'exclue pas les polymorphismes Val103Ile et Ile251Leu qui sont sources de confusion (Branson et al., 2003).

Les méthodes de mesure

Les méthodes de mesure utilisées dans les études précédentes sont multiples et parfois imprécises. Plusieurs méthodes telles que les repas test *ad libitum* (Farooqi et al., 2003; Farooqi et al., 2000), les entretiens semi directifs (Hebebrand et al., 2004; Lubrano-Berthelier et al., 2006; Stutzmann et al., 2009; Branson et al., 2003; Vaisse et al., 2000; Qi et al., 2008; Bauer et al., 2009; Hasselbalch et al., 2010; Stutzmann et al., 2008), ou une simple question (Stutzmann et al., 2009; Stutzmann et al., 2008) sont différentes suivant les études et sont utilisées seules ou combinées. De plus, certains questionnaires, comme le questionnaire de fréquence alimentaire, sont composés d'items alimentaires qui diffèrent en genre et en nombre suivant les études (Bauer et al., 2009; Hasselbalch et al., 2010; Qi et al., 2008). Enfin, les données obtenues à partir de questionnaires standards, validés ou non, ne traitent pas des mêmes dimensions comportementales que les données issues de tests alimentaires expérimentaux réels ou d'entretiens avec des spécialistes expérimentés. Ainsi, les comparaisons des données de questionnaires de versions différentes sont délicates et rendent l'interprétation des résultats complexe.

Dans notre étude cas-témoins, nous avons priorisé l'utilisation de questionnaires validés. Pour certains comportements, comme l'hyperphagie et le « night eating syndrome », l'absence de questionnaire validé nous a contraints à l'utilisation de questions internes. De plus, la réalisation des interviews par une seule personne a permis d'augmenter la qualité des données

collectées et d'homogénéiser les entretiens. La sous-déclaration des patients, en particulier chez les individus d'IMC élevé ou ceux qui ont du mal à contrôler leur poids (de Castro, 2006), et les biais de réponses lors des recueils des histoires alimentaires, rendent cette méthode d'évaluation limitée pour révéler certaines associations. Une meilleure compréhension de comment, pourquoi, et de quels types d'aliments sont enregistrés, pourrait permettre le développement de techniques d'enregistrement alimentaire plus précises (Livingstone & Black, 2003).

Pour comparer l'apport énergétique et l'apport en macro et micronutriments, d'autres méthodes de mesure directes, comme le repas test utilisé par Farooqi et al. (Farooqi et al., 2003), sont plus appropriées. Par contre, la quantité ingérée lors de ces repas est influencée par une variété de facteurs relatifs aux propriétés des aliments et au contexte dans lequel les aliments sont consommés. En général, la consommation *ad libitum* résulte de l'association entre les propriétés sensorielles et leurs conséquences métaboliques après l'ingestion. Cependant, l'étude de la terminaison d'un repas d'un point de vue scientifique nécessite de ne faire varier qu'un seul facteur, celui à étudier, et de maintenir les autres facteurs constants. Ceci implique pour la mesure de la satiété et de l'apport énergétique de prendre en compte la palatabilité, la densité énergétique, la texture des aliments, les motivations à manger (faim ou rassasié) des sujets, les facteurs environnementaux potentiellement importants (e.g facteurs visuels, taille des plats) et les facteurs cognitifs (e.g. durée avant le prochain repas, expérience acquise) (Blundell et al., 2010). D'autres dimensions du comportement alimentaire utilisent des méthodologies particulières comme la mesure de la composante hédonique par la prise en compte du nombre de clics effectués sur une souris d'ordinateur par les sujets dans l'objectif d'obtenir de la nourriture (Miras et al., 2012). Il n'existe pas de liste exhaustive des dimensions du comportement alimentaire et les méthodes de mesures en sont tout aussi nombreuses.

Ainsi, la revue de la littérature et l'étude cas-témoins ont mis en avant les difficultés de mesurer le comportement alimentaire chez l'homme. L'hétérogénéité des définitions des comportements alimentaires et la variété des méthodes de mesure ne permettent pas d'aboutir à des données comparables. L'utilisation d'approches plus systématiques serait nécessaire pour capturer les comportements alimentaires associés à une prise de poids. Cependant, dans la recherche sur le comportement alimentaire, le protocole expérimental optimal est difficile à construire. Inévitablement, des compromis doivent être faits entre la validité externe et la validité interne des méthodes de mesure. En général, la validité interne, c'est-à-dire la précision, est élevée dans des conditions expérimentales contrôlées qui permettent un niveau de sensibilité et de contrôle sur l'intervention et les données mesurées. Cependant, ces conditions ne permettent pas de séparer les dimensions physiologiques que nous souhaitons

mesurer des dimensions cognitives qui les influencent. En effet, ces méthodes de mesure sont influencées par les propriétés des aliments et les facteurs environnementaux. A l'inverse, lorsque les mesures sont effectuées dans les conditions réelles de vie, la validité interne est biaisée par le faible contrôle méthodologique alors que la validité externe est théoriquement élevée. En conséquence, dans des conditions contrôlées en laboratoire, il est difficile de ne pas masquer les comportements alimentaires. Ces conditions ne peuvent pas remplacer les mesures dans l'environnement de vie, mais peuvent apporter des éléments pour les compléter. Il serait idéal de combiner les recherches en laboratoire et celles sur le terrain pour éliminer les problèmes inhérents à ces deux approches. Il est par exemple possible d'améliorer la validité d'une approche expérimentale en laboratoire en incluant des éléments qui simulent des situations de la vraie vie, comme la disponibilité d'un choix alimentaire par exemple (de Graaf et al., 2005).

Chez les patients porteurs d'une mutation *MC4R*, la caractérisation du comportement alimentaire pourrait être affinée par des études dans les conditions réelles de vie, complétées par des mesures en laboratoire sous la forme de méthodes directes. La méthode la plus appropriée pour mesurer l'apport énergétique et la satiété en laboratoire, reste le repas test *ad libitum* dans des conditions standardisées (Blundell et al., 2010). Malgré un coût plus élevé, cette méthode directe devrait être utilisée dans les prochaines études sur le comportement alimentaire des individus porteurs d'une mutation *MC4R*. Aussi, les nouvelles technologies, tel que les photos numérisées par téléphone portable ou l'utilisation d'internet fournissent de nouvelles méthodes de recueils intéressantes.

L'hétérogénéité des populations

Les caractéristiques des populations telles que l'origine, l'âge, le sexe et les liens de parentés sont variables entre les études et parfois au sein même des études. Toutefois, les conséquences des mutations *MC4R* sur le phénotype sont plus ou moins sévères suivant ces paramètres. En effet, il a été rapporté une augmentation de l'IMC, deux fois plus importante chez les femmes en comparaison aux hommes (Dempfle et al., 2004) et un phénotype hyperphagique plus sévère chez les enfants en bas âge comparés aux plus âgés (Farooqi et al., 2003). Aussi, les sujets peuvent être recrutés dans des centres médicaux, être issus de cohortes en population voire être issus d'écoles. Ces différences peuvent induire des biais de sélection qui ne facilitent pas les comparaisons intra et inter-études.

Dans l'étude cas-témoins que nous avons réalisée, les patients sont tous issus du même centre et ont été suivis dans le service de Nutrition de l'hôpital Pitié Salpêtrière. Ils ont donc tous eu

recours à la même prise en charge, qui a pu contribuer, au moins en partie, à l'homogénéisation des comportements alimentaires entre les cas et les témoins, mais a permis d'écartier les biais de confusion qui auraient été associés à une prise en charge différente. De plus, le tirage au sort des témoins, avec un appariement sur l'âge, le sexe et l'IMC permet d'avoir deux groupes homogènes qui nous ont affranchis de certains biais de confusion, comme par exemple, la sévérité des phénotypes suivant l'âge et le sexe.

La phase de développement de l'obésité

La phase statique et dynamique de prise de poids doit être prise en compte. L'obésité se développe en plusieurs phases : dynamique et statique (Basdevant A. & Clement K., 2011) qui peuvent être associées à différents comportements alimentaires. L'hyperphagie ou les troubles du comportement alimentaire sont certainement plus apparents pendant la phase dynamique. Ceci expliquerait pourquoi la majorité des résultats significatifs sont observés dans des populations d'enfants (Farooqi et al., 2003) alors que des résultats divergents sont observés chez les adultes (Qi et al., 2008). En effet, les enfants sont probablement dans une phase dynamique de prise de poids, où ils développent leur masse corporelle, alors que chez les adultes, les phases statique et dynamique ne sont ni évaluées, ni prises en compte dans l'interprétation des résultats. Cette hypothèse est soutenue par la description de 4 adultes obèses porteurs d'une mutation *MC4R* qui présentaient d'intenses sensations de faim pendant leur enfance et qui se sont atténuées à l'adolescence (Farooqi et al., 2000). Il est aussi possible que les effets des mutations *MC4R* soient plus saillants pendant des périodes de la vie bien spécifiques, comme par exemple, pendant le développement somatique (Lubrano-Bertheliet et al., 2006). Cependant, toutes les études publiées actuellement sont transversales et ne permettent pas d'évaluer avec exactitude l'évolution temporelle des effets observés.

Dans notre étude cas-témoins, l'ensemble des adultes inclus était en phase statique de prise de poids. Leur obésité était installée depuis de nombreuses années, et, dans la majorité des cas, depuis l'adolescence. Nous pouvons relever que les porteurs d'une mutation *MC4R* présentaient des poids à 20 ans supérieurs de 10kg à ceux des témoins, ce qui suggère l'existence d'une obésité précoce, bien que ces différences n'aient pas été significatives par comparaison avec leurs témoins. L'enfance, phase dynamique de développement de l'obésité chez ces patients, serait plus pertinente pour déceler les comportements alimentaires associés aux mutations *MC4R* et impliqués dans la prise de poids.

Les futures études devront principalement s'intéresser aux enfants. Chez eux, les comportements associés à des excès alimentaires sont certainement encore présents et sont moins influencés par des facteurs extérieurs. Pour les adultes, les prochaines études devraient

évaluer l'histoire pondérale des sujets, et ce depuis l'enfance, ainsi que catégoriser les sujets en fonction de leur phase statique ou dynamique d'obésité, sachant que la mise en évidence des comportements alimentaires obésogènes serait plus pertinente pendant la période de constitution de l'obésité.

L'effet de l'environnement

Les mutations *MC4R* ont une pénétrance incomplète et l'intensité des phénotypes associés peut être modulée par des caractéristiques individuelles ou environnementales. Comme l'a montré Bellisle et al. pour les scores de restriction, les comportements alimentaires peuvent varier en fonction de l'interaction complexe de l'histoire pondérale personnelle, l'état d'adiposité et la période de réalisation de l'étude (Bellisle et al., 2004). Ils sont donc fortement influencés par des facteurs extérieurs.

Dans notre étude cas-témoins, les porteurs d'une mutation *MC4R* présentaient d'une part une consommation en lipides plus faible, en glucides plus élevée et leur apport énergétique tendait à être plus faible. D'autre part, ils avaient tendance à être moins nombreux à présenter de l'hyperphagie, du BED et des scores d'alimentation incontrôlés élevés. Bien que ces derniers résultats ne soient pas significatifs et doivent être confirmés par d'autres études, ces tendances pourraient être la conséquence des stratégies diététiques appliquées sur le long terme. En effet, l'apparition d'une obésité précoce, tel que c'est le cas pour les porteurs d'une mutation *MC4R*, peut induire des stratégies pour contrer l'effet obésogène du gène muté. Ces stratégies qui débutent très tôt, entraînent des modifications comportementales (Ford AL et al., 2009). Lors de l'apparition d'une obésité plus tardive, comme supposé pour les témoins, les stratégies de traitement n'ont peut-être pas été développées suffisamment tôt pour induire des changements, ce qui expliquerait les tendances de comportements alimentaires à risque encore existantes chez ces patients.

La puissance statistique

Pour finir, il est important de souligner que la petite taille de l'échantillon n'est peut-être pas suffisante pour mettre en évidence une différence qui serait modeste. La plupart des études s'appuie sur des petits échantillons de porteurs de mutation *MC4R*, avec parfois moins de 30 cas (Farooqi et al., 2003) et souvent moins de 20 (Branson et al., 2003; Farooqi et al., 2000; Hebebrand et al., 2004; Herpertz S et al., 2003; Lubrano-Bertheliet et al., 2006; Potoczna et al., 2004; Stutzmann et al., 2008; Vaisse et al., 2000), ce qui limite la puissance statistique.

Dans notre étude cas-témoins, la méthodologie de sélection des participants a pris en compte les facteurs de confusion potentiels connus des mutations *MC4R*. Ainsi, nous avons strictement sélectionné les mutations fonctionnelles et nous ne nous sommes intéressés qu'aux individus hétérozygotes, les plus nombreux, afin d'avoir un groupe homogène avec une expression phénotypique similaire. De plus, pour augmenter la puissance statistique, chaque cas a été apparié à deux témoins. L'appariement sur l'âge, le sexe et l'IMC, n'a pas permis d'inclure des témoins supplémentaires pour chacun des cas. Cette sélection a abouti à une taille d'échantillon limitée, mais avec 19 cas et 38 témoins notre étude reste la seule étude cas-témoins avec un échantillon de sujets porteurs d'une mutation *MC4R* fonctionnelle aussi important. Cependant, la puissance statistique reste certainement trop faible pour mettre en évidence certaines différences et, en particulier, pour la présence de BED, la présence d'hyperphagie, les scores d'alimentation incontrôlée et l'apport énergétique total pour lesquels les moyennes entre cas et témoins sont assez éloignées. La faible puissance statistique est une limitation récurrente dans les études sur les maladies rares, quel que soit la méthodologie appliquée, étant donné la faible fréquence de ces mutations et l'importante variabilité des comportements alimentaires. L'amélioration de la puissance statistique est un défi pour les futures études car les progrès sont difficiles dans le domaine des maladies rares.

Les conclusions et perspectives

Chez des patients adultes obèses de poids stables, les mutations *MC4R* fonctionnelles hétérozygotes n'augmentent pas le risque de BED. Ces mutations n'ont pas non plus d'effet sur la restriction cognitive, l'émotionnalité alimentaire, l'alimentation incontrôlée, l'hyperphagie ou le risque de « night eating syndrome ». Cependant, les porteurs d'une mutation *MC4R* fonctionnelle consomment, en proportion de l'énergie totale, plus de glucides et moins de lipides, et particulièrement des acides gras saturés comparés aux témoins. Le niveau d'activité physique et la sédentarité ne sont pas affectés par les mutations *MC4R* fonctionnelles. La pénétrance complète et l'expression variable des mutations *MC4R* suggèrent une forte influence de l'environnement sur le phénotype, ce qui pourrait expliquer en partie nos résultats, notamment avec l'influence des stratégies comportementales probablement appliquées sur le long terme chez les cas. Aussi, nous ne pouvons pas négliger l'effet d'autres mutations, polymorphismes ou de modifications épigénétiques éventuelles. D'autres études devraient être réalisées pour soutenir nos résultats et confirmer certaines tendances dans les phénotypes. Les futures études sur l'effet des mutations *MC4R* devraient préférentiellement être conduites chez des enfants en phase dynamique de développement de l'obésité et avant toute influence de l'environnement sur le comportement. Les méthodes de mesure devront

inclure un maximum d'outils validés et, si possible, des mesures directes en laboratoire et en situation de vie. La méthodologie devra prendre en compte les caractéristiques des mutations et de la population. La prise en compte de la phase de développement de l'obésité est primordiale afin d'obtenir des informations pertinentes. Aux vues de nos résultats, une fois développée, l'obésité des sujets avec une mutation *MC4R* ne semble pas exiger une prise en charge particulière. Le recours à la chirurgie bariatrique de ces patients comme solution de perte de poids est abordée à la suite.

2. EFFET DES MUTATIONS *MC4R* SUR LA PERTE DE POIDS APRES CHIRURGIE BARIATRIQUE

Les précédentes études sur des modèles animaux et sur l'homme ont souligné l'importance cruciale de la voie des mélanocortines dans le contrôle de l'homéostasie énergétique, en particulier dans le rôle central du récepteur aux mélanocortines de type 4 (Ellacott & Cone, 2004). Sur la base de ces résultats, on aurait pu s'attendre à un impact différent sur la perte de poids après une chirurgie bariatrique entre les patients porteurs d'une mutation *MC4R* fonctionnelle, d'un polymorphisme *MC4R* (Val103Ile ou Ile251Leu), du polymorphisme A-178C et du variant rs17782313 et leurs témoins sans mutation. Cependant, dans cette étude cas-témoins, nous suggérons que quel que soit la nature et les conséquences des variants génétiques en amont et sur le gène *MC4R*, ils n'influencent ni la perte de poids, ni la composition corporelle après un AGA ou un BPG.

Nos observations confirment les résultats d'études récentes concernant les mutations *MC4R* fonctionnelles (Aslan I.R. et al., 2011; Censani et al., 2013; Hatoum et al., 2012; Sarzynski et al., 2011). Une seule étude a utilisé une méthodologie de type cas-témoins avec un tirage au sort et un appariement des témoins. Cependant l'échantillon étudié était de petite taille avec seulement 4 cas et 8 témoins (Aslan I.R. et al., 2011). Notre étude est ainsi l'étude cas-témoins avec l'échantillon de porteurs de mutation *MC4R* fonctionnelle le plus important avec 9 cas et 18 témoins appariés.

Au sujet des polymorphismes Val103Ile et Ile251Leu, nos résultats soutiennent ceux de Hatoum et al. sur l'absence d'effet de ces polymorphismes sur la perte de poids. Par contre, ils sont contradictoires avec ceux de Mirshahi et al. qui rapportent une perte de poids plus importante chez les porteurs du polymorphisme Ile251Leu, 13 mois après la chirurgie (Hatoum et al., 2012; Mirshahi et al., 2011). De plus, la perte de poids est maintenue jusqu'à 13 mois alors que les

témoins sans mutation ont atteint une perte de poids maximum à 10 mois après la chirurgie. De tels résultats n'ont pas été retrouvés chez les porteurs du polymorphisme Val103Ile. Dans cette étude, les effectifs étaient plus élevés mais ils n'ont pas utilisé de méthodologie cas-témoins. Pour le polymorphisme A-178c et le variant rs17782313, il est difficile de se fonder sur les résultats de la littérature qui ont adopté des méthodologies variées et imprécises. Ainsi, les résultats divergents ou l'absence de résultats consistants ne permettent pas de conclure sur l'effet de ces polymorphismes.

Les forces de notre étude sur la perte de poids, telles que la prise en compte de la fonctionnalité et de la location des mutations et l'utilisation d'une méthodologie cas-témoins avec tirage au sort des témoins, sont similaires à celles de notre précédente étude sur le comportement alimentaire. Il en est de même pour les effectifs faibles dus à la rareté des individus porteurs d'une mutation *MC4R* qui ne permettent pas d'avoir une bonne puissance statistique. Cependant, le nombre de porteurs de mutation *MC4R* reste élevé comparé aux études précédentes. Concernant la chirurgie bariatrique, notre étude a tenu compte des types de chirurgie qui font partie des critères d'appariement lors du tirage au sort des témoins. Les résultats obtenus avec une telle méthodologie suggèrent que l'impact de la chirurgie bariatrique, sur l'évolution du poids et sur la composition corporelle, n'est pas affecté par la présence de mutation fonctionnelle ou de polymorphismes *MC4R* quel que soit leur position (en amont ou sur le gène) et leur association avec l'obésité (positive ou négative). Cependant, le suivi des patients n'a été réalisé que sur 1 an et l'évolution pondérale pourrait être différente par la suite. Les changements physiques et physiologiques la première année suivant la chirurgie bariatrique sont tels qu'ils pourraient masquer l'effet plus modeste d'une mutation *MC4R*. Il serait donc intéressant de prolonger cette étude à 2-3 ans après la chirurgie.

II. Les autres thérapies et leurs perspectives

En général une perte de poids à court terme est relativement facile à atteindre mais la prise en charge du poids à long terme est souvent associée à une succession de tentatives de pertes de poids et de reprises.

1. LES INTERVENTIONS SUR LE MODE DE VIE

Deux études se sont intéressées à l'impact des mutations *MC4R* sur les bénéfices de mesures thérapeutiques curatives chez des enfants. Une première étude a montré que 4 enfants porteurs d'une mutation *MC4R* ont eu une perte de poids comparable à celle de 85 enfants sans mutation suite à un programme de perte de poids de 6 semaines (activité physique intensive, restriction diététique, éducation par médecin, un diététicien et un psychologue) (Hainerova et al., 2007). Une seconde étude cas-témoins a comparé 9 enfants en surpoids porteurs d'une mutation *MC4R* fonctionnelle à 46 témoins sans mutation appariés sur l'âge et le sexe. Après un an d'une intervention fondée sur l'activité physique, une thérapie comportementale et l'éducation à la nutrition, les enfants porteurs d'une mutation *MC4R* et leurs témoins ont réduit leur surpoids de façon similaire. Par contre, après l'arrêt de l'intervention, la perte de poids n'a pas été maintenue pour les porteurs d'une mutation *MC4R* alors qu'elle l'a été pour les témoins (Reinehr et al., 2008). Ces deux études suggèrent que la perte de poids est possible pour les porteurs d'une mutation *MC4R* et que les interventions intégrant des mesures diététiques, d'activités physiques et comportementales encadrées sont efficaces. Cependant, le maintien de la perte de poids hors du cadre de ces interventions est plus difficile pour les porteurs d'une mutation *MC4R*. Des programmes de réduction de poids incluant une restriction diététique et une activité physique intense appliquées sur le long terme pourraient être envisagés pour les enfants porteurs d'une mutation *MC4R* et atteints d'obésité précoce. Ceci se fonde sur des résultats à court termes et d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité d'interventions à long terme capables d'influencer la comorbidité liée à l'obésité.

L'adaptation de ces programmes aux conséquences réelles des mutations *MC4R* sur le statut pondéral pourrait permettre de meilleurs résultats et l'établissement de recommandations plus spécifiques pour les porteurs d'une mutation. Cette amélioration passe par la quantification de

l'effet de chaque composante interventionnelle, comme la restriction diététique ou l'activité physique, sur la perte de poids de ces individus.

2. LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

L'efficacité des thérapies classiques ou chirurgicales chez les porteurs d'une mutation *MC4R* pourrait être améliorée par des traitements pharmacologiques, mais ils sont actuellement limités.

L'efficacité des traitements pharmacologiques classiques

Certains traitements pharmacologiques ont été testés chez des individus porteurs de mutation *MC4R*. La Sibutramine a montré son efficacité sur la perte de poids chez deux enfants porteurs d'une mutation *MC4R* et des enfants atteints d'obésité syndromique, avec une perte de poids plus faible chez les enfants atteints d'obésité hypothalamique (Danielsson, Janson, Norgren, & Marcus, 2007). D'autre part, une étude de cas a rapporté un effet positif de la Sibutramine sur la diminution de la prise de poids chez un enfant en phase dynamique de développement de l'obésité et homozygote pour une mutation *MC4R* (Hainerova, Zamrazilova, Sedlackova, & Hainer, 2011). D'autres séries de cas ont été rapportées chez des enfants atteints d'une obésité précoce associée à des symptômes sévères de trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité. Chez un enfant et un adolescent porteurs d'une mutation *MC4R* fonctionnelle, les traitements au Méthylphenidate (Albayrak et al., 2011) et à l'Atomoxetine (Pott, Albayrak, Hinney, Hebebrand, & Pauli-Pott, 2013) respectivement, ont été efficaces sur la perte de poids. Cependant, ces études ne sont que des séries de cas et actuellement il n'y a pas de traitements cliniques efficaces spécifiques aux porteurs de mutation *MC4R*, bien que plusieurs molécules et peptides agonistes soient en développement.

Les traitements pharmacologiques spécifiques du récepteur *MC4R*

La plupart des molécules (Melanotan II, Tetrapéptides, MK-0489, Urea based Pipzarine, Ro27-3225, Cyclophanes, ACTH-derivates, Compound 1, Pyrrolidine diastereoisomer, BIMs et des analogues β -MSH) sont en phase préclinique. Les études sur des modèles animaux ont montré que ces agonistes *MC4R* modifiés pharmacologiquement étaient capables de réduire la prise alimentaire, de réduire le statut pondéral et parfois même d'augmenter la dépense énergétique. La plupart des études s'est intéressée aux effets aigus (1h-24h) et quelques-unes aux effets d'une administration chronique (jours-2 semaines). La majorité des études chez

l'animal a utilisé une administration par voie périphérique et une minorité par voie intracérébro-ventriculaire (Fani, Bak, Delhanty, van Rossum, & van den Akker, 2013).

Le principal problème des agonistes MC₄R concerne les effets secondaires indésirables qu'ils engendrent. Par exemple, le Melanotan II réduit la prise alimentaire et le statut pondéral chez le modèle murin, mais en contrepartie active l'érection pénienne et induit des aversions gustatives, ce qui limite son utilisation (Conde-Frieboes et al., 2011; Wessells et al., 2003). Un autre effet indésirable important du traitement aigu par un agoniste MC₄R est l'augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle (Kievit et al., 2013). A cela s'ajoute le problème de leur faible biodisponibilité inhérente aux agonistes MC₄R. Ils ne peuvent pas être administrés par voie orale bien que ce mode soit le plus adapté pour les maladies chroniques qui nécessitent un traitement à long terme. Des solutions émergent pour obtenir des peptides bioactifs qui peuvent traverser la barrière intestinale et ainsi améliorer la biodisponibilité par voie orale (Hess et al., 2008). Cependant, ces études moléculaires sont encore loin d'être intégrées cliniquement. Seule l'étude sur différents amides Spiroindane testés sur le modèle murin a montré de bons résultats en termes d'efficacité et de biodisponibilité pour le composé MK-0489 (He et al., 2010). Un seul agoniste MC₄R a déjà été testé chez l'homme par Krishna et al. mais les effets du MK-0493 sur la prise alimentaire et la perte de poids ne sont pas positifs comme l'avaient présagé les études précliniques sur le modèle murin (Krishna et al., 2009). Très récemment, d'autres composés étudiés uniquement *in vitro* ou sur le modèle animal ont montré des caractéristiques intéressantes très prometteuses.

Des molécules prometteuses

Deux composés ont été étudiés *in vitro*. René et al. ont rapporté des résultats positifs pour l'utilisation de capuchons qui permettent de restaurer l'expression du récepteur à la membrane de la cellule (Rene et al., 2010). Roubert et al. ont montré de bons résultats pour les agonistes IRC-022493 et IRC-022511 étudiés *in vitro*. Ils augmentent le potentiel du récepteur MC₄ à la fois sur des récepteurs humains mutés mais aussi sur des récepteurs de type sauvage (Roubert et al., 2010). L'ensemble de ces composés doit maintenant être testé *in vivo*.

Deux autres types de composés ont été étudiés *in vivo*. Raun et al. ont rapporté une réduction dose dépendante de la prise alimentaire et du statut pondéral chez le rat et le porc après un traitement chronique (3-8 semaines) par un analogue de l' α -MSH (MC₄-NN₁). Ces données ne sont pas publiées mais ont été rapportées dans une revue (Fani et al., 2013). Une autre étude réalisée par Kievit et al. rapporte une réduction temporaire de la prise alimentaire et une perte de poids persistante après 8 semaines lors d'un traitement par l'agoniste MC₄R RM-493 chez

des primates non humains. Les résultats de cette étude ont été obtenus sur la plus longue période de traitement (Kievit et al., 2013). Actuellement en phase II d'essai clinique, il représente un traitement potentiel très prometteur pour l'obésité mais aussi pour le diabète, avec une réduction de la masse grasse, de la résistance à l'insuline et une amélioration des fonctions cardiovasculaires (<http://www.rhythmtx.com/PROGRAMS/RM493.html>).

Pour conclure, les recherches sur les altérations de fonction du récepteur MC₄ s'accumulent et donnent un aperçu sur les mécanismes qui pourraient être utilisés comme nouvelles cibles pour les thérapies à venir. Les études sont presque toutes en phase préclinique mais actuellement il n'existe pas de molécules efficaces pour le traitement des patients déficients en MC₄R. Cependant, certains agonistes MC₄R entrent dans les phases cliniques I et II, ce qui laisse présager l'apparition très prochaine de traitements pour les patients porteurs d'une mutation *MC₄R*, mais aussi pour les patients sans mutation atteints d'une forme d'obésité polygénique.

III. Conclusion générale

Concernant le traitement de l'obésité, les interventions classiques de modification du mode de vie, comme première approche, pourraient être plus efficaces en étant adaptées à chacun des « phénotypes obèses » existants. Au mieux, ces interventions devraient être individuellement ajustées et prendre systématiquement en compte les facteurs tels que le sexe, le degré d'obésité, la phase de développement de l'obésité, les risques sur la santé, les caractéristiques métaboliques et psychologiques et les résultats des précédentes tentatives de perte de poids. Les travaux effectués au cours de cette thèse apportent des éléments supplémentaires pour la prise en charge des patients atteints de la forme d'obésité monogénique la plus fréquente. En effet, les porteurs de mutation *MC4R* en phase statique de développement de l'obésité ne présentent pas de phénotype caractéristique, bien qu'en phase dynamique de prise de poids, les comportements alimentaires des patients semblent être caractérisés par une hyperphagie plus fréquente chez les enfants, qui n'est pas retrouvée chez l'adulte.

Lorsque l'obésité est en phase statique, il n'existe actuellement pas de preuve tangible que le comportement alimentaire des patients porteurs d'une mutation *MC4R* fonctionnelle est différent des non porteurs. L'effet de l'âge, de l'environnement et du dosage génique pour les hétérozygotes contribue à l'atténuation d'un phénotype caractéristique. Ainsi, leur prise en charge ne nécessite pas d'adaptation particulière. Il en est de même pour le recours à la chirurgie bariatrique dont la décision ne doit pas être influencée par la présence de mutations *MC4R*. Par contre, des études sont nécessaires pour évaluer l'effet des mutations *MC4R* sur la perte de poids à long terme. Chez l'adulte, il est possible de supposer que s'il existe une différence sur la perte de poids cela ne vient pas du comportement alimentaire mais certainement des dépenses énergétiques. Des études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse et déterminer plus précisément les mécanismes en cause. Pour les adultes chez qui l'obésité est installée, les perspectives d'amélioration de leur prise en charge résident principalement dans l'adaptation des interventions sur leur mode de vie ou leur environnement en favorisant le long terme et dans le développement de médicaments capables de rétablir les altérations fonctionnelles causées par les mutations.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Adams, K. F., Schatzkin, A., Harris, T. B., Kipnis, V., Mouw, T., Ballard-Barbash, R. et al. (2006). Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *New England Journal of Medicine*, 355, 763-778.

Albayrak, O., Albrecht, B., Scherag, S., Barth, N., Hinney, A., & Hebebrand, J. (2011). Successful methylphenidate treatment of early onset extreme obesity in a child with a melanocortin-4 receptor gene mutation and attention deficit/hyperactivity disorder. *European Journal of Pharmacology*, 660, 165-170.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4 ed.) (vols. text revision).

Anderson, B., Switzer, N., Almamar, A., Shi, X., Birch, D., & Karmali, S. (2013). The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on plasma ghrelin levels: a systematic review. *Obesity Surgery*, 1-5.

Angle S, Engblom, J., Eriksson, T., Kautiainen S, Saha MT, Lindfors, P. et al. (2009). Three factor eating questionnaire-R18 as a measure of cognitive restraint, uncontrolled eating and emotional eating in a sample of young Finnish females. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 6.

ANSES (2010). *Evaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement*.

Apovian, C. M., Aronne, L., Rubino, D., Still, C., Wyatt, H., Burns, C. et al. (2013). A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity*, 21, 935-943.

Aron-Wisnewsky, J., Dore, J., & Clement, K. (2012). The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nature Review of Gastroenterology Hepatology*, 9, 590-598.

Aslan I.R., Campos GM, Calton MA, Evans DS, Merriman RB, & Vaisse, C. (2011). Weight loss after Roux-en-Y gastric bypass in obese patients heterozygous for MC4R mutations. *Obesity Surgery*, 21, 930-934.

Aslan, I. R., Ranadive, S. A., Ersoy, B. A., Rogers, S. J., Lustig, R. H., & Vaisse, C. (2010). Bariatric surgery in a patient with complete MC4R deficiency. *International Journal of Obesity*, 35, 457-461.

Aslan, I. R., Ranadive, S. A., Valle, I., Kollipara, S., Noble, J. A., & Vaisse, C. (2013). The melanocortin system and insulin resistance in humans: insights from a patient with complete POMC deficiency and type 1 diabetes mellitus. *International Journal of Obesity*.

ATIH (2013). *Rapport au ministre chargé de la sécurité sociale et au parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'assurance maladie*.

Balthasar, N., Dalgaard, L. T., Lee, C. E., Yu, J., Funahashi, H., Williams, T. et al. (2005). Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell*, 123, 493-505.

Basdevant A. & Clement K. (2011). Histoire naturelle et origines des obesités. In Médecine sciences publications (Ed.), *Traité médecine et chirurgie de l'obésité* (pp. 10-20). Lavoisier.

Batterham, R. L., Heffron, H., Kapoor, S., Chivers, J. E., Chandarana, K., Herzog, H. et al. (2006). Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metabolism*, 4, 223-233.

Bauer, F., Elbers, C. C., Adan, R. A., Loos, R. J., Onland-Moret, N. C., Grobbee, D. E. et al. (2009). Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90, 951-959.

Bazhan, N. & Zelena, D. (2013). Food-intake regulation during stress by the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Brain Research Bulletin*, 95, 46-53.

Bellisle, F., Clement, K., Le Barzic, M., Le Gall, A., Guy-Grand, B., & Basdevant, A. (2004). The Eating Inventory and body adiposity from leanness to massive obesity: a study of 2509 adults. *obesity research*, 12, 2023-2030.

Bellisle, F. (2008). Assessing various aspects of the motivation to eat that can affect food intake and body weight control. *L'Encéphale*, 35, 182-185.

Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, & Willich SN (2008). Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*, 8.

Björklund, P., Laurenius, A., Een, E., Olbers, T., Lönroth, H., & Fändriks, L. (2010). Is the roux limb a determinant for meal size after gastric bypass surgery? *Obesity Surgery*, 20, 1408-1414.

Bleich SN, Segal J, Wu Y, Wilson R, & Wang Y (2013). Systematic review of community-based childhood obesity prevention studies. *Pediatrics*.

Blevins, J. E., Morton, G. J., Williams, D. L., Caldwell, D. W., Bastian, L. S., Wisse, B. E. et al. (2009). Forebrain melanocortin signaling enhances the hindbrain satiety response to CCK-8. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296, R476-R484.

Blundell, J., De Graaf, C., Hulshof, T., Jebb, S., Livingstone, B., Lluch, A. et al. (2010). Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obesity Reviews*, 11, 251-270.

Bockaert, J. & Philippe Pin, J. (1999). Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *The EMBO Journal*, 18, 1723-1729.

Boghossian, S., Park, M., & York, D. A. (2010). Melanocortin activity in the amygdala controls appetite for dietary fat. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298, R385-R393.

Bonaglia, M. C., Ciccone, R., Gimelli, G., Gimelli, S., Marelli, S., Verheij, J. et al. (2008). Detailed phenotype-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype. *European Journal of Human Genetics*, 16, 1443-1449.

Bose, M., Machineni, S., Olivan, B., Teixeira, J., McGinty, J. J., Bawa, B. et al. (2010). Superior appetite hormone profile after equivalent weight loss by gastric bypass compared to gastric banding. *Obesity (Silver.Spring)*, 18, 1085-1091.

Bose, M., Olivan, B., & Laferrere, B. (2009). Stress and obesity: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in metabolic disease. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*, 16, 340-346.

Branson, R., Potoczna, N., Kral, J. G., Lentz, K. U., Hoehe, M. R., & Horber, F. F. (2003). Binge eating as a major phenotype of melanocortin-4 receptor gene mutations. *New England Journal of Medicine*, 348, 1096-1103.

Brisbois, T. D., Farmer, A. P., & McCargar, L. J. (2012). Early markers of adult obesity: a review. *Obesity Reviews*, 13, 347-367.

Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., Jensen, M. D., Pories, W., Fahrenbach, K. et al. (2004). Bariatric Surgery. *The Journal of the American Medical Association*, 292, 1724-1737.

Buchwald, H., Estok, R., Fahrbach, K., Banel, D., Jensen, M. D., Pories, W. J. et al. (2009). Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, 122, 248-256.

Buchwald, H., Estok, R., Fahrbach, K., Banel, D., & Sledge, I. (2007). Trends in mortality in bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 142, 621-635.

Buchwald, H. & Oien, D. (2009). Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide 2008. *Obesity Surgery*, 19, 1605-1611.

Bueter, M., Miras, A. D., Chichger, H., Fenske, W., Ghatei, M. A., Bloom, S. R. et al. (2011). Alterations of sucrose preference after Roux-en-Y gastric bypass. *Physiology & Behavior*, 104, 709-721.

Bulik, C. M., Sullivan, P. F., & Kendler, K. S. (2003). Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. *International Journal of Eating Disorders*, 33, 293-298.

Butler AA, Marks DL, Fan, W., Kuhn CM, Bartolome, M., & Cone, R. D. (2001). Melanocortin-4 receptor is required for acute homeostatic responses to increased dietary fat. *Nature Neuroscience*, 4, 605-611.

Butler, A. A. (2006). The melanocortin system and energy balance. *Peptides*, 27, 281-290.

Buttenheim, A. M., Wong, R., Goldman, N., & Pebley, A. R. (2009). Does social status predict adult smoking and obesity? Results from the 2000 Mexican National Health Survey. *Global Public Health*, 5, 413-426.

Cassidy, S. B. & Driscoll, D. J. (2009). Prader-Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 17, 3-13.

Catenacci, V. A. & Wyatt, H. R. (2007). The role of physical activity in producing and maintaining weight loss. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, 3, 518-529.

Censani, M., Conroy, R., Deng, L., Oberfield, S. E., McMahon, D. J., Zitsman, J. L. et al. (2013). Weight loss after bariatric surgery in morbidly obese adolescents with MC4R mutations. *Obesity (Silver.Spring)*.

Chen, H. Y., Trumbauer, M. E., Chen, A. S., Weingarh, D. T., Adams, J. R., Frazier, E. G. et al. (2004). Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology*, 145, 2607-2612.

Chevallier, J. M., Paita, M., Rodde-Dunet, M. H., Marty, M., Nogues, F., Slim, K. et al. (2007). Predictive factors of outcome after gastric banding: a nationwide survey on the role of center activity and patients' behavior. *Annals of Surgery*, 246, 1034-1039.

Choquette, A. C., Lemieux, S., Tremblay, A., Chagnon, Y. C., Bouchard, C., Vohl, M. C. et al. (2008). Evidence of a quantitative trait locus for energy and macronutrient intakes on chromosome 3q27.3: the Quebec Family Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88, 1142-1148.

Clement, K., Dubern, B., Mencarelli, M., Czernichow, P., Ito, S., Wakamatsu, K. et al. (2008). Unexpected endocrine features and normal pigmentation in a young adult patient carrying a novel homozygous mutation in the POMC gene. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 93, 4955-4962.

Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D. et al. (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392, 398-401.

Conde-Frieboes, K., Ankersen, M., Breinholt, J., Hansen, B. S., Raun, K., Thogersen, H. et al. (2011). Serendipitous discovery of a new class of agonists for the melanocortin 1 and 4 receptors and a new class of cyclophanes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, 1459-1463.

Cone, R. D. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience*, 8, 571-578.

Cummings, D. E. & Overduin, J. (2007). Gastrointestinal regulation of food intake. *The Journal of Clinical Investigation*, 117, 13-23.

Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E., & Weigle, D. S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50, 1714-1719.

Czernichow, S., Bertrais, S., Oppert, J. M., Galan, P., Blacher, J., Ducimetiere, P. et al. (2005). Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX study). *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 29, 826-832.

Czernichow, S., Kengne, A. P., Stamatakis, E., Hamer, M., & Batty, G. D. (2011). Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk? Evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obesity Reviews*, 12, 680-687.

Czernichow, S., Mennen, L., Bertrais, S., Preziosi, P., Hercberg, S., & Oppert, J. M. (2002). Relationships between changes in weight and changes in cardiovascular risk factors in middle-aged French subjects: effect of dieting. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 26, 1138-1143.

Danielsen KK, Svendsen, M., Maehlum S, & Sundgot-Borgen, J. (2013). Changes in body composition, cardiovascular disease risk factors, and eating behavior after an intensive lifestyle intervention with high volume of physical activity in severely obese subjects: a prospective clinical controlled trial. *Journal of Obesity*.

Danielsson, P., Janson, A., Norgren, S., & Marcus, C. (2007). Impact sibutramine therapy in children with hypothalamic obesity or obesity with aggravating syndromes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, 4101-4106.

Dansinger ML, G. J. (2005). Comparison of the atkins, ornish, weight watchers, and zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: A randomized trial. *The Journal of the American Medical Association*, 293, 43-53.

Dar, M. S., Chapman, W. H., Pender, J. R., Drake, A. J., O'Brien, K., Tanenberg, R. J. et al. (2012). GLP-1 response to a mixed meal: what happens 10 years after roux-en-Y gastric bypass (RYGB)? *Obesity Surgery*, 22, 1077-1083.

De Castro, J. M. (2006). Varying levels of food energy self-reporting are associated with between-group, but not within-subject, differences in food Intake. *The Journal of Nutrition*, 136, 1382-1388.

De Castro, J. M. & Lilenfeld, L. R. R. (2005). Influence of heredity on dietary restraint, disinhibition, and perceived hunger in humans. *Nutrition*, 21, 446-455.

De Graaf, C., Cardello, A. V., Matthew Kramer, F., Leshner, L. L., Meiselman, H. L., & Schutz, H. G. (2005). A comparison between liking ratings obtained under laboratory and field conditions: the role of choice. *Appetite*, 44, 15-22.

De-Silva, A., Salem, V., Long, C.-J., Makwana, A., Newbould, R.-D., Rabiner, E.-A. et al. (2011). The gut hormones PYY₃₋₃₆ and GLP-17-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell Metabolism*, 14, 700-706.

Delrue, M. A. & Michaud, J. L. (2004). Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clinical Genetics*, 66, 83-93.

Dempfle, A., Hinney, A., Heinzl-Gutenbrunner, M., Raab, M., Geller, F., Gudermann, T. et al. (2004). Large quantitative effect of melanocortin-4 receptor gene mutations on body mass index. *Journal of Medical Genetics*, 41, 795-800.

Despres, J. P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E. et al. (2008). Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28, 1039-1049.

Dirksen, C., Damgaard, M., Bojsen-Moller, K. N., Jorgensen, N. B., Kielgast, U., Jacobsen, S. H. et al. (2013). Fast pouch emptying, delayed small intestinal transit, and exaggerated gut hormone responses after Roux-en-Y gastric bypass. *Neurogastroenterology & Motility*, 25, 346-e255.

Dixon, A. F. R., Dixon, J. B., & O'Brien, P. E. (2005). Laparoscopic adjustable gastric banding induces prolonged satiety: A randomized blind crossover study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 813-819.

Dubern, B., Bisbis, S., Talbaoui, H., Le Beyec, J., Tounian, P., Lacorte, J. M. et al. (2007). Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *The Journal of Pediatrics*, 150, 613-617.

Dubern, B. & Clement, K. (2012). Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie*, 94, 2111-2115.

Dubern, B., Lubrano-Berthelie, C., Mencarelli, M., Ersoy, B., Frelut, M. L., Bougle, D. et al. (2008). Mutational analysis of the pro-opiomelanocortin gene in french obese children led

to the identification of a novel deleterious heterozygous mutation located in the alpha-melanocyte stimulating hormone domain. *Pediatric Research*, 63, 211-216.

Dubern, B., Tounian, P., & Clement, K. (2010). Obesity. In Roy E. Weiss, R. Samuel, & MD (Eds.), *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders* (pp. 27-324). San Diego: Academic Press.

Ellacott, K. L. J. & Cone, R. D. (2004). The central melanocortin system and the integration of short- and long-term regulators of energy homeostasis. *Recent Progress in Hormone Research*, 59, 395-408.

Eschewege E, Charles, M. A., & Basdevant A. (2012). *Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité* Enquête INSERM / KANTAR HEALTH / ROCHE.

Evans, D. M., Gillespie, N. A., & Martin, N. G. (2002). Biometrical genetics. *Biological Psychology*, 61, 33-51.

Evans, R. K., Bond, D. S., Wolfe, L. G., Meador, J. G., Herrick, J. E., Kellum, J. M. et al. (2007). Participation in 150 min/wk of moderate or higher intensity physical activity yields greater weight loss after gastric bypass surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 3, 526-530.

Expertise collective INSERM (2008). *Activité Physique contexte et effets sur la santé* INSERM.

Fan, W., Ellacott, K. L. J., Halatchev, I. G., Takahashi, K., Yu, P., & Cone, R. D. (2004). Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system. *Nature Neuroscience*, 7, 335-336.

Fani, L., Bak, S., Delhanty, P., van Rossum, E. F. C., & van den Akker, E. L. T. (2013). The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. *International Journal of Obesity*.

Farooqi, I. S., Keogh, J. M., Yeo, G. S. H., Lank, E. J., Cheetham, T., & O'Rahilly, S. (2003). Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin-4 receptor gene. *New England Journal of Medicine*, 348, 1085-1095.

Farooqi, I. S., Drop, S., Clements, A., Keogh, J. M., Biernacka, J., Lowenbein, S. et al. (2006). Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans. *Diabetes*, 55, 2549-2553.

Farooqi, I. S., Matarese, G., Lord, G. M., Keogh, J. M., Lawrence, E., Agwu, C. et al. (2002). Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *The Journal of Clinical Investigation*, 110, 1093-1103.

Farooqi, I. S., Yeo, G. S., Keogh, J. M., Aminian, S., Jebb, S. A., Butler, G. et al. (2000). Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *The Journal of Clinical Investigation*, 106, 271-279.

Farooqi, I. S., Volders, K., Stanhope, R., Heuschkel, R., White, A., Lank, E. et al. (2007a). Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, 3369-3373.

Farooqi, I. S., Wangensteen, T., Collins, S., Kimber, W., Matarese, G., Keogh, J. M. et al. (2007b). Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *New England Journal of Medicine*, 356, 237-247.

Figlewicz, D. P. & Benoit, S. C. (2009). Insulin, leptin, and food reward: update 2008. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296, R9-R19.

Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L., & Curtin, L. R. (2010). Prevalence and trends in obesity among us adults, 1999-2008. *The Journal of the American Medical Association*, 303, 235-241.

Fontaine, K. R. & Barofsky, I. (2001). Obesity and health-related quality of life. *Obesity Reviews*, 2, 173-182.

Ford AL, Bergh, C., Sodersten P., Sabin MA, Hollinghurst S, Hunt LP et al. (2009). Treatment of childhood obesity by retraining eating behaviour: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 340.

Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M. et al. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316, 889-894.

Fulton, S. (2010). Appetite and reward. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 31, 85-103.

Furet, J. P., Kong, L. C., Tap, J., Poitou, C., Basdevant, A., Bouillot, J. L. et al. (2010). Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery–Induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*, 59, 3049-3057.

Geller, F., Reichwald, K., Dempfle, A., Illig, T., Vollmert, C., Herpertz, S. et al. (2004). Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *American Journal of Human Genetics*, 74, 572-581.

Ghossaini, M., Stutzmann, F., Couturier, C., Vatin, V., Durand, E., Lecoœur, C. et al. (2010). Analysis of the SIM1 contribution to polygenic obesity in the French population. *Obesity (Silver.Spring)*, 18, 1670-1675.

Gibson, W. T., Farooqi, I. S., Moreau, M., DePaoli, A. M., Lawrence, E., O'Rahilly, S. et al. (2004). Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta-133G Mutation:

report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 4821-4826.

Gillum, M. P., Zhang, D., Zhang, X. M., Erion, D. M., Jamison, R. A., Choi, C. et al. (2008). N-acylphosphatidylethanolamine, a gut-derived circulating factor induced by fat ingestion, inhibits food intake. *Cell*, 135, 813-824.

Goergen, M., Manzoni, D., De, B., V, Fabiano, P., Poulain, V., De Magistris, L. et al. (2011). Influence of obesity-susceptibility loci (MC₄R and INSIG2) on the outcome of weight loss and amelioration of co-morbidity in obese patients treated by a gastric-bypass. *Bulletin de la Societe de Sciences Medicales du Grand Duché de Luxembourg*, 2, 7-24.

Gordon-Larsen, P., Adair, L. S., & Popkin, B. M. (2003). The relationship of ethnicity, socioeconomic factors, and overweight in U.S. adolescents. *obesity research*, 11, 121-129.

Gray, J., Yeo, G. S. H., Cox, J. J., Morton, J., Adlam, A. L., Keogh, J. M. et al. (2006). Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*, 55, 3366-3371.

Guignon N, Collet M, Gonzalez L, De Saint Pol T, & Guthmann JP (2010). *La santé des enfants en grande section de maternelle en 2005-2006*. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES).

Hagan, M. M., Rushing, P. A., Benoit, S. C., Woods, S. C., & Seeley, R. J. (2001). Opioid receptor involvement in the effect of AgRP- (83-132) on food intake and food selection. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 280, R814-R821.

Hainerova, I. A., Zamrazilova, H., Sedlackova, D., & Hainer, V. (2011). Hypogonadotropic hypogonadism in a homozygous MC4R mutation carrier and the effect of sibutramine treatment on body weight and obesity-related health risks. *Obesity Facts*, 4, 324-328.

Hainerova, I., Larsen, L. H., Holst, B., Finkova, M., Hainer, V., Lebl, J. et al. (2007). Melanocortin-4 receptor mutations in obese Czech children: studies of prevalence, phenotype development, weight reduction response, and functional analysis. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 92, 3689-3696.

HAS (2009). *Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte*.

HAS (2011). *Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours*.

Hasselbalch, A. L., Angquist, L., Christiansen, L., Heitmann, B. L., Kyvik, K. O., & Sorensen, T. I. A. (2010). A variant in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) and variants near the melanocortin-4 receptor gene (MC4R) do not influence dietary intake. *Journal of Nutrition*, 140, 831-834.

Hatoum, I. J., Stylopoulos, N., Vanhooose, A. M., Boyd, K. L., Yin, D. P., Ellacott, K. L. J. et al. (2012). Melanocortin-4 receptor signaling is required for weight loss after gastric bypass surgery. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97.

He, S., Ye, Z., Dobbelaar, P. H., Sebhat, I. K., Guo, L., Liu, J. et al. (2010). Spiroindane based amides as potent and selective MC4R agonists for the treatment of obesity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 4399-4405.

Hebebrand, J., Geller, F., Dempfle, A., Heinzl-Gutenbrunner, M., Raab, M., Gerber, G. et al. (2004). Binge-eating episodes are not characteristic of carriers of melanocortin-4 receptor gene mutations. *Molecular Psychiatry*, 9, 796-800.

Hebebrand, J., Hinney, A., Knoll, N., Volckmar, A. L., & Scherag, A. (2013). Molecular genetic aspects of weight regulation. *Deutsches Arzteblatt International*, 110, 338-344.

Heid, I. M., Vollmert, C., Hinney, A., Doring, A., Geller, F., Lowel, H. et al. (2005). Association of the 103I MC4R allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys. *Journal of Medical Genetics*, 42, e21.

Heimbürger, O., Lönnqvist, F., Danielsson, A., Nordenström, J., & Stenvinkel, P. (1997). Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 8, 1423-1430.

Hercberg, S., Chat-Yung, S., & Chaulia, M. (2008). The french national nutrition and health program: 2001-2006-2010. *International Journal of Public Health*, 53, 68-77.

Herpertz S, Siffert, W., & Hebebrand, J. (2003). Binge eating as a phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *New England Journal of Medicine*, 349, 606-609.

Hess, S., Linde, Y., Ovadia, O., Safrai, E., Shalev, D. E., Swed, A. et al. (2008). Backbone cyclic peptidomimetic melanocortin-4 receptor agonist as a novel orally administrated drug lead for treating obesity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 1026-1034.

Hill, S. J. (2006). G-protein-coupled receptors: past, present and future. *British Journal of Pharmacology*, 147, S27-S37.

Hills, A. P., Byrne, N. M., Lindstrom, R., & Hill, J. O. (2013). Small changes to diet and physical activity behaviors for weight management. *Obesity Facts*, 6, 228-238.

Hinney, A., Bettecken, T., Tarnow, P., Brumm, H., Reichwald, K., Lichtner, P. et al. (2006). Prevalence, spectrum, and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene

mutations in a representative population-based sample and obese adults from germany. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 91, 1761-1769.

Hinney, A., Hohmann, S., Geller, F., Vogel, C., Hess, C., Wermter, A. K. et al. (2003). Melanocortin-4 receptor gene: case-control study and transmission disequilibrium test confirm that functionally relevant mutations are compatible with a major gene effect for extreme obesity. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 88, 4258-4267.

Hinney, A., Scherag, S., & Hebebrand, J. (2010). Chapter 9 - Genetic findings in anorexia and bulimia nervosa. In B.Claude (Ed.), *Progress in Molecular Biology and Translational Science Genes and Obesity* (Volume 94 ed., pp. 241-270). Academic Press.

Hinney, A., Volckmar, A. L., & Knoll, N. (2013). Chapter 5 - Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. In Y.X.Tao (Ed.), *Progress in molecular biology and translational science G protein-coupled receptors in energy homeostasis and obesity pathogenesis* (Volume 114 ed., pp. 147-191). Academic Press.

Hinnouho, G. M., Czernichow, S., Dugravot, A., Batty, G. D., Kivimaki, M., & Singh-Manoux, A. (2013). Metabolically healthy obesity and risk of mortality: Does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care*.

Holder, J. L., Butte, N. F., & Zinn, A. R. (2000). Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Human Molecular Genetics*, 9, 101-108.

Huang, E. J. & Reichardt, L. F. (2003). Trk receptors : roles in neuronal signal transduction. *Annual Review of Biochemistry*, 72, 609-642.

Huszar, D., Lynch, C. A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J. H., Fang, Q., Berkemeier, L. R. et al. (1997). Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 88, 131-141.

Jackson RS, Creemers JW, Farooqi IS, Raffin-Sanson ML, Varro, A., Dockray GJ et al. (2003). Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *Journal of Clinical Investigation*, 112, 1550-1560.

Jackson, R. S., Creemers, J. W. M., Ohagi, S., Raffin-Sanson, M. L., Sanders, L., Montague, C. T. et al. (1997). Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nature Genetics*, 16, 303-306.

Jacobi, D., Ciangura, C., Couet, C., & Oppert, J. M. (2011). Physical activity and weight loss following bariatric surgery. *Obesity Reviews*, 12, 366-377.

Jacobson, P., Ukkola, O., Rankinen, T., Snyder, E. E., Leon, A. S., Rao, D. C. et al. (2002). Melanocortin-4 receptor sequence variations are seldom a cause of human obesity: the Swedish Obese Subjects, the HERITAGE family study, and a Memphis cohort. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 87, 4442-4446.

James, W. P. T. (2008). The epidemiology of obesity: the size of the problem. *Journal of Internal Medicine*, 263, 336-352.

Janesick, A. & Blumberg, B. (2012). Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity. *International Journal of Andrology*, 35, 437-448.

Jordan, S., Könnner, A. C., & Brüning, J. (2010). Sensing the fuels: glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67, 3255-3273.

Kampe, J., Stefanidis, A., Lockie, S. H., Brown, W. A., Dixon, J. B., Odoi, A. et al. (2012). Neural and humoral changes associated with the adjustable gastric band: insights from a rodent model. *International Journal of Obesity*, 36, 1403-1411.

Karelis, A. D. (2011). Metabolically healthy but obese individuals. *The Lancet*, 372, 1281-1283.

Karlsson, J., Persson LO., Sjostrom, L., & Sullivan, M. (2000). 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. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24, 1715-1725.

Kelley, A. E. & Berridge, K. C. (2002). The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *Journal of Neuroscience*, 22, 3306-3311.

Kelley, A. E., Baldo, B. A., & Pratt, W. E. (2005). A proposed hypothalamic–thalamic–striatal axis for the integration of energy balance, arousal, and food reward. *The Journal of Comparative Neurology*, 493, 72-85.

Kennett, G. A. & Clifton, P. G. (2010). New approaches to the pharmacological treatment of obesity: Can they break through the efficacy barrier? *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97, 63-83.

Keskitalo, K., Tuorila, H., Spector, T. D., Cherkas, L. F., Knaapila, A., Kaprio, J. et al. (2008). The Three-Factor Eating Questionnaire, body mass index, and responses to sweet and salty fatty foods: a twin study of genetic and environmental associations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88, 263-271.

Kievit, P., Halem, H., Marks, D. L., Dong, J. Z., Glavas, M. M., Sinnayah, P. et al. (2013). Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulin resistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques. *Diabetes*, 62, 490-497.

King, N. A., Hopkins, M., Caudwell, P., Stubbs, R. J., & Blundell, J. E. (2009). Beneficial effects of exercise: shifting the focus from body weight to other markers of health. *British Journal of Sports Medicine*, *43*, 924-927.

King, N. A., Horner, K., Hills, A. P., Byrne, N. M., Wood, R. E., Bryant, E. et al. (2012). Exercise, appetite and weight management: understanding the compensatory responses in eating behaviour and how they contribute to variability in exercise-induced weight loss. *British Journal of Sports Medicine*, *46*, 315-322.

King, N. A., Caudwell, P. P., Hopkins, M., Stubbs, J. R., Naslund, E., & Blundell, J. E. (2009). Dual-process action of exercise on appetite control: increase in orexigenic drive but improvement in meal-induced satiety. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *90*, 921-927.

Kissileff, H. R., Pi-Sunyer, F. X., Thornton, J., & Smith, G. P. (1981). C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *34*, 154-160.

Klump, K. L., Suisman, J. L., Burt, S. A., McGue, M., & Iacono, W. G. (2009). Genetic and environmental influences on disordered eating: An adoption study. *Journal of Abnormal Psychology*, *118*, 797-805.

Koegler, F. H., Schaffhauser, A. O., Mynatt, R. L., York, D. A., & Bray, G. A. (1999). Macronutrient diet intake of the lethal yellow agouti (Ay/a) mouse. *Physiology & Behavior*, *67*, 809-812.

Kohli, R., Bradley, D., Setchell, K. D., Eagon, J. C., Abumrad, N., & Klein, S. (2013). Weight loss induced by roux-en-Y gastric bypass but not laparoscopic adjustable gastric banding increases circulating bile acids. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*, E708-E712.

Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, *402*, 656-660.

Korner, J., Inabnet, W., Conwell, I. M., Taveras, C., Daud, A., Olivero-Rivera, L. et al. (2006). Differential effects of gastric bypass and banding on circulating gut hormone and leptin levels. *Obesity*, *14*, 1553-1561.

Krishna, R., Gumbiner, B., Stevens, C., Musser, B., Mallick, M., Suryawanshi, S. et al. (2009). Potent and selective agonism of the melanocortin receptor 4 with MK-0493 does not induce weight loss in obese human subjects: energy intake predicts lack of weight loss efficacy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *86*, 659-666.

Krude, H., Biebermann, H., Schnabel, D., Tansek, M. Z., Theunissen, P., Mullis, P. E. et al. (2003). Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH₄₋₁₀. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, *88*, 4633-4640.

Krude, H., Biebermann, H., Luck, W., Horn, R., Brabant, G., & Gruters, A. (1998). Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature Genetics*, *19*, 155-157.

Kublaoui, B. M., Holder, J. L., Gemelli, T., & Zinn, A. R. (2006). Sim1 haploinsufficiency impairs melanocortin-mediated anorexia and activation of paraventricular nucleus neurons. *Molecular Endocrinology*, *20*, 2483-2492.

La-Merrill M., Emond, C., Kim, M. J., Antignac, J. P., Le, B. B., Clement, K. et al. (2013). Toxicological function of adipose tissue: focus on persistent organic pollutants. *Environmental Health and Perspectives*, *121*, 162-169.

LaFerrere, B. (2011). Do we really know why diabetes remits after gastric bypass surgery? *Endocrine*, *40*, 162-167.

Laferrère, B., Teixeira, J., McGinty, J., Tran, H., Egger, J. R., Colarusso, A. et al. (2008). Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 2479-2485.

Lakerveld, J., Brug, J., Bot, S., Teixeira, P., Rutter, H., Woodward, E. et al. (2012). Sustainable prevention of obesity through integrated strategies: The SPOTLIGHT project's conceptual framework and design. *BMC Public Health*, 12, 793.

Liu, Y. J., Liu, X. G., Wang, L., Dina, C., Yan, H., Liu, J. F. et al. (2008). Genome-wide association scans identified CTNBL1 as a novel gene for obesity. *Human Molecular Genetics*, 17, 1803-1813.

Livingstone, M. B. & Black, A. E. (2003). Markers of the validity of reported energy intake. *The Journal of Nutrition*, 133, 895S-920S.

Loos, R. J. F. & Bouchard, C. (2008). FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obesity Reviews*, 9, 246-250.

Loos, R. J. F., Rankinen, T., Tremblay, A., Perusse, L., Chagnon, Y., & Bouchard, C. (2004). Melanocortin-4 receptor gene and physical activity in the quebec family study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 29, 420-428.

Loos, R. J. F. (2009). Recent progress in the genetics of common obesity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68, 811-829.

Loos, R. J. F. (2011). The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants. *European Journal of Pharmacology*, 660, 156-164.

Loos, R. J. F., Lindgren, C. M., Li, S., Wheeler, E., Zhao, J. H., Prokopenko, I. et al. (2008). Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature Genetics*, 40, 768-775.

Lubrano-Berthelier, C., Cavazos, M., Le Stunff, C., Haas, K., Shapiro, A., Zhang, S. et al. (2003a). The human MC4R promoter. *Diabetes*, 52, 2996-3000.

Lubrano-Berthelier, C., Dubern, B., Lacorte, J. M., Picard, F., Shapiro, A., Zhang, S. et al. (2006). Melanocortin-4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 91, 1811-1818.

Lubrano-Berthelier, C., Durand, E., Dubern, B., Shapiro, A., Dazin, P., Weill, J. et al. (2003b). Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations. *Human Molecular Genetics*, 12, 145-153.

Lubrano-Berthelier, C., Le Stunff, C., Bougneres, P., & Vaisse, C. (2004). A homozygous null mutation delineates the role of the melanocortin-4 receptor in humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 2028-2032.

Luquet, S. & Magnan, C. (2009). The central nervous system at the core of the regulation of energy homeostasis. *Frontiers in Biosciences*, 1, 448-465.

Luquet, S. (2008). What's new in the regulation of eating? *Medecine Sciences*, 24, 680-682.

MacKenzie, R. G. (2006). Obesity-associated mutations in the human melanocortin-4 receptor gene. *Peptides*, 27, 395-403.

Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R. E., Lee, G. H., Zhang, Y. et al. (1995). Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine*, 1, 1155-1161.

Mann, C. J. (2003). Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emergency Medicine Journal*, 20, 54-60.

Marie, L., Miura, G. I., Marsh, D. J., Yagaloff, K., & Palmiter, R. D. (2000). A metabolic defect promotes obesity in mice lacking melanocortin-4 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97, 12339-12344.

Mergen, M., Mergen, H., Ozata, M., Oner, R., & Oner, C. (2001). A novel melanocortin 4 receptor (MC4R) gene mutation associated with morbid obesity. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 86, 3448.

Meyre, D., Delplanque, J., Chevre, J. C., Lecoœur, C., Lobbens, S., Gallina, S. et al. (2009). Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nature Genetics*, 41, 157-159.

Miraglia, D. G., Cirillo, G., Nigro, V., Santoro, N., D'Urso, L., Raimondo, P. et al. (2002). Low frequency of melanocortin-4 receptor (MC4R) mutations in a Mediterranean population with early-onset obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 26, 647-651.

Miras, A. D., Jackson, R. N., Jackson, S. N., Goldstone, A. P., Olbers, T., Hackenberg, T. et al. (2012). Gastric bypass surgery for obesity decreases the reward value of a sweet-fat stimulus as assessed in a progressive ratio task. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96, 467-473.

Mirshahi, U. L., Still, C. D., Masker, K. K., Gerhard, G. S., Carey, D. J., & Mirshahi, T. (2011). The MC4R (I251L) allele is associated with better metabolic status and more weight loss after gastric bypass surgery. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 2088-2096.

Montague, C. T., Farooqi, I. S., Whitehead, J. P., Soos, M. A., Rau, H., Wareham, N. J. et al. (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387, 903-908.

Must, A. (1999). The disease burden associated with overweight and obesity. *The Journal of the American Medical Association*, 282, 1523-1529.

Myronovych, A., Kirby, M., Ryan, K. K., Zhang, W., Jha, P., Setchell, K. D. et al. (2013). Vertical sleeve gastrectomy reduces hepatic steatosis while increasing serum bile acids in a weight-loss-independent manner. *Obesity (Silver.Spring)*.

Naleid, A. M., Grace, M. K., Cummings, D. E., & Levine, A. S. (2005). Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Peptides*, 26, 2274-2279.

Nicholson, J. R., Peter, J. C., Lecourt, A. C., Barde, Y. A., & Hofbauer, K. G. (2007). Melanocortin-4 receptor activation stimulates hypothalamic brain-derived neurotrophic factor release to regulate food intake, body temperature and cardiovascular function. *Journal of Neuroendocrinology*, 19, 974-982.

Nijenhuis, W. A., Oosterom, J., & Adan, R. A. (2001). AgRP(83-132) acts as an inverse agonist on the human-melanocortin-4 receptor. *Molecular Endocrinology*, 15, 164-171.

Nogueiras, R., Wiedmer, P., Perez-Tilve, D., Veyrat-Durebex, C., Keogh, J. M., Sutton, G. M. et al. (2007). The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*, 117, 3475-3488.

Ochner, C. N., Gibson, C., Shanik, M., Goel, V., & Geliebter, A. (2011). Changes in neurohormonal gut peptides following bariatric surgery. *International Journal of Obesity*, 35, 153-166.

Ochner, C. N., Kwok, Y., Conceicao, E., Pantazatos, S. P., Puma, L. M., Carnell, S. et al. (2011). Selective reduction in neural responses to high calorie foods following gastric bypass surgery. *Annals of Surgery*, 253, 502-507.

Ochner, C. N., Stice, E., Hutchins, E., Afifi, L., Geliebter, A., Hirsch, J. et al. (2012a). Relation between changes in neural responsivity and reductions in desire to eat high-calorie foods following gastric bypass surgery. *Neuroscience*, 209, 128-135.

Ochner, C. N., Laferrere, B., Afifi, L., Atalayer, D., Geliebter, A., & Teixeira, J. (2012b). Neural responsivity to food cues in fasted and fed states pre and post gastric bypass surgery. *Neuroscience Research*, 74, 138-143.

Ogden, C. L., Carroll, M. D., & Flegal, K. M. (2008). High body mass index for age among us children and adolescents, 2003-2006. *The Journal of the American Medical Association*, 299, 2401-2405.

OMS (2010). Obésité et surpoids Aide mémoire N°311. <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/index.html> [On-line].

Oppert JM, Pierrot D, Bloch E, Scetbon G, & Ciangura C (2011). Activité physique et traitement de l'obésité. In Lavoisier (Ed.), *Traité de médecine et chirurgie de l'obésité* (pp. 414-420). Medecine sciences publications.

Panaro, B. L. & Cone, R. D. (2013). Melanocortin-4 receptor mutations paradoxically reduce preference for palatable foods. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110, 7050-7055.

Papamargaritis, D., Le Roux, C. W., Sioka, E., Koukoulis, G., Tzouvaras, G., & Zacharoulis, D. (2013). Changes in gut hormone profile and glucose homeostasis after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 9, 192-201.

Peneau, S., Salanave, B., Maillard-Teyssier, L., Rolland-Cachera, M. F., Vergnaud, A. C., Mejean, C. et al. (2009). Prevalence of overweight in 6- to 15-year-old children in central/western France from 1996 to 2006: trends toward stabilization. *International Journal of Obesity*, 33, 401-407.

Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M. B., Overvad, K. et al. (2008). General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *New England Journal of Medicine*, 359, 2105-2120.

PNNS (2006). *Activité physique et santé : arguments scientifiques, pistes pratiques*.

Potoczna, N., Branson, R., Kral, J. G., Piec, G., Steffen, R., Ricklin, T. et al. (2004). Gene variants and binge eating as predictors of comorbidity and outcome of treatment in severe obesity. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 8, 971-982.

Pott, W., Albayrak, O., Hinney, A., Hebebrand, J., & Pauli-Pott, U. (2013). Successful treatment with atomoxetine of an adolescent boy with attention deficit/hyperactivity disorder, extreme obesity, and reduced melanocortin 4 receptor function. *Obesity Facts*, 6, 109-115.

Primeau, V., Coderre, L., Karelis, A. D., Brochu, M., Lavoie, M. E., Messier, V. et al. (2011). Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *International Journal of Obesity*, 35, 971-981.

Prospective Studies Collaboration (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*, 373, 1083-1096.

Provencher, V., Perusse, L., Bouchard, L., Drapeau, V., Bouchard, C., Rice, T. et al. (2005). Familial resemblance in eating behaviors in men and women from the Quebec Family Study. *obesity research*, 13, 1624-1629.

Qi, L., Kraft, P., Hunter, D. J., & Hu, F. B. (2008). The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Human Molecular Genetics*, 17, 3502-3508.

Ranadive, S. A. & Vaisse, C. (2008). Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, 37, 733-751.

Rankinen, T. & Bouchard, C. (2006). Genetics of food intake and eating behavior phenotypes in humans. *Annual Review of Nutrition*, 26, 413-434.

Reichborn-Kjennerud, T., Bulik, C. M., Tambs, K., & Harris, J. R. (2004). Genetic and environmental influences on binge eating in the absence of compensatory behaviors: A population-based twin study. *International Journal of Eating Disorders*, 36, 307-314.

Reinehr, T., Hebebrand, J., Friedel, S., Toschke, A. M., Brumm, H., Biebermann, H. et al. (2008). Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene. *Obesity*, 17, 382-389.

Rene, P., Le Gouill, C., Pogozeva, I. D., Lee, G., Mosberg, H. I., Farooqi, I. S. et al. (2010). Pharmacological chaperones restore function to MC4R mutants responsible for severe early-onset obesity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 335, 520-532.

Ribases, M., Gratacos, M., Badia, A., Jimenez, L., Solano, R., Vallejo, J. et al. (2005). Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, harm avoidance and minimum body mass index. *Molecular Psychiatry*, 10, 851-860.

Ribases, M., Gratacos, M., Fernandez-Aranda, F., Bellodi, L., Boni, C., Anderluh, M. et al. (2004a). Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Human Molecular Genetics*, 13, 1205-1212.

Ribases, M., Gratacos, M., Fernandez-Aranda, F., Bellodi, L., Boni, C., Anderluh, M. et al. (2004b). Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *European Journal of Human Genetics*, 13, 428-434.

Rodgers, R. J., Tschop, M. H., & Wilding, J. P. H. (2012). Anti-obesity drugs: past, present and future. *Disease Models & Mechanisms*, 5, 621-626.

Rosenstock, J., Hollander, P., Gadde, K. M., Sun, X., Strauss, R., & Leung, A. (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of topiramate controlled release in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 30, 1480-1486.

Roubert, P., Dubern, B., Plas, P., Lubrano-Berthelier, C., Alihi, R., Auger, F. et al. (2010). Novel pharmacological MC4R agonists can efficiently activate mutated MC4R from obese patient with impaired endogenous agonist response. *Journal of Endocrinology*, 207, 177-183.

Rucker, D., Padwal, R., Li, S. K., Curioni, C., & Lau, D. C. (2007). Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *British Medical Journal*, 335, 1194-1199.

Ruth, R. K., Russell, J., & Debbie, A. L. (2008). Obesity in children. Part 1: Epidemiology, measurement, risk factors, and screening. *British Medical Journal*, 337.

Sacks, F. M., Bray, G. A., Carey, V. J., Smith, S. R., Ryan, D. H., Anton, S. D. et al. (2009). Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *New England Journal of Medicine*, 360, 859-873.

Saeed, S., Butt, T. A., Anwer, M., Arslan, M., & Froguel, P. (2012). High prevalence of leptin and melanocortin-4 receptor gene mutations in children with severe obesity from Pakistani consanguineous families. *Molecular Genetics and Metabolism*, 106, 121-126.

Salanave B, Peneau S, Rolland-Cachera MF, Hercberg S, & Castetbon K (2009). Stabilization of overweight prevalence in French children between 2000 and 2007. *International Journal of Pediatric Obesity*, 4, 66-72.

Samama, P., Rumennik, L., & Grippo, J. F. (2003). The melanocortin receptor MC4R controls fat consumption. *Regulatory Peptides*, 113, 85-88.

Santini, F., Maffei, M., Ceccarini, G., Pelosini, C., Scartabelli, G., Rosellini, V. et al. (2004). Genetic screening for melanocortin-4 receptor mutations in a cohort of Italian obese patients: description and functional characterization of a novel mutation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 904-908.

Santini, F., Maffei, M., Pelosini, C., Salvetti, G., Scartabelli, G., & Pinchera, A. (2009). Chapter 4 melanocortin-4 receptor mutations in obesity. In Gregory S.Makowski (Ed.), *Advances in Clinical Chemistry* (pp. 95-109). Elsevier.

Sarzynski, M. A., Jacobson, P., Rankinen, T., Carlsson, B., Sjostrom, L., Bouchard, C. et al. (2011). Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases. *International Journal of Obesity*, 35, 676-683.

Sawchenko, P. E. (1998). Toward a new neurobiology of energy balance, appetite, and obesity: The anatomists weigh in. *The Journal of Comparative Neurology*, 402, 435-441.

Scherag, A., Dina, C., Hinney, A., Vatin, V., Scherag, S., Vogel, C. I. G. et al. (2010). Two new loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in french and german study groups. *PLoS Genetics*, 6.

Schwartz, G. J., Fu, J., Astarita, G., Li, X., Gaetani, S., Campolongo, P. et al. (2008). The lipid messenger OEA links dietary fat intake to satiety. *Cell Metabolism*, 8, 281-288.

Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404, 661-671.

Seo, S., Guo, D. F., Bugge, K., Morgan, D. A., Rahmouni, K., & Sheffield, V. C. (2009). Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling. *Human Molecular Genetics*, 18, 1323-1331.

Sermondade, N., Faure, C., Fezeu, L., Shayeb, A. G., Bonde, J. P., Jensen, T. K. et al. (2013). BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 19, 221-231.

Shah, S., Shah, P., Todkar, J., Gagner, M., Sonar, S., & Solav, S. (2010). Prospective controlled study of effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on small bowel transit time and gastric emptying half-time in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 6, 152-157.

Shaw K, Gen, t H, O'Rourke, & Del Mar C (2009). *Exercise for overweight or obesity* (Rep. No. 4). Willey.

Shin, Y. K., Martin, B., Golden, E., Dotson, C. D., Maudsley, S., Kim, W. et al. (2008). Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling. *Journal of Neurochemistry*, 106, 455-463.

Silventoinen, K., Rokholm, B., Kaprio, J., & Sorensen, T. I. A. (2009). The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *International Journal of Obesity*, 34, 29-40.

Singh, A. S., Mulder, C., Twisk, J. W. R., Van Mechelen, W., & Chinapaw, M. J. M. (2008). Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obesity Reviews*, 9, 474-488.

Sjostrom, L. (2013). Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of Internal Medicine*, 273, 219-234.

Sjostrom, L., arbro, K., jostrom, C. D., Joswiak, M. L., arason, K., arsson, B. et al. (2007). Effects of bariatric surgery on mortality in swedish obese subjects. *New England Journal of Medicine*, 357, 741-752.

Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S. et al. (2010). Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *New England Journal of Medicine*, 363, 245-256.

Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U. et al. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, 42, 937-948.

Srisai, D., Gillum, M. P., Panaro, B. L., Zhang, X. M., Kotchabhakdi, N., Shulman, G. I. et al. (2011). Characterization of the hyperphagic response to dietary fat in the MC4R knockout mouse. *Endocrinology*, 152, 890-902.

St-Onge, M. P., O'Keeffe, M., Roberts, A. L., RoyChoudhury, A., & Laferrere, B. (2012). Short sleep duration, glucose dysregulation and hormonal regulation of appetite in men and women. *Sleep*, 35, 1503-1510.

Stefan, N. (2008). Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Archives of Internal Medicine*, 168, 1609-1616.

Steinle, N. I., Hsueh, W. C., Snitker, S., Pollin, T. I., Sakul, H., St Jean, P. L. et al. (2002). Eating behavior in the old order amish: heritability analysis and a genome-wide linkage analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75, 1098-1106.

Strobel, A., Issad, T., Camoin, L., Ozata, M., & Strosberg, A. D. (1998). A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature Genetics*, 18, 213-215.

Stunkard AJ. & Messick, S. (1985). The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *Journal of Psychosomatic Research*, 29, 71-83.

Stutzmann, F., Cauchi, S., Durand, E., Calvacanti-Proenca, C., Pigeyre, M., Hartikainen, A. L. et al. (2009). Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. *International Journal of Obesity*, 33, 373-378.

Stutzmann, F., Tan, K., Vatin, V., Dina, C., Jouret, B., Tichet, J. et al. (2008). Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes*, 57, 2511-2518.

Stutzmann, F., Vatin, V., Cauchi, S., Morandi, A., Jouret, B., Landt, O. et al. (2007). Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Human Molecular Genetics*, 16, 1837-1844.

Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A. et al. (2011). Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *New England Journal of Medicine*, 365, 1597-1604.

Tao, Y. X. (2010). The Melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocrine Reviews*, 31, 506-543.

Tao, Y. X. & Segaloff, D. L. (2005). Functional analyses of melanocortin-4 receptor mutations identified from patients with binge eating disorder and nonobese or obese subjects. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 90, 5632-5638.

Tapia-Arancibia, L., Rage, F., Givalois, L., & Arancibia, S. (2004). Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25, 77-107.

Thaler, J. P. & Cummings, D. E. (2009). Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology*, 150, 2518-2525.

The Emerging Risk Factors Collaboration (2011). Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *The Lancet*, 377, 1085-1095.

Thivel, D., Brakonietki, K., Duche, P., B+®atrice, M., Yves, B., & Laferrere, B. (2013). Surgical weight loss: impact on energy expenditure. *Obesity Surgery*, 23, 255-266.

Tholin, S., Rasmussen, F., Tynelius, P., & Karlsson, J. (2005). Genetic and environmental influences on eating behavior: the Swedish Young Male Twins Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81, 564-569.

Thorleifsson, G., Walters, G. B., Gudbjartsson, D. F., Steinthorsdottir, V., Sulem, P., Helgadottir, A. et al. (2009). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature Genetics*, 41, 18-24.

Tong, Q., Ye, C. P., Jones, J. E., Elmquist, J. K., & Lowell, B. B. (2008). Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nature Neuroscience*, 11, 998-1000.

Tounian, P., Aggoun, Y., Dubern, B., Varille, V., Guy-Grand, B., Sidi, D. et al. (2001). Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *The Lancet*, 358, 1400-1404.

Tracy, A. L., Clegg, D. J., Johnson, J. D., Davidson, T. L., & Benoit, S. C. (2008). The melanocortin antagonist AgRP (83-132) increases appetitive responding for a fat, but not a carbohydrate, reinforcer. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 89, 263-271.

Troy, S., Soty, M., Ribeiro, L., Laval, L., Migrenne, S., Fioramonti, X. et al. (2008). Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric Lap-band in mice. *Cell Metabolism*, 8, 201-211.

Tsiros, M. D., Olds, T., Buckley, J. D., Grimshaw, P., Brennan, L., Walkley, J. et al. (2009). Health-related quality of life in obese children and adolescents. *International Journal of Obesity*, 33, 387-400.

Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444, 1027-1131.

Turton, M. D., O'Shea, D., Gunn, I., Beak, S. A., Edwards, C. M. B., Meeran, K. et al. (1996). A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*, 379, 69-72.

Ullrich, J., Ernst, B., Wilms, B., Thurnheer, M., & Schultes, B. (2013). Roux-en Y gastric bypass surgery reduces hedonic hunger and improves dietary habits in severely obese subjects. *Obesity Surgery*, 23, 50-55.

USDHHS (2008). *Physical activity guidelines advisory committee*.

Vaisse, C., Clement, K., Guy-Grand, B., & Froguel, P. (1998). A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nature Genetics*, 20, 113-114.

Vaisse, C., Clement, K., Durand, E., Hercberg, S., Guy-Grand, B., & Froguel, P. (2000). Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 106, 253-262.

Valladares, M., Domínguez-Vásquez, P., Obregón, A. M., Weisstaub, G., Burrows, R., Maiz, A. et al. (2010). Melanocortin-4 receptor gene variants in Chilean families: association with childhood obesity and eating behavior. *Nutricional Neurosciences*, 13, 71-78.

Valli-Jaakola, K., Palvimo JJ, Lipsanen-Nyman, M., Salomaa, V., Peltonen, L., Kontula, K. et al. (2006). A two-base deletion -439delGC in the melanocortin-4 receptor promoter associated with early-onset obesity. *hormone research*, 66, 61-69.

Van Cauter, E. & Knutson, K. L. (2008). Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *European Journal of Endocrinology*, 159, S59-S66.

Vatier, C., Henegar, C., Ciangura, C., Poitou-Bernert, C., Bouillot, J. L., Basdevant, A. et al. (2012). Dynamic relations between sedentary behavior, physical activity, and body composition after bariatric surgery. *Obesity Surgery*, 22, 1251-1256.

Vergnaud, A. C., Bertrais, S., Oppert, J. M., Maillard-Teyssier, L., Galan, P., Hercberg, S. et al. (2007). Weight fluctuations and risk for metabolic syndrome in an adult cohort. *International Journal of Obesity*, 32, 315-321.

Vogel, C. I., Boes, T., Reinehr, T., Roth, C. L., Scherag, S., Scherag, A. et al. (2011). Common variants near MC4R: exploring gender effects in overweight and obese children and adolescents participating in a lifestyle intervention. *Obesity Facts*, 4, 67-75.

Voss-Andreae, A., Murphy, J. G., Ellacott, K. L. J., Stuart, R. C., Nillni, E. A., Cone, R. D. et al. (2007). Role of the central melanocortin circuitry in adaptive thermogenesis of brown adipose tissue. *Endocrinology*, *148*, 1550-1560.

Wadden, T. A., Webb, V. L., Moran, C. H., & Bailer, B. A. (2012). Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*, *125*, 1157-1170.

Walley, A. J., Asher, J. E., & Froguel, P. (2009). The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nature Review of Genetics*, *10*, 431-442.

Wang, G., Agenor, K., Pizot, J., Kotler, D., Harel, Y., Schueren, B. et al. (2012). Accelerated gastric emptying but no carbohydrate malabsorption 1 year after gastric bypass surgery (GBP). *Obesity Surgery*, *22*, 1263-1267.

Wang, Z. Q. & Tao, Y. X. (2011). Functional studies on twenty novel naturally occurring melanocortin-4 receptor mutations. *Biochimica Biophysica Acta*, *1812*, 1190-1199.

Wardle, J., Carnell, S., Haworth, C. M., & Plomin, R. (2008). Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *87*, 398-404.

Weinheimer, E. M., Sands, L. P., & Campbell, W. W. (2010). A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutrition Reviews*, *68*, 375-388.

Wessells, H., Hruby, V., Hackett, J., Han, G., Balse-Srinivasan, P., & Vanderah, T. (2003). MT-II induces penile erection via brain and spinal mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *994*, 90-95.

Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJF, Li S, Lindgren CM, Heid IM et al. (2009). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genetics*, 41, 25-34.

World Health Organization (2000). *Preventing and managing the global epidemic* (Rep. No. 894).

World Health Organization. (2011). Prevalence of obesity. Situation and trends. 1-7-2013.

Yang, W., Kelly, T., & He, J. (2007). Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiologic Reviews*, 29, 49-61.

Yeo, G. S. H., Connie Hung, C. C., Rochford, J., Keogh, J., Gray, J., Sivaramakrishnan, S. et al. (2004). A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nature Neuroscience*, 7, 1187-1189.

Yeo, G. S. H., Farooqi, I. S., Aminian, S., Halsall, D. J., Stanhope, R. G., & O'Rahilly, S. (1998). A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nature Genetics*, 20, 111-112.

Young, E. H., Wareham, N. J., Farooqi S, Hinney, A., Hebebrand, J., Scherag, A. et al. (2007). The V103I polymorphism of the MC4R gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. *International Journal of Obesity*, 31, 1437-1441.

ANNEXES

Annexe 1 : questionnaire socio-démographique

QUESTIONNAIRE SOCIO-DEMOGRAPHIQUE	
1.	Civilité <input type="checkbox"/> ₁ Mlle <input type="checkbox"/> ₂ Mme <input type="checkbox"/> ₃ Mr
2.	Nom
3.	Nom de jeune fille pour les femmes mariées
4.	Prénom
5.	Sexe <input type="checkbox"/> ₁ Homme <input type="checkbox"/> ₂ Femme
6.	Quelle est votre date de naissance ? <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> J <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> M <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> A
7.	Quel est votre pays de naissance ? <input type="checkbox"/> ₁ France métropolitaine
	<input type="checkbox"/> ₂ Autre, précisez :
8.	Quelle est votre situation matrimoniale actuelle ?
	<input type="checkbox"/> ₁ Marié(e)
	<input type="checkbox"/> ₂ En couple (PACS, concubinage..)
	<input type="checkbox"/> ₃ Divorcé(e)/séparé(e)
	<input type="checkbox"/> ₄ Veuf(ve)
<input type="checkbox"/> ₅ Célibataire	
9.	Combien avez-vous d'enfant à charge ? <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
10.	Combien de personnes vivent régulièrement dans votre foyer (y compris vous-même) ? 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ou plus
11.	Parmi ces personnes, combien sont âgées de 13 ans ou moins ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ou plus
12.	Parmi ces personnes, combien ont entre 14 et 17 ans inclus ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ou plus
13.	Parmi ces personnes, combien sont âgées de 18 ans ou plus (y compris vous-même) ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ou plus
14.	Avez-vous des antécédents familiaux d'obésité chez votre : <input type="checkbox"/> ₁ Père <input type="checkbox"/> ₂ Mère <input type="checkbox"/> ₃ Frère <input type="checkbox"/> ₄ Soeur
15.	Quelle est votre situation actuelle par rapport à l'emploi?
	<input type="checkbox"/> ₁ Occupe un emploi
	<input type="checkbox"/> ₂ Chômeur(se) indemnisé(e)
	<input type="checkbox"/> ₃ Chômeur(se) non indemnisé
	<input type="checkbox"/> ₄ Allocataire RMI
	<input type="checkbox"/> ₅ Lycéen(e)
	<input type="checkbox"/> ₆ Etudiant(e)
<input type="checkbox"/> ₇ Préretraité(e)	
<input type="checkbox"/> ₈ Retraité(e)	
<input type="checkbox"/> ₉ Au Foyer	
<input type="checkbox"/> ₁₀ En invalidité/ en longue maladie	
<input type="checkbox"/> ₁₁ Autres (préciser).....	
16.	Avez-vous déjà exercé une profession? <input type="checkbox"/> ₁ Oui <input type="checkbox"/> ₂ Non
17.	Quelle est votre profession actuelle ou la dernière profession que vous ayez exercée?
	<input type="checkbox"/> ₁ Agriculteur exploitant
	<input type="checkbox"/> ₂ Artisan, commerçant, chef d'entreprise
	<input type="checkbox"/> ₃ Cadre ou profession intellectuelle supérieure : Profession libérale, Cadre de la fonction publique, Profession intellectuelle et artistique, cadre d'entreprise, Ingénieur
	<input type="checkbox"/> ₄ Profession intermédiaire : Profession intermédiaire de l'enseignement, de la santé ou du travail social, de la fonction publique et assimilés. Profession intermédiaire administrative et commerciale des entreprises. Technicien, Instituteur, Contremaître, agent de maîtrise.
	<input type="checkbox"/> ₅ Employé : Employé civil ou agent de service de la Fonction Publique, Policier ou militaire, Employé administratif d'entreprise, Employé de commerce, Personnel de services directs aux particuliers
	<input type="checkbox"/> ₆ Ouvrier : Ouvrier qualifié, non qualifié, agricole, Ouvrier qualifié de type industriel ou artisanal, Ouvrier qualifié de la manutention, du magasinage, du transport

18. Quel est le diplôme le plus élevé que vous ayez obtenu?

₁ Aucun diplôme

₂ Certificat d'études primaires (CEP), diplôme de fin d'études obligatoires

₃ CAP, BEP, BEPC, BEPS, Brevet élémentaire, Brevet des collèges

₄ Brevet de technicien, Brevet professionnel, BEI, BEC, BEA

₅ Baccalauréat technologique ou professionnel

₆ Baccalauréat général

₇ BTS, DUT, DEST, DEUG, Licence

₈ 2ème ou 3ème cycle universitaire (Master, Doctorat), Grande Ecole

₉ Autre (préciser)

19. Dans la liste ci-dessous, cochez la case qui correspond à la tranche de revenus nets de votre foyer (comprenant l'ensemble des salaires, les prestations sociales, les allocations, les revenus locatifs, etc.) après cotisations sociales et avant impôts

Par MOIS		Par AN	
moins de 600 euros	<input type="checkbox"/> ₁	moins de 7200 euros	
de 600 à moins de 1110 euros	<input type="checkbox"/> ₂	de 7200 à moins de 13300 euros	
de 1110 à moins de 1430 euros	<input type="checkbox"/> ₃	de 13300 à moins de 17170 euros	
de 1430 à moins de 1670 euros	<input type="checkbox"/> ₄	de 17170 à moins de 20040 euros	
de 1670 à moins de 2000 euros	<input type="checkbox"/> ₅	de 20040 à moins de 24050 euros	
de 2000 à moins de 2330 euros	<input type="checkbox"/> ₆	de 24050 à moins de 28000 euros	
de 2330 à moins de 2700 euros	<input type="checkbox"/> ₇	de 28000 à moins de 32290 euros	
de 2700 à moins de 3130 euros	<input type="checkbox"/> ₈	de 32290 à moins de 37510 euros	
de 3130 à moins de 3780 euros	<input type="checkbox"/> ₉	de 37510 à moins de 45400 euros	
de 3780 à moins de 4800 euros	<input type="checkbox"/> ₁₀	de 45400 à moins de 57550 euros	
de 4800 à moins de 8710 euros	<input type="checkbox"/> ₁₁	de 57550 à moins de 104550 euros	
plus de 8710 euros	<input type="checkbox"/> ₁₂	plus de 104550 euros	

DONNEES SANTE

20a. Etes vous ancien fumeur ? ₁ oui ₀ non

20b. Fumez vous ? ₁ oui ₀ non

21. Si oui, combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?

₁ 10 ou moins

₂ 11 à 20

₃ 21 ou plus

22. Depuis combien de temps êtes vous suivi dans le service de Nutrition ? ans

23. Combien de fois êtes vous venu cette année ?

24. Voici une liste de problèmes de santé. Indiquez ici ceux dont vous souffrez ou avez souffert AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS (qu'il y ait eu ou non un arrêt de travail, qu'il y ait ou non un traitement):

₀ Aucun

₁ Hypertension Arterielle

₂ Diabete de Type 2

₃ Dyslipidémie

₄ Syndrome d'apnée du sommeil

₅ Dépression traitée

25. Commentaires:

Annexe 2 : binge eating scale (BES)

Questionnaire BES

Nom:

Prénom:

Date : / /

Id Patient :

Instructions : ci-dessous sont présentés des groupes de plusieurs phrases. Lisez toutes les phrases de chaque groupe et cocher la case qui correspond le mieux à vos sentiments concernant les problèmes que vous rencontrez pour contrôler votre alimentation.

Cochez obligatoirement une seule case à chaque fois

- I ₀ Je ne me sens pas gêné par mon poids ou la taille de mon corps quand je suis avec les autres.
₀ Je suis soucieux de mon apparence physique vis-à-vis des autres, mais en général, je ne suis pas déçu par moi-même ;
₁ Je suis gêné par mon apparence et mon poids qui me déçoivent.
₃ Je suis très gêné par mon poids et fréquemment j'ai honte de moi-même et je me dégoûte. J'essaie d'éviter les contacts sociaux à cause de cette gêne.
- II ₀ Je n'ai aucune difficulté pour manger doucement de manière convenable.
₁ Bien que j'ai l'impression d'avaler rapidement la nourriture, je ne termine pas en me sentant rempli d'avoir trop mangé.
₂ Parfois j'ai tendance à manger rapidement et ensuite je me sens mal à l'aise d'être trop rempli.
₃ J'ai l'habitude d'avaler ma nourriture sans vraiment la mâcher. Quand cela m'arrive, j'ai souvent l'impression d'être bourré parce que j'ai trop mangé.
- III ₀ Je me sens capable de contrôler mes envies irrésistibles de nourriture quand je le veux.
₁ J'ai l'impression de moins bien contrôler mes conduites alimentaires que la plupart des gens.
₃ Je me sens absolument désespéré quand il me vient à l'esprit de vouloir contrôler mes envies irrésistibles de nourriture.
₃ Comme je me sens désespéré pour contrôler mon alimentation, je suis vraiment sans espoir de pouvoir essayer de me contrôler.
- IV ₀ Je n'ai pas l'habitude de manger quand je m'ennuie.
₀ Je mange parfois quand je m'ennuie, mais souvent je suis capable de m'occuper et de ne plus penser à la nourriture.
₀ J'ai l'habitude de manger quand je m'ennuie, mais parfois je peux faire une autre activité pour chasser l'alimentation de mes pensées.
₂ J'ai la grande habitude de manger quand je m'ennuie. Rien ne semble m'aider à supprimer cette habitude.
- V ₀ Habituellement j'ai faim quand je mange quelque chose.
₁ Parfois je mange de manière impulsive même si je n'ai pas vraiment faim.
₂ J'ai l'habitude de manger des aliments que je n'aime pas vraiment pour satisfaire mon envie de nourriture même si je n'ai pas faim.
₃ Même si je n'ai pas faim, j'ai une sensation de faim dans la bouche qui ne semble être satisfaite qu'en mangeant de la nourriture, par exemple un sandwich, qui remplit ma bouche. Parfois, après avoir mangé pour satisfaire cette sensation de faim, je recrache la nourriture pour ne pas prendre de poids.

- XI** ₀ Je n'ai aucun problème pour m'arrêter de manger quand je me sens rempli.
- ₁ Le plus souvent je peux m'arrêter de manger quand je n'ai plus faim, mais parfois je mange trop, au point de me sentir trop rempli.
- ₂ J'ai des difficultés à m'arrêter de manger une fois que j'ai commencé et le plus souvent je me sens complètement rempli après avoir mangé un repas.
- ₃ Comme j'ai des difficultés à m'arrêter de manger quand je veux, je me fais parfois vomir pour ne plus me sentir trop rempli.
- XII** ₀ J'ai l'impression de manger autant quand je suis avec les autres (famille, repas en société) que quand je suis seul.
- ₁ De temps en temps, quand je suis avec d'autres personnes, je ne mange pas autant que je le voudrais parce que je suis gêné par mes habitudes alimentaires.
- ₂ Fréquemment, je mange seulement de petites quantités de nourriture quand je suis en présence d'autres personnes, parce que je suis très embarrassé par ma manière de manger.
- ₃ Je suis honteux de trop manger que je choisis des moments pendant lesquels personne ne me voit pour manger de grosses quantités d'aliments. J'ai l'impression d'être un « mangeur en cachette ».
- XIII** ₀ Je mange trois repas par jour et occasionnellement une collation entre les repas.
- ₀ Je mange trois repas par jour, mais je prends aussi souvent un casse-croûte entre les repas.
- ₂ Quand je prends des casses-croûtes copieux entre les repas, j'ai l'habitude de sauter les repas.
- ₃ Il y a des périodes pendant lesquelles j'ai l'impression de manger continuellement sans avoir de vrai repas planifié.
- XIV** ₀ je ne pense pas beaucoup à essayer de contrôler mes pulsions alimentaires.
- ₁ Quelquefois, j'ai l'impression d'être préoccupé par mes tentatives de contrôle de mes crises de « grande bouffe ».
- ₂ J'ai l'impression, que fréquemment je passe beaucoup de temps à penser à la quantité d'aliments que j'ai mangée ou que j'ai essayée de ne pas manger.
- ₃ J'ai l'impression de consacrer la plupart de mon temps à penser à ce que je mange ou pas. Je ressens comme si j'étais constamment entrain de résister pour ne pas manger.
- XV** ₀ Je ne pense pas beaucoup à la nourriture.
- ₁ J'ai un grand besoin de nourriture mais cela ne dure que pendant de courtes périodes.
- ₂ Il y a des jours où je ne peux pas penser à autre chose qu'à la nourriture.
- ₃ La plupart de mes journées semble être occupée par des pensées concernant la nourriture. J'ai l'impression de vivre pour manger.
- XVI** ₀ Je sais le plus souvent si j'ai faim ou non. Je mange une portion correcte de nourriture pour satisfaire ma faim.
- ₁ De temps en temps, je ne suis pas sûr de savoir si j'ai faim ou pas. A ces moments, il m'est difficile de savoir quelle quantité de nourriture je dois prendre pour me rassasier.
- ₂ Même si je devrais connaître la quantité de calories que je devrais manger, je n'ai aucune idée de ce qu'est une portion normale pour moi.

Annexe 3 : three factor eating questionnaire –revised 21 items (TFEQ-R21)

Three Factor Eating Questionnaire – Revised 21 items

Nom :

Prénom :

Date : / /

Idpatient :

Lisez chaque série de questions et **cochez la réponse** qui correspond le mieux à votre situation.
Cochez obligatoire une réponse.

- | | |
|---|---|
| <p>1. À table, je prends délibérément de petites parts comme moyen de contrôler mon poids.</p> <p><input type="checkbox"/>₄ entièrement vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₃ assez vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₂ assez faux</p> <p><input type="checkbox"/>₁ complètement faux</p> <p>2. Quand je me sens anxieux (se), je me surprends à manger.</p> <p><input type="checkbox"/>₄ entièrement vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₃ assez vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₂ assez faux</p> <p><input type="checkbox"/>₁ complètement faux</p> <p>3. Parfois, lorsque je commence à manger, j'ai l'impression que je ne vais pas pouvoir m'arrêter.</p> <p><input type="checkbox"/>₄ entièrement vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₃ assez vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₂ assez faux</p> <p><input type="checkbox"/>₁ complètement faux</p> <p>4. Quand j'ai le cafard, il m'arrive souvent de manger trop.</p> <p><input type="checkbox"/>₄ entièrement vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₃ assez vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₂ assez faux</p> <p><input type="checkbox"/>₁ complètement faux</p> <p>5. J'évite de manger certains aliments car ils me font grossir.</p> <p><input type="checkbox"/>₄ entièrement vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₃ assez vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₂ assez faux</p> <p><input type="checkbox"/>₁ complètement faux</p> <p>6. Lorsque je suis avec quelqu'un qui mange, cela me donne souvent assez faim pour manger aussi.</p> <p><input type="checkbox"/>₄ entièrement vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₃ assez vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₂ assez faux</p> <p><input type="checkbox"/>₁ complètement faux</p> | <p>7. Quand je me sens tendu ou crispé, je ressens souvent le besoin de manger</p> <p><input type="checkbox"/>₄ entièrement vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₃ assez vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₂ assez faux</p> <p><input type="checkbox"/>₁ complètement faux</p> <p>8. J'ai si faim que j'ai souvent l'impression que mon estomac est un puits sans fond.</p> <p><input type="checkbox"/>₄ entièrement vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₃ assez vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₂ assez faux</p> <p><input type="checkbox"/>₁ complètement faux</p> <p>9. Comme j'ai toujours faim, il m'est difficile d'arrêter de manger avant d'avoir terminé mon assiette.</p> <p><input type="checkbox"/>₄ entièrement vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₃ assez vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₂ assez faux</p> <p><input type="checkbox"/>₁ complètement faux</p> <p>10. Lorsque je me sens seul (e), je me console en mangeant.</p> <p><input type="checkbox"/>₄ entièrement vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₃ assez vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₂ assez faux</p> <p><input type="checkbox"/>₁ complètement faux</p> <p>11. À table, je me retiens volontairement de manger pour ne pas prendre de poids.</p> <p><input type="checkbox"/>₄ entièrement vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₃ assez vrai</p> <p><input type="checkbox"/>₂ assez faux</p> <p><input type="checkbox"/>₁ complètement faux</p> |
|---|---|

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.
- ₄ entièrement vrai
₃ assez vrai
₂ assez faux
₁ complètement faux
13. J'ai toujours assez faim pour manger à n'importe quelle heure.
- ₄ entièrement vrai
₃ assez vrai
₂ assez faux
₁ complètement faux
14. Si je me sens nerveux, j'essaie de me calmer en mangeant.
- ₄ entièrement vrai
₃ assez vrai
₂ assez faux
₁ complètement faux
15. La vue d'un aliment appétissant me donne souvent tellement faim que je suis obligé de manger tout de suite.
- ₄ entièrement vrai
₃ assez vrai
₂ assez faux
₁ complètement faux
16. Quand je me sens déprimé, je veux manger.
- ₄ entièrement vrai
₃ assez vrai
₂ assez faux
₁ complètement faux
17. Vous arrive-t-il d'éviter de « faire des provisions » d'aliments qui vous tentent ?
- ₁ jamais ou presque
₂ rarement
₃ souvent
₄ presque toujours
18. Avez-vous tendance à manger volontairement moins que vous n'en avez envie ?
- ₁ pas du tout
₂ un peu
₃ modérément
₄ fortement
19. Vous arrive-t-il de vous « empiffrer » bien que vous n'avez pas faim ?
- ₁ jamais
₂ rarement
₃ parfois
₄ au moins une fois par semaine
20. À quels moments avez-vous une sensation de faim ?
- ₁ uniquement à l'heure des repas
₂ parfois entre les repas
₃ souvent entre les repas
₄ presque tout le temps
21. Sur une échelle allant de 1 à 8, où
1. 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)
 2. 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 4 : hospital anxiety and depression scale (HAD)

QUESTIONNAIRE HAD

Nom : _____ Prénom: _____ Date : / /

Id Patient :

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à exprimer ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif.

Lisez chaque série de questions et cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire: votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

- | | |
|---|--|
| <p>1 - Je me sens tendu ou énervé :</p> <p><input type="checkbox"/>_{3a} La plupart du temps</p> <p><input type="checkbox"/>_{2a} Souvent</p> <p><input type="checkbox"/>_{1a} De temps en temps</p> <p><input type="checkbox"/>_{0a} Jamais</p> | <p>8 - J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :</p> <p><input type="checkbox"/>_{0b} Presque toujours</p> <p><input type="checkbox"/>_{1b} Très souvent</p> <p><input type="checkbox"/>_{2b} Parfois</p> <p><input type="checkbox"/>_{3b} Jamais</p> |
| <p>2 - Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :</p> <p><input type="checkbox"/>_{0b} Oui, tout autant</p> <p><input type="checkbox"/>_{1b} Pas autant</p> <p><input type="checkbox"/>_{2b} Un peu seulement</p> <p><input type="checkbox"/>_{3b} Presque plus</p> | <p>9 - J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué:</p> <p><input type="checkbox"/>_{3a} Jamais</p> <p><input type="checkbox"/>_{2a} Parfois</p> <p><input type="checkbox"/>_{1a} Assez souvent</p> <p><input type="checkbox"/>_{0a} Très souvent</p> |
| <p>3 - J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :</p> <p><input type="checkbox"/>_{3a} Oui, très nettement</p> <p><input type="checkbox"/>_{2a} Oui, mais ce n'est pas trop grave</p> <p><input type="checkbox"/>_{1a} Un peu, mais cela ne m'inquiète pas</p> <p><input type="checkbox"/>_{0a} Pas du tout</p> | <p>10 - Je ne m'intéresse plus à mon apparence :</p> <p><input type="checkbox"/>_{0b} Plus du tout</p> <p><input type="checkbox"/>_{1b} Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais</p> <p><input type="checkbox"/>_{2b} Il se peut que je n'y fasse plus autant attention</p> <p><input type="checkbox"/>_{3b} J'y prête autant d'attention que par le passé</p> |
| <p>4 - Je ris facilement et vois le bon côté des choses :</p> <p><input type="checkbox"/>_{0b} Autant que par le passé</p> <p><input type="checkbox"/>_{1b} Plus autant qu'avant</p> <p><input type="checkbox"/>_{2b} Vraiment moins qu'avant</p> <p><input type="checkbox"/>_{3b} Plus du tout</p> | <p>11 - J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :</p> <p><input type="checkbox"/>_{3a} Oui, c'est tout à fait le cas</p> <p><input type="checkbox"/>_{2a} Un peu</p> <p><input type="checkbox"/>_{1a} Pas tellement</p> <p><input type="checkbox"/>_{0a} Pas du tout</p> |
| <p>5 - Je me fais du souci :</p> <p><input type="checkbox"/>_{3a} Très souvent</p> <p><input type="checkbox"/>_{2a} Assez souvent</p> <p><input type="checkbox"/>_{1a} Occasionnellement</p> <p><input type="checkbox"/>_{0a} Très occasionnellement</p> | <p>12 - Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :</p> <p><input type="checkbox"/>_{0b} Autant qu'auparavant</p> <p><input type="checkbox"/>_{1b} Un peu moins qu'avant</p> <p><input type="checkbox"/>_{2b} Bien moins qu'avant</p> <p><input type="checkbox"/>_{3b} Presque jamais</p> |
| <p>6 - Je suis de bonne humeur :</p> <p><input type="checkbox"/>_{0b} Jamais</p> <p><input type="checkbox"/>_{1b} Rarement</p> <p><input type="checkbox"/>_{2b} Assez souvent</p> <p><input type="checkbox"/>_{3b} La plupart du temps</p> | <p>13 - J'éprouve des sensations soudaines de panique :</p> <p><input type="checkbox"/>_{3a} Vraiment très souvent</p> <p><input type="checkbox"/>_{2a} Assez souvent</p> <p><input type="checkbox"/>_{1a} Pas très souvent</p> <p><input type="checkbox"/>_{0a} Jamais</p> |
| <p>7 - Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :</p> <p><input type="checkbox"/>_{3a} Oui, quoi qu'il arrive</p> <p><input type="checkbox"/>_{2a} Oui, en général</p> <p><input type="checkbox"/>_{1a} Rarement</p> <p><input type="checkbox"/>_{0a} Jamais</p> | <p>14 - Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :</p> <p><input type="checkbox"/>_{0b} Souvent</p> <p><input type="checkbox"/>_{1b} Parfois</p> <p><input type="checkbox"/>_{2b} Rarement</p> <p><input type="checkbox"/>_{3b} Très rarement</p> |

Annexe 5 : questionnaire général – alimentation

QUESTIONNAIRE GENERAL – ALIMENTATION

NOM: _____ Prénom : _____ Date: / /
 Id Patient : _____

DONNEES ANTHROPOMETRIQUES

26. Poids [][][][], [] kg
 27. Taille [][][][][] cm
 28. Tour de taille : [][][][] cm
 29. Tour de hanches : [][][][] cm
 30. Masse grasse : [][][] kg
 31. Masse maigre : [][][][] kg
 32. Poids minimum [][][][], [] kg, à quel âge [][][] ans
 33. Statut pondéral depuis 3 mois :
₁ ↑ [][][] kg
₂ ↓ [][][] kg
₃ Stable
 34. Poids à 20 ans [][][][], [] kg
 35. Poids maximum [][][][], [] kg, à quel âge [][][] ans
 36. SYS : [][][][] mmHg
 37a. DIA : [][][][] mmHg
 37b. bPm [][][][]

PROFIL ALIMENTAIRE

38. Combien de fois par semaine prenez-vous (quel que soit le lieu où vous le prenez) ?
 39. Indiquez à quelle heure.



	Jamais	1 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	Tous les jours de la semaine	A quelle heure
Un petit-déjeuner (une boisson et au moins un aliment solide)	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	...
Un repas de midi	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	...
Un repas du soir	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	...

40. Mangez-vous quelque chose entre les repas ?

	Jamais	Rarement	Parfois	Toujours
Entre le petit-déjeuner et le repas de midi	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Entre le repas de midi et le repas du soir	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Après le repas du soir	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃

41. Au cours des repas, vous arrive-t-il de manger une grande quantité de nourriture largement supérieure à la plupart des gens? Par exemple, vous réservez-vous plusieurs fois au cours des repas ? ₁ Oui ₀ Non

42a. Entre les repas, vous arrive-t-il de manger de manière répétitive, sans forcément vous en rendre compte, des aliments accessibles en petite quantité, sans faim et sans envie ? ₁ Oui ₀ Non

42b. Au cours des 3 derniers mois, combien de fois par semaine ces épisodes ce sont-ils produits ?
..... par semaine

43a. Vous arrive-t-il de vous réveiller la nuit pour manger ? ₁ Oui ₀ Non

43b. Consommez-vous de grandes quantités d'aliments ? ₁ Oui ₀ Non

43c. Au cours des 3 derniers mois, combien de fois par semaine ces épisodes ce sont-ils produits ?
..... par semaine

44a. Entre les repas, ressentez vous des envies irrésistibles de manger au cours desquelles vous craquez et mangez une grande quantité de nourriture jusqu'à vous sentir mal avec un sentiment de perte de contrôle et de culpabilité ? ₁ Oui ₀ Non

44b. Au cours des 3 derniers mois, combien de fois par semaine ces épisodes ce sont-ils produits ?
..... par semaine

Annexe 6 : modifiable activity questionnaire (MAQ)

Questionnaire d'activité physique

Nom :

Prénom:

Date :

Id patient :

Ce questionnaire a pour but de quantifier votre activité physique habituelle. Il vous est demandé de décrire successivement vos loisirs, votre(vos) activité(s) professionnelle(s) et vos occupations à la maison.

IL EST IMPORTANT DE REpondre A TOUTES LES QUESTIONS.

Section loisirs

Question 1 - Parmi les activités listées ci-dessous, écrivez en clair dans le tableau en bas de page celles que vous avez pratiquées au moins 10 fois au cours des 12 derniers mois. Si vous avez pratiqué une activité absente de la liste, au moins 10 fois au cours des 12 derniers mois, notez également le nom de cette activité dans le tableau. Ne comptez pas le temps passé à marcher ou à faire du vélo pour vous rendre à votre travail il sera comptabilisé dans la section " activité professionnelle et domestique ".

Précisez la fréquence de pratique de chacune des activités reportées dans le tableau.

Aérobic	Cheval/Equitation	Hockey	Natation plaisir	Roller-skate	Tennis
Badminton	Course cross	Jardinage	Natation compét.	Rugby	Vélo plaisir
Basket-ball	Danse	Jogging	Patinage plaisir	Skateboard	Vélo vitesse
Bowling	Football	Karaté judo	Patinage compétit.	Ski alpin	Planche à voile
Boxe	Frisbee	Kayak	Pêche	Ski de fond	Voile
Canoë plaisir	Golf	Marche plaisir	Ping pong/Tennis de table	Ski nautique	VTT
Canoë compétition	Gymnastique	Marche rapide	Plongée sous-marine	Squash	...autre
Chasse	Hand-ball	Moto cross	Randonnée montagne	Surf	...autre

Exemple : vous avez fait 30 à 40 mn de jogging pendant 6 mois, de 9 à 10 fois par mois

Nom de l'activité	Nombre de mois	Nombre moyen de fois/mois	Temps moyen passé à chaque fois (en minutes)
Ex : Jogging	6	9,5	35

Question 2 - En général, combien d'heures par jour regardez-vous la télévision ? (notez 0 si vous ne regardez pas la télévision)

Pendant la semaine h mn par jour

Pendant le week-end h mn par jour

Question 3 - En général, en dehors de l'activité professionnelle, combien d'heures par jour passez-vous devant l'ordinateur ou les jeux vidéos ? (notez 0 si vous ne pratiquez pas ces loisirs)

Pendant la semaine h mn par jour

Pendant le week-end h mn par jour

Question 4 - En général, en dehors de l'activité professionnelle, combien d'heures par jour consacrez-vous à la lecture ? (notez 0 si vous ne pratiquez pas cette activité)

Pendant la semaine h mn par jour

Pendant le week-end h mn par jour

Question 5 - Durant les 12 derniers mois, avez-vous passé plus d'une semaine alité(e) ou dans un fauteuil suite à une blessure, une maladie ou une opération ? Oui Non

Si oui, combien de semaines avez-vous passé alité(e) ou dans un fauteuil au cours des 12 derniers mois ?
.....semaines

Question 6 - Durant les 12 derniers mois, avez-vous eu des difficultés (douleurs...) pour effectuer l'une des activités suivantes ?

a. vous lever de votre lit ou vous coucher ? Oui Non

b. vous asseoir ou vous lever d'une chaise ? Oui Non

c. traverser une petite pièce sans vous reposer ? Oui Non

d. marcher pendant 10 minutes sans vous reposer ? Oui Non

Question 7 - Avez-vous déjà pratiqué de la compétition sportive en individuel ou par équipe (en excluant les sports pratiqués à l'école ou au lycée au titre de l'Education Physique) ? Oui Non

Si oui,

- combien d'années avez-vous pratiqué des sports en compétition ? années

- avez-vous fait de la compétition au cours des 12 derniers mois ? Oui Non

Section professionnelle et domestique

Remplissez cette partie du questionnaire en distinguant vos périodes d'activité professionnelle (Question 8) de celles d'activité à la maison en dehors des loisirs (Question 9).

Question 8 – Activité(s) Professionnelle(s)

Si, pendant les 12 derniers mois, vous étiez retraité, au foyer, au chômage, en formation ou étudiant, en invalidité ou en arrêt de travail, ne remplissez que les colonnes " profession " et " code", et passez à la question 9.

Listez dans le tableau ci-dessous les activités professionnelles que vous avez exercées pendant plus d'un mois durant les 12 derniers mois. Ce tableau ne concerne que la(les) période(s) pendant la(les)quelle(s) vous avez eu une activité professionnelle.

Reportez-vous aux tableaux en bas de page pour remplir les colonnes " Code " et " Travail pratiqué non assis ".

Exemple : vous avez été secrétaire pendant 6 mois, puis vous avez eu 2 mois de chômage, et depuis 3 mois et demi vous êtes représentante.

ACTIVITE PROFESSIONNELLE			TEMPS DE TRAJET	TEMPS MOYEN DE TRAVAIL		TRAVAIL PRATIQUE ASSIS	TRAVAIL PRATIQUE NON ASSIS		
PROFESSION	CODE	DUREE	MARCHE OU VELO (aller et retour)	Jours/sem	Heures/jour	Heures/jour	Cochez la catégorie qui décrit le mieux votre travail (une seule réponse)		
	voir " tableau des codes "	au cours des 12 derniers mois							
	N°	Nombre de mois	Minutes/jour				A	B	C
Ex. : Secrétaire	1	6	5	5	7	6,5	X		
Ex. : Représentante	3	3,5	0	4	8,75	2		X	

Tableau des codes

1. Travail dans un bureau	4. Etudiant
2. Travail à l'extérieur d'un bureau	5. Au foyer
3. Travail dans un bureau et à l'extérieur	6. Retraité
	7. Arrêt de travail, invalidité,
	8. Chômage

Tableau des catégories de travail

Catégorie A	Catégorie B	Catégorie C
Debout sans charges lourdes Ménage léger (repasser, cuisiner, laver, dépoussiérer) Marche lente avec des arrêts	Port de charges légères Marche régulière Ménage intensif (passer la serpillière, balayer, récupérer, gratter) Jardinage (planter, désherber) Peinture, plâtrage, plomberie, soudure, électricité	Port de charges moyennes à lourdes Travail en plein air (chantier, agriculture, construction, bûcheron)

Question 9 – Travaux domestiques et autre(s) occupation(s) à l'exception des loisirs

Décrivez dans le tableau ci-dessous vos occupations habituelles à la maison (hormis vos loisirs) : ménage, achats, entretien/réparation d'intérieur et d'extérieur, déplacements à pied ou à vélo (en dehors des loisirs et des trajets liés à l'activité professionnelle). Si vous avez déclaré le jardinage ou le bricolage dans la section loisirs, ne le remettez pas dans le tableau ci-dessous. Ce tableau ne concerne que les moments ou périodes en dehors de l'activité professionnelle.

Reportez-vous au tableau de la page précédente pour remplir la colonne " Temps non assis ".

ACTIVITE		TEMPS DE TRAJET	TEMPS MOYEN PASSE A CES OCCUPATIONS		TEMPS ASSIS	TEMPS NON ASSIS		
TYPE	DUREE au cours des 12 derniers mois	MARCHE OU VELO (aller et retour)				Cochez la catégorie qui décrit le mieux votre travail (une seule réponse)		
	Nombre de mois	Minutes/jour				Jours/sem	Heures/jour	Heures/jour
Ex. : recherche de travail	3	30	5	2	1,5	X		
Ex. : ménage et travaux domestiques	12	0	3	1	0	X		

Question 10 - Durant les 12 derniers mois, quelle a été la durée totale de vos congés ?

..... jours

Question 11 - Si vous considérez que les tableaux de la "Section Professionnelle et Domestique" ne permettent pas de décrire votre activité (hors loisirs) de façon satisfaisante, précisez :

Annexe 7 : questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ)

QUESTIONNAIRE DE FREQUENCE ALIMENTAIRE

NOM PRENOM
 DATE DE NAISSANCE/...../..... (Jour /Mois/Année) Id Patient :.....

INSTRUCTIONS

A lire attentivement avant de remplir le questionnaire

Ce questionnaire a pour but d'estimer vos apports alimentaires sur les 12 derniers mois.

Il est important de le remplir vous-même.

En suivant les instructions vous verrez qu'il est simple à remplir puisqu'il traduit vos habitudes alimentaires.

I-Evaluer la fréquence de consommation des aliments

Ceci est un questionnaire dit "de fréquence" : il porte sur la fréquence de consommation de chaque aliment. Il est composé de tableaux représentant chacun une grande famille d'aliments. Ces tableaux comportent 1 aliment ou groupe d'aliments par ligne. Pour chaque ligne du questionnaire, vous devez répondre à la question suivante : " Combien de fois avez-vous mangé cet aliment **au cours des 12 derniers mois**, par jour, par semaine, par mois ou par an ? "

Il faut donc y indiquer ce que vous avez mangé en moyenne au cours des 12 derniers mois, que ce soit au cours des repas (à domicile ou à l'extérieur) ou entre les repas.

Tous les jours et toutes les occasions sont à prendre en compte (jours de la semaine, week-end et jours de fête).

Les colonnes des tableaux vous permettent d'indiquer la fréquence par jour, par semaine, par mois ou par an. *Si, par exemple, vous mangez du pain chaque jour, il est plus facile d'utiliser la colonne 'par jour', par contre si vous mangez des frites plusieurs fois par mois, il sera plus facile d'utiliser la colonne 'par mois'.*

Pour chaque aliment, vous devez mettre un chiffre dans l'une des quatre colonnes ou cocher la case 'jamais' de la cinquième colonne. Il faut donc donner une réponse pour chaque ligne (remplir une case par ligne).

Attention il est indispensable de mettre un chiffre lorsqu'il y a une consommation, la croix est réservée à la case 'jamais'.

Exemple :

La réponse ci-dessous correspond à une personne qui mange 4 tranches de pain complet par jour, 2 biscottes par semaine, 3 fois par mois une viennoiserie et 6 brioches individuelles au cours des 12 derniers mois. Le pain blanc et les céréales ne sont jamais consommés.

PAIN ET CEREALES	FREQUENCE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
Un quart de baguette, une tranche de pain de mie (y compris dans les sandwiches)					<input checked="" type="checkbox"/>
Une tranche de pain complet ou aux céréales	4				<input type="checkbox"/>
Une biscotte ou cracotte		2			<input type="checkbox"/>
Une portion de céréales de type petit déjeuner (corn-flakes, cheerios, au chocolat, muesli, etc.)					<input checked="" type="checkbox"/>
Une viennoiserie (croissant, pain au chocolat, etc.)			3		<input type="checkbox"/>
Une brioche (individuelle ou en tranche)				6	<input type="checkbox"/>

Vérifiez à la fin de chaque tableau que vous avez rempli toutes les lignes.

Cas particuliers :

Les produits saisonniers (notamment les fruits) : comment exprimer dans le tableau la consommation d'un produit pendant une période limitée dans le temps ?

→ Evaluer la durée de la saison (ex : 4 mois)

→ Evaluer la quantité d'aliment consommée pendant cette période (ex : 3 tranches de melon par semaine)

→ Exprimer la fréquence par an.

Cela revient à $(3 \times 4 \text{ semaines}) \times 4 \text{ mois} = 48$ à reporter dans la colonne 'par an'.

Remarque : Il est possible d'utiliser les décimales. Par exemple, si vous consommez un produit entre deux et trois fois, notez 2,5.

II- Evaluer la quantité mangée à chaque fois

Pour la plupart des aliments, la quantité d'aliment considérée comme une portion unitaire est inscrite dans le tableau. Ainsi, le jambon est compté par tranche : on demande " combien de tranches de jambon avez-vous mangé en moyenne au cours des 12 derniers mois ? ", donc si vous mangez du jambon une fois par semaine et que vous en mangez trois tranches à la fois, vous devez mettre '3' dans la colonne 'par semaine'.

Mais attention : Pour certains aliments, il n'y a pas de quantité unitaire prédéfinie, mais un symbole . Ce symbole renvoie aux photos d'aliments situées sous le tableau concerné. Ces photos ont pour but de vous aider à évaluer la portion

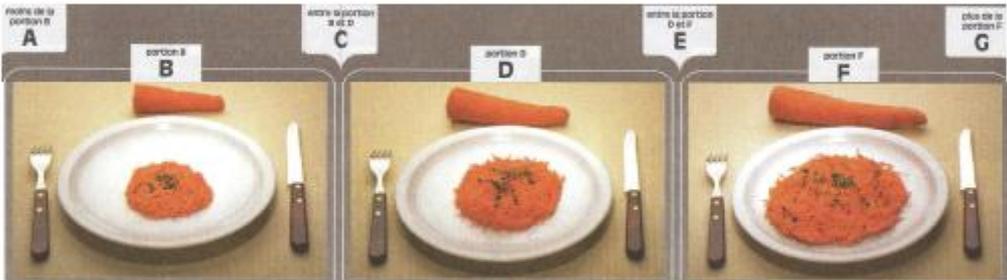
moyenne que vous consommez habituellement. Cochez uniquement la lettre qui correspond le mieux à cette quantité.

Attention ! Cette photo ne représente qu'un exemple pour les aliments de la famille concernée.

La photographie ci-dessous, par exemple, est destinée à vous aider à évaluer la portion moyenne de légumes que vous mangez en général, quel que soit le légume. La carotte n'est qu'un exemple. Il faut répondre à la question : " En général, lorsque vous mangez des légumes, quelle quantité en mangez-vous ? " en cochant une case : les lettres B, D, F correspondent aux photos, les lettres A, C, E, G aux portions se situant entre les portions B, D, F.

 **Regardez la photo ci-dessous : quand vous mangez des légumes en général, quelle quantité moyenne en mangez-vous ? Cochez la lettre qui correspond à la portion de légumes que vous mangez en moyenne (cochez une seule case) :**

A	B	C	D	E	F	G
<input type="checkbox"/>						



III- Indiquer les produits que vous mangez

Pour certains aliments, il vous est demandé de noter les deux produits que vous mangez le plus fréquemment : notez bien la marque et les noms du produit.

Exemple : pour les céréales, quelqu'un qui mange la plupart du temps des Spécial K de Kellog's ou des Golden Grahams de Nestlé remplira le tableau ainsi :

	Marque	Nom du produit
Produit 1	KELLOG'S	SPECIAL K
Produit 2	NESTLE	GOLDEN GRAHAMS

Cette information est indispensable, dans la mesure du possible, pour prendre en considération les différentes compositions nutritionnelles d'un même produit.

Merci de votre participation,

Bon courage !

A - QUESTIONNAIRE ALIMENTAIRE

A1 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

PAIN ET CEREALES	FREQUENCE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
¼ de baguette de pain blanc, une tranche de pain de mie (y compris dans les sandwiches)					<input type="checkbox"/>
¼ de baguette de pain complet ou aux céréales, une tranche de pain complet ou aux céréales (y compris dans les sandwiches)					<input type="checkbox"/>
1 biscotte, petit-grillé ou cracotte					<input type="checkbox"/>
1 part de céréales de type petit déjeuner (corn-flakes, cheerios, au chocolat, muesli, etc.)					<input type="checkbox"/>
1 viennoiserie (croissant, pain au chocolat, etc.)					<input type="checkbox"/>
1 brioche (individuelle ou en tranche)					<input type="checkbox"/>

A2. Si vous mangez des céréales, citez la ou les marque(s) et dénomination(s) exacte(s) que vous consommez le plus fréquemment :

	Marque	Nom du produit
Produit 1	_____	_____
Produit 2	_____	_____

A3 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

CONFITURE, SUCRE, MIEL	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
1 cuillerée à café de miel, confiture ou marmelade					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à café de Nutella					<input type="checkbox"/>
1 morceau ou cuillerée à café de sucre (hors édulcorant) (dans le café, le thé ou dans les yaourts, etc.)					<input type="checkbox"/>

A4 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

BOISSONS CHAUDES	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
1 tasse de café au lait					<input type="checkbox"/>
1 tasse de café noir					<input type="checkbox"/>
1 tasse de chicorée au lait					<input type="checkbox"/>
1 tasse de chicorée nature					<input type="checkbox"/>
1 tasse de chocolat chaud					<input type="checkbox"/>
1 tasse de thé nature ou au citron					<input type="checkbox"/>
1 tasse d'infusion nature ou au citron					<input type="checkbox"/>
1 tasse de thé au lait					<input type="checkbox"/>

N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

A5. Si vous buvez du chocolat, citez la ou les marque(s) et dénomination(s) exacte(s) que vous consommez le plus fréquemment :

	Marque	Nom du produit
Produit 1	_____	_____
Produit 2	_____	_____

A6 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

LAIT (hors café, thé, chocolat, chicorée)	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
1 bol de lait entier					<input type="checkbox"/>
1 bol de lait demi-écrémé					<input type="checkbox"/>
1 bol de lait écrémé					<input type="checkbox"/>
1 bol de lait fermenté					<input type="checkbox"/>
1 bol de lait de soja					<input type="checkbox"/>

A7. Si vous buvez du lait, citez la ou les marque(s) et dénomination(s) exacte(s) que vous consommez le plus fréquemment :

	Marque	Nom du produit
Produit 1	_____	_____
Produit 2	_____	_____

A8 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

YAOURTS	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
1 yaourt au lait entier nature					<input type="checkbox"/>
1 yaourt au lait entier aux fruits, aromatisé, sucré					<input type="checkbox"/>
1 yaourt au lait ½ écrémé nature					<input type="checkbox"/>
1 yaourt au lait ½ écrémé aux fruits, aromatisé, sucré					<input type="checkbox"/>
1 yaourt à 0% de matière grasse nature					<input type="checkbox"/>
1 yaourt à 0% de matière grasse aux fruits, aromatisé, sucré					<input type="checkbox"/>
1 yaourt à 0% de matière grasse à l'aspartame et aux fruits (type Taillefine, Panier de Yoplait 0%)					<input type="checkbox"/>
1 yaourt au bifidus (type Bio)					<input type="checkbox"/>
1 yaourt au soja					<input type="checkbox"/>

N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

A9 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

FROMAGE BLANC	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
½ bol de fromage blanc à 0% de matière grasse nature					<input type="checkbox"/>
½ bol de fromage blanc à 0% de matière grasse aux fruits, aromatisé, sucré					<input type="checkbox"/>
½ bol de fromage blanc à 0% de matière grasse aux fruits, à l'aspartame (type <i>Taillefine</i>)					<input type="checkbox"/>
½ bol de fromage blanc à 20% de matière grasse nature					<input type="checkbox"/>
½ bol de fromage blanc à 20% de matière grasse aux fruits, aromatisé, sucré					<input type="checkbox"/>
½ bol de fromage blanc à 40% de matière grasse nature					<input type="checkbox"/>
½ bol de fromage blanc à 40% de matière grasse aux fruits, aromatisé, sucré					<input type="checkbox"/>
1 Petit suisse (nature, <i>Petits filous</i> , <i>Petits musclés</i> , etc.)					<input type="checkbox"/>

A10. Si vous mangez des yaourts ou petits suisses, citez la ou les marque(s) et dénomination(s) exacte(s) que vous consommez le plus fréquemment :

	Marque	Nom du produit
Produit 1	_____	_____
Produit 2	_____	_____

A11 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

CREMES ET ENTREMETS	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
1 cuillère à soupe de crème fraîche entière (dans une tarte, dans un plat, etc.)					<input type="checkbox"/>
1 cuillère à soupe de crème fraîche allégée (dans une tarte, dans un plat, etc.)					<input type="checkbox"/>
1 cuillère à soupe de crème chantilly					<input type="checkbox"/>
1 coupe d'entremet (y compris maison) (crème dessert type <i>Danette</i> , <i>Liégeois</i> , <i>mousse</i> , etc.)					<input type="checkbox"/>
1 coupe de crème caramel, crème brûlée, crème anglaise					<input type="checkbox"/>

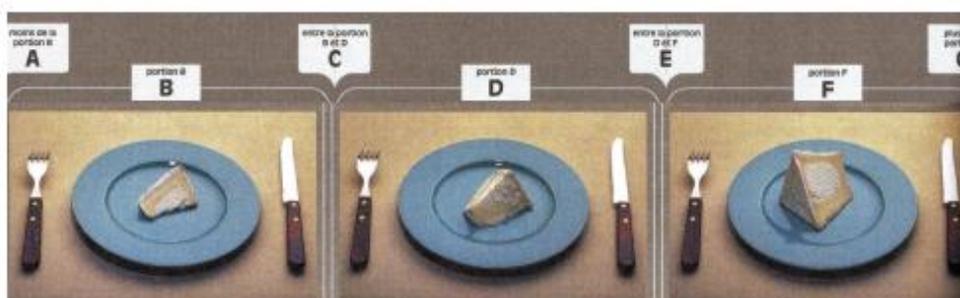
N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

A12 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

FROMAGE (lors d'un repas ou dans un sandwich) 	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	jamais
fromage fondu (<i>La vache-qui-rit, Apéricubes, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>
Bleu, Roquefort, Gorgonzola					<input type="checkbox"/>
Brie, Camembert, Munster, Pont-l'Evêque, fromage type Caprice des Dieux					<input type="checkbox"/>
fromage de chèvre					<input type="checkbox"/>
Gouda, Emmental, Gruyère, Comté, Beaufort, Parmesan, Bonbel, Babybel, Port-Salut, Saint-Paulin (<i>en morceau ou râpé</i>)					<input type="checkbox"/>
Edam, Mimolette					<input type="checkbox"/>
Mozzarella, Feta, Mascarpone					<input type="checkbox"/>
fromage allégé					<input type="checkbox"/>
fromage frais (<i>Tartare, Kiri, Boursin, St. Môret, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>

 Regardez la photo ci-dessous : quand vous mangez du fromage en général, quelle quantité moyenne en mangez vous ? Cochez la lettre qui correspond à la portion de fromage que vous mangez en moyenne (cochez une seule case) :

A B C D E F G



N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

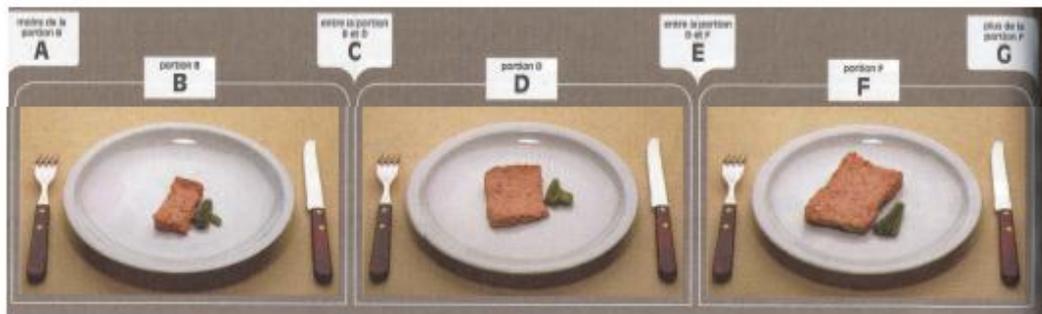
A13 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

CHARCUTERIE (lors d'un repas ou dans un sandwich)	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	jamais
1 tranche de jambon blanc					<input type="checkbox"/>
1 tranche de jambon cru ou de bacon					<input type="checkbox"/>
1 tranche de saucisson sec					<input type="checkbox"/>
1 tranche de cervelas					<input type="checkbox"/>
1 tranche de mortadelle					<input type="checkbox"/>
pâté 🍲					<input type="checkbox"/>
rillettes 🍲					<input type="checkbox"/>

🍲 Si vous avez coché pâté ou rillettes :

Regardez la photo ci-dessous : quand vous mangez du pâté ou des rillettes en général, quelle quantité moyenne en mangez vous ? Cochez la lettre qui correspond à la portion de pâté ou de rillettes que vous mangez (cochez une seule case) :

A B C D E F G



A14 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

OEUFS	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	jamais
1 oeuf à la coque, dur ou poché					<input type="checkbox"/>
1 oeuf sur le plat ou en omelette					<input type="checkbox"/>

A15. Si vous mangez des œufs enrichis, citez la marque ou la dénomination exacte du produit :

Marque ou dénomination du produit

Produit _____

N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

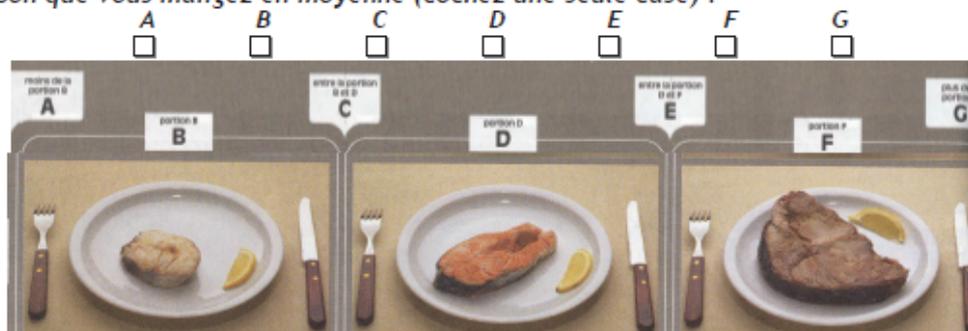
A16 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

PLATS GARNIS, COMPOSES, FOURRES (du commerce ou maison)	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	jamais
1 crêpe salée garnie					<input type="checkbox"/>
1 part de quiche ou de tarte salée					<input type="checkbox"/>
1 croque-monsieur					<input type="checkbox"/>
1 part de pizza					<input type="checkbox"/>
1 assiette de raviolis ou de lasagnes					<input type="checkbox"/>
1 sandwich grec/turc					<input type="checkbox"/>
1 plat chinois/viétnamien					<input type="checkbox"/>
1 hamburger					<input type="checkbox"/>
1 panini					<input type="checkbox"/>
1 assiette de choucroute garnie					<input type="checkbox"/>
1 assiette de cassoulet					<input type="checkbox"/>

A17 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

POISSON	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	jamais
1 assiette de fruits de mer (coquillages et crustacés)					<input type="checkbox"/>
1 portion de 3 bâtonnets de poisson pané					<input type="checkbox"/>
1 portion de poisson 'gras' (maquereau, hareng, anguille, sardine, saumon) 					<input type="checkbox"/>
1 portion de poisson 'mi-gras' (anchois, bar, carpe, espadon, flétan, rouget, roussette, thon, mullet, truite, turbot) 					<input type="checkbox"/>
1 portion de poisson 'maigre' (les autres espèces, comme cabillaud, colin, merlan, sole) 					<input type="checkbox"/>

 Regardez la photo ci-dessous : quand vous mangez du poisson en général, quelle quantité moyenne en mangez-vous ? Cochez la lettre qui correspond à la portion de poisson que vous mangez en moyenne (cochez une seule case) :

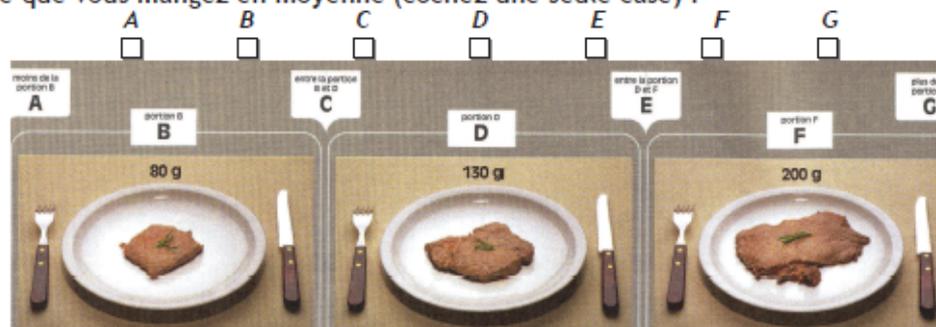


N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

A18 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

VIANDE OU CHARCUTERIE CHAUDE 	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
lapin ou volaille sans la peau (<i>dinde, poulet, canard, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>
volaille avec la peau (<i>dinde, poulet, canard, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>
steak haché					<input type="checkbox"/>
rôti ou steak de bœuf					<input type="checkbox"/>
côte ou entrecôte de bœuf					<input type="checkbox"/>
bœuf à la bourguignonne (<i>ou braisé</i>)					<input type="checkbox"/>
pot-au-feu					<input type="checkbox"/>
escalope de veau					<input type="checkbox"/>
rôti de veau					<input type="checkbox"/>
côte de veau					<input type="checkbox"/>
sauté de veau, blanquette, osso-bucco					<input type="checkbox"/>
côte d'agneau					<input type="checkbox"/>
épaule ou gigot d'agneau					<input type="checkbox"/>
sauté d'agneau, navarin, couscous, etc.					<input type="checkbox"/>
côte ou grillade de porc					<input type="checkbox"/>
rôti de porc					<input type="checkbox"/>
échine ou travers de porc					<input type="checkbox"/>
filet mignon de porc					<input type="checkbox"/>
lardons (<i>dans une salade ou dans un plat</i>)					<input type="checkbox"/>
saucisse (<i>merguez, chipolatas</i>)					<input type="checkbox"/>
foie (<i>génisse, veau, volaille, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>
autres abats (<i>rognons, tripes, boudin, andouillette, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>
viande panée (<i>cordon bleu, escalope panée</i>)					<input type="checkbox"/>

 Regardez la photo ci-dessous : quand vous mangez de la viande en général, quelle quantité moyenne en mangez-vous ? Cochez la lettre qui correspond à la portion de viande que vous mangez en moyenne (cochez une seule case) :



N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

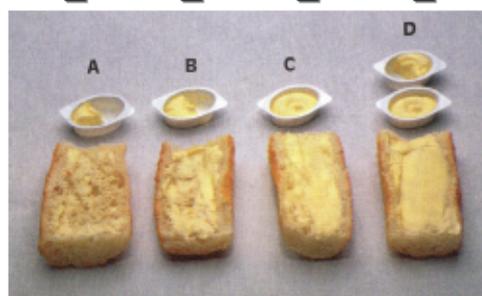
A19 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

SAUCES ET MATIERES GRASSES	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
1 cuillerée à café de mayonnaise (du commerce ou maison)					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à café de moutarde					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à café de ketchup					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à café de sauce froide du commerce (type tartare, béarnaise, américaine)					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à soupe de sauce béchamel					<input type="checkbox"/>
1 portion de 2 cuillerées à soupe de sauce pour pâtes (tomates, bolognaise, carbonara, etc.)					<input type="checkbox"/>
1 portion de 5 cuillerées à soupe de sauce chaude accompagnant la viande ou le poisson (commerce ou maison)					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à soupe de jus de cuisson de la viande					<input type="checkbox"/>
1 noisette de beurre ou margarine dans les préparations (viandes, pâtes, légumes, salades, etc.) ou pour la cuisson					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à soupe de sauce vinaigrette du commerce					<input type="checkbox"/>
Dans les préparations, pour la cuisson ou pour la vinaigrette maison :					
1 cuillerée à soupe d'huile de tournesol					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à soupe d'huile d'olive					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à soupe d'huile d'arachide					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à soupe d'huile de colza					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à soupe d'huile de maïs					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à soupe d'huile de soja					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à soupe d'huile mélangée (type Isio 4)					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à soupe d'huile Primevère					<input type="checkbox"/>
1 cuillerée à soupe d'une autre huile préciser : _____					<input type="checkbox"/>
beurre ou margarine sur le pain 					<input type="checkbox"/>

 Si vous avez coché « beurre ou margarine sur le pain » :

Regardez la photo ci-dessous : quand vous étalez du beurre ou de la margarine sur du pain, quelle quantité en mettez-vous, en moyenne ? Cochez la lettre qui correspond à la quantité de beurre ou margarine que vous mangez en moyenne sur le pain (cochez une seule case) :

A B C D



N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

A20 a- Cochez le type de beurre, margarine ou autre type de matière grasse que vous consommez le plus fréquemment dans les préparations ou pour la cuisson (*une seule réponse*) :

margarine ordinaire à environ 80% de matière grasse	<input type="radio"/>
margarine à environ 70% matière grasse (<i>type Astra</i>)	<input type="radio"/>
margarine à environ 80% de matière grasse au tournesol	<input type="radio"/>
margarine à environ 70% de matière grasse (<i>type Fruit d'Or</i>)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 60% de matière grasse (<i>type Plantafin, Le Fleurier</i>)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 60% de matière grasse à l'huile d'olive (<i>type Olivio</i>)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 60% de matière grasse au tournesol	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 60% de matière grasse (<i>type Fruit d'Or</i>)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 60% de matière grasse (<i>type Primevère</i>)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 40% de matière grasse nature (<i>type Effi ou St. Hubert 41</i>)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 25% de matière grasse nature (<i>type Bridelight</i>)	<input type="radio"/>
Fruit d'Or "pro-activ"	<input type="radio"/>
beurre nature ou demi-sel	<input type="radio"/>
beurre allégé	<input type="radio"/>
Végétaline	<input type="radio"/>
suif, saindoux, autre graisse animale	<input type="radio"/>

Si le type de matière grasse que vous utilisez le plus fréquemment pour la cuisson n'est pas listé ci-dessus, citez la marque ou la dénomination exacte du produit :

Marque ou dénomination du produit

Produit _____

A20 b- Cochez le type de beurre, margarine ou autre type de matière grasse que vous utilisez le plus fréquemment pour tartiner *(une seule réponse)* :

margarine ordinaire à environ 80% de matière grasse	<input type="radio"/>
margarine à environ 70% matière grasse (type Astra)	<input type="radio"/>
margarine à environ 80% de matière grasse au tournesol	<input type="radio"/>
margarine à environ 70% de matière grasse (type Fruit d'Or)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 60% de matière grasse (type Plantafin, Le Fleurier)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 60% de matière grasse à l'huile d'olive (type Olivio)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 60% de matière grasse au tournesol	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 60% de matière grasse (type Fruit d'Or)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 60% de matière grasse (type Primevère)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 40% de matière grasse nature (type Effi ou St. Hubert 41)	<input type="radio"/>
margarine allégée à environ 25% de matière grasse nature (type Bridelight)	<input type="radio"/>
Fruit d'Or "pro-activ"	<input type="radio"/>
beurre nature ou demi-sel	<input type="radio"/>
beurre allégé	<input type="radio"/>
Végétaline	<input type="radio"/>
suif, saindoux, autre graisse animale	<input type="radio"/>

Si le type de matière grasse que vous utilisez le plus fréquemment pour tartiner ou assaisonner n'est pas listé ci-dessus, citez la marque ou la dénomination exacte du produit :

Marque ou dénomination du produit

Produit _____

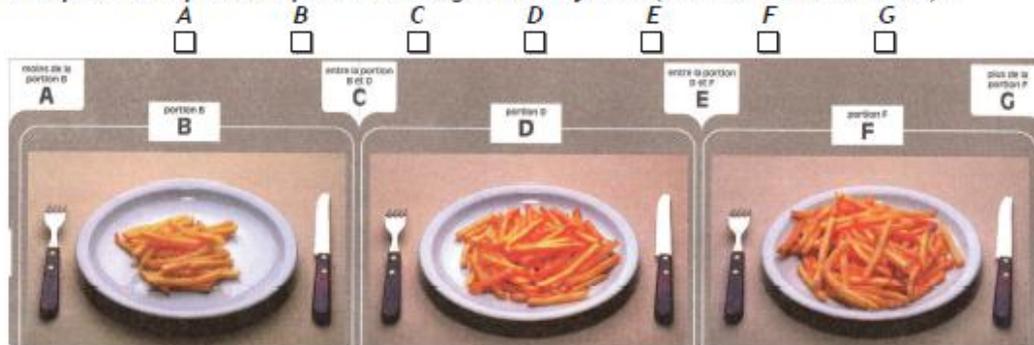
A21 - A propos de votre consommation de sel :

	OUI	NON
Mettez-vous systématiquement la salière sur la table ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Re-salez vous toujours ou presque toujours les aliments dans votre assiette ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mettez-vous toujours ou presque toujours du sel lors de la préparation des plats ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A22 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

POMMES DE TERRE 	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	jamais
salade de pommes de terre					<input type="checkbox"/>
potatoes à l'eau ou au four					<input type="checkbox"/>
potatoes sautées à l'huile ou au beurre					<input type="checkbox"/>
Purée (du commerce ou maison)					<input type="checkbox"/>
frites					<input type="checkbox"/>

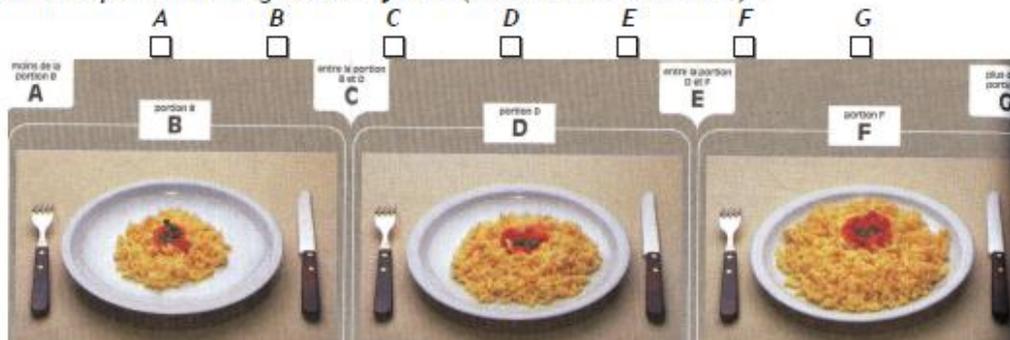
 Regardez la photo ci-dessous : quand vous mangez des pommes de terre, de la purée ou des frites en général, quelle quantité moyenne en mangez vous ? Cochez la lettre qui correspond à la portion que vous mangez en moyenne (cochez une seule case) :



A23 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

PATES, RIZ, SEMOULE 	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	jamais
pâtes					<input type="checkbox"/>
riz					<input type="checkbox"/>
semoule (y compris couscous), blé concassé, ebly					<input type="checkbox"/>

 Regardez la photo ci-dessous : quand vous mangez des pâtes, du riz ou de la semoule en général, quelle quantité moyenne en mangez vous ? Cochez la lettre qui correspond à la portion que vous mangez en moyenne (cochez une seule case) :



N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

A24 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

LEGUMES (frais, conserve, surgelé)	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	jamais
½ avocat					<input type="checkbox"/>
1 artichaut moyen					<input type="checkbox"/>
oignons (dans une sauce, une tarte, une ratatouille, etc.)					<input type="checkbox"/>
ail (dans un plat)					<input type="checkbox"/>
petit pois, légumes secs (lentilles, haricots blancs, fèves, pois cassés, pois chiches) 🍲					<input type="checkbox"/>
1 portion de champignons					<input type="checkbox"/>
soupe de légumes (chaude ou froide, du commerce ou maison)					<input type="checkbox"/>
salade verte 🍲					<input type="checkbox"/>
carottes (râpées ou cuites) 🍲					<input type="checkbox"/>
céleri 🍲					<input type="checkbox"/>
tomate 🍲					<input type="checkbox"/>
betterave 🍲					<input type="checkbox"/>
chou rouge 🍲					<input type="checkbox"/>
chou blanc 🍲					<input type="checkbox"/>
chou vert 🍲					<input type="checkbox"/>
choux de Bruxelles 🍲					<input type="checkbox"/>
chou-fleur 🍲					<input type="checkbox"/>
brocolis 🍲					<input type="checkbox"/>
haricots verts 🍲					<input type="checkbox"/>
endives (en salade ou cuites) 🍲					<input type="checkbox"/>
épinards 🍲					<input type="checkbox"/>
concombre, courgettes ou aubergines 🍲					<input type="checkbox"/>
poivrons rouge/ vert/ jaune 🍲					<input type="checkbox"/>
poireaux 🍲					<input type="checkbox"/>
fenouil 🍲					<input type="checkbox"/>
potiron 🍲					<input type="checkbox"/>
navets, radis 🍲					<input type="checkbox"/>
maïs 🍲					<input type="checkbox"/>

N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

 Regardez la photo ci-dessous : quand vous mangez des légumes en général, quelle quantité moyenne en mangez-vous ? Cochez la lettre qui correspond à la portion de légumes que vous mangez en moyenne (cochez une seule case) :

A B C D E F G



✓ **Rappel** : calcul de la consommation des fruits saisonniers.

→ Evaluer la durée de la saison (ex : 4 mois)

→ Evaluer la quantité d'aliment consommée pendant cette période (ex : 3 tranches de melon par semaine)

→ Exprimer la fréquence par an (soit : 3 x 4 semaines x 4 mois = 48 à reporter dans la colonne 'par an')

A25 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

FRUITS (entier ou sous forme de jus de fruits pressés maison)	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
1 pomme					<input type="checkbox"/>
1 poire					<input type="checkbox"/>
1 agrume (orange, mandarine, pamplemousse, citron)					<input type="checkbox"/>
1 banane					<input type="checkbox"/>
1 pêche, nectarine, brugnion ou abricot					<input type="checkbox"/>
1 morceau de melon					<input type="checkbox"/>
1 bol de cerises					<input type="checkbox"/>
1 bol de fraises, framboises ou d'autres fruits rouges					<input type="checkbox"/>
1 prune					<input type="checkbox"/>
1 kiwi					<input type="checkbox"/>
1 bol de raisins (blanc ou noir)					<input type="checkbox"/>
1 morceau d'ananas					<input type="checkbox"/>
1 mangue					<input type="checkbox"/>
1 portion de litchis frais					<input type="checkbox"/>
1 poignée de fruits secs (pruneaux, abricots, raisins, etc.)					<input type="checkbox"/>
1 coupe de fruits en compote ou au sirop					<input type="checkbox"/>

N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

A26 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

BISCUITS, GATEAUX, SUCRERIES (du commerce ou maison)	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
1 carré de chocolat (<i>noir, au lait, aux noisettes, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>
1 bonbon					<input type="checkbox"/>
1 part de tarte aux fruits					<input type="checkbox"/>
1 part de flan					<input type="checkbox"/>
1 tranche de cake ou de quatre-quarts, madeleine					<input type="checkbox"/>
1 biscuit sec au chocolat					<input type="checkbox"/>
1 biscuit sec nature (<i>petit beurre, galette</i>)					<input type="checkbox"/>
1 petit gâteau (<i>barquettes, figolu, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>
1 brownie, 1 part de gâteau au chocolat					<input type="checkbox"/>
1 pâtisserie à la crème					<input type="checkbox"/>
1 barre chocolatée ou aux céréales (<i>Mars, Twix, Granny, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>
1 crêpe sucrée ou 1 gaufre					<input type="checkbox"/>
1 boule de sorbet					<input type="checkbox"/>
1 boule de glace					<input type="checkbox"/>

A27. Si vous mangez des biscuits, citez la ou les marque(s) et dénomination(s) exacte(s) que vous consommez le plus fréquemment ?

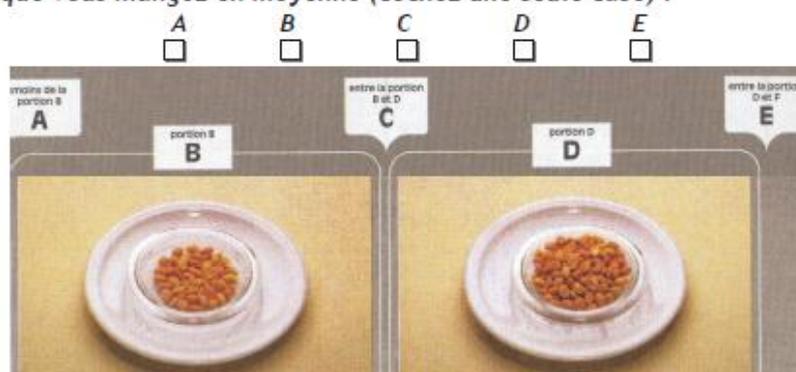
Marque	Nom du produit
Produit 1 _____	_____
Produit 2 _____	_____

N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

A28 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

SNACKS SALES	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
1 poignée de gâteaux apéritifs salés (hors mélange de fruits secs)					<input type="checkbox"/>
1 portion de chips					<input type="checkbox"/>
1 cornet ou un sachet de pop-corn					<input type="checkbox"/>
1 portion de fruits oléagineux salés (cacahuètes, amandes, pistaches, noisettes, noix, etc.) 					<input type="checkbox"/>
1 portion de fruits oléagineux non salés (cacahuètes, amandes, pistaches, noisettes, noix, etc.) 					<input type="checkbox"/>

 Regardez la photo ci-dessous : cochez la lettre qui correspond à la portion de fruits oléagineux que vous mangez en moyenne (cochez une seule case) :



A29 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

BOISSONS FROIDES NON ALCOOLISEES	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	Jamais
1 verre de jus de fruits du commerce					<input type="checkbox"/>
1 verre de sirop à l'eau					<input type="checkbox"/>
1 verre de soda (Coca-cola, Sprite, Fanta, Orangina, Ice Tea, etc.)					<input type="checkbox"/>
1 verre de soda light					<input type="checkbox"/>
1 verre d'eau minérale: remplissez la case et précisez la marque : _____					<input type="checkbox"/>
1 verre d'eau du robinet					<input type="checkbox"/>
1 verre de bière sans alcool					<input type="checkbox"/>

N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

A30. Si vous buvez du jus de fruits du commerce, citez la ou les marque(s) et dénomination(s) exacte(s) que vous consommez le plus fréquemment ?

	Marque	Nom du produit
Produit 1	_____	_____
Produit 2	_____	_____

A31 - Au cours des 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous consommé :

BOISSONS ALCOOLISEES	FREQUENCE MOYENNE				
	par jour	par semaine	par mois	par an	jamais
1 verre de cidre					<input type="checkbox"/>
1 verre de bière blonde ou brune					<input type="checkbox"/>
1 verre de vin blanc, rosé ou de champagne					<input type="checkbox"/>
1 verre de vin rouge					<input type="checkbox"/>
1 verre d'alcool anisé (<i>Ricard, Pastis</i>)					<input type="checkbox"/>
1 verre d'apéritif (<i>Cherry, Porto, Martini, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>
1 verre d'alcool fort (<i>whisky, gin, vodka, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>
1 verre de liqueur (<i>Amaretto, Cointreau, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>
1 verre de digestif (<i>cognac, calvados, rhum, etc.</i>)					<input type="checkbox"/>

A32- Si des aliments ou boissons que vous consommez habituellement (au moins une fois par semaine) ne sont pas mentionnés dans ce questionnaire, merci de les noter ci-dessous :

NOM DE L'ALIMENT OU DE LA BOISSON	UNITE (verre, tranche, cuillère etc.)	NOMBRE DE FOIS PAR SEMAINE

N'oubliez pas de mettre un **chiffre** quand il y a une consommation et n'oubliez pas de vérifier que vous avez rempli chaque ligne de chaque

A33- Si vous consommez habituellement (au moins une fois par semaine) des aliments enrichis (jus de fruits, céréales pour petit-déjeuner, pâtes, lait etc.) merci de les noter ci-dessous :

NOM DE L'ALIMENT OU DE LA BOISSON	UNITE (verre, tranche, cuillère etc.)	NOMBRE DE FOIS PAR SEMAINE

B - REGIME ALIMENTAIRE

B1. Actuellement, suivez-vous un régime alimentaire particulier ?

- Oui si oui, passez à la question suivante
 Non si non, passez à la page suivante

B2. Pour quelle raison suivez-vous un régime ? (plusieurs réponses possibles)

Pour diminuer le taux de cholestérol	<input type="checkbox"/>
Pour diminuer la pression artérielle	<input type="checkbox"/>
Pour le diabète	<input type="checkbox"/>
Pour maigrir	<input type="checkbox"/>
Pour rester en forme	<input type="checkbox"/>
Pour éviter de maigrir	<input type="checkbox"/>
Autre raison précisez laquelle :	<input type="checkbox"/>

B3. Quelle sont les caractéristiques de votre régime ? (plusieurs réponses possibles)

pauvre en graisses	<input type="checkbox"/>
pauvre en glucides	<input type="checkbox"/>
pauvre en sel	<input type="checkbox"/>
pauvre en alcool	<input type="checkbox"/>
riche en graisses	<input type="checkbox"/>
riche en glucides	<input type="checkbox"/>
riche en (huile de) poisson	<input type="checkbox"/>
riche en produits laitiers	<input type="checkbox"/>
Autres caractéristiques précisez laquelle :	<input type="checkbox"/>

B4. Votre régime est :

Prescrit par un médecin, généraliste, spécialiste ou diététicien	<input type="checkbox"/>
Lu / trouvé / entendu dans un magazine, un livre, sur Internet, à la radio ou à la télévision	<input type="checkbox"/>
Défini par vous-même ou par un proche	<input type="checkbox"/>
Autre (précisez) :	<input type="checkbox"/>

C - LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES

C1. Prenez-vous actuellement des vitamines ou des minéraux sous forme de compléments alimentaires c'est-à-dire sous forme de comprimés, gélules, sachets de poudre, sirop ? (une seule réponse possible)

Oui

Non

C2. Si oui, quelles sont les marques et dénomination exactes de ce(s) complément(s) alimentaire(s) ? Cette question portent uniquement sur les 3 compléments alimentaires que vous consommez le plus souvent. Si vous ne consommez qu'un complément alimentaire, remplissez uniquement la ligne Produit 1. Si vous ne consommez que 2 compléments alimentaires, remplissez uniquement les lignes Produit 1 et Produit 2. Pour répondre aux questions munissez-vous, si possible, des emballages.

	Laboratoire	Nom du produit	Fréquence
Produit 1	_____	_____	_____
Produit 2	_____	_____	_____
Produit 3	_____	_____	_____

D- Remplissage du questionnaire

D1- Avez-vous rempli ce questionnaire :

seul(e)	<input type="checkbox"/>
avec l'aide de votre conjoint(e)	<input type="checkbox"/>
avec l'aide d'une autre personne : précisez laquelle.....	<input type="checkbox"/>

Vous voici arrivé à la fin du questionnaire: vérifiez bien que vous avez rempli chaque ligne de chaque tableau d'aliments.

MERCI BEAUCOUP D'AVOIR PRIS LE TEMPS DE REMPLIR CE QUESTIONNAIRE !

Le récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC₄R), médiateur central de la voie de la leptine et des mélanocortines, joue un rôle crucial dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. Les mutations sur ce gène pourraient entraîner des modifications du comportement alimentaire et affecter la perte poids après chirurgie bariatrique.

Dans une étude cas-témoins incluant 19 patients porteurs d'une mutation MC₄R fonctionnelle appariés à 38 témoins sans mutation nous avons comparé les caractéristiques du comportement alimentaire et d'activité physique de ces deux groupes. Les mutations MC₄R fonctionnelles et hétérozygotes n'augmentaient pas le risque de désordres du comportement alimentaire, et n'affectaient pas le niveau d'activité physique chez des adultes obèses de poids stable. La consommation alimentaire des porteurs de mutation MC₄R était moins riche en lipides et plus riche en glucides.

Dans une étude cas-témoins incluant 9 porteurs de mutation MC₄R fonctionnelle, 7 porteurs de l'allèle C du variant rs17782313, 10 porteurs des polymorphismes Val103Ile et Ile251Ile et 22 porteurs du polymorphisme A-178C appariés à 2 témoins sans mutation, nous avons comparé, pour chaque individu, la perte de poids et le pourcentage de masse grasse après chirurgie bariatrique. Aucune mutation MC₄R (rare ou polymorphisme) n'est associée ni à une perte de poids et ni à un pourcentage de masse grasse différents 1 an après une chirurgie bariatrique, en comparaison aux témoins. Les variations pondérales à plus long terme doivent être étudiées.

Les résultats de nos analyses suggèrent que les adultes porteurs de mutation MC₄R fonctionnelle et hétérozygote ne nécessitent pas une prise en charge nutritionnelle spécifique. De plus, la présence de mutations et de polymorphismes en amont ou sur le gène MC₄R ne doit pas influencer la décision d'avoir recours à une chirurgie bariatrique.

Melanocortin-4 receptor mutations : associations with weight loss and eating behaviour in obese adult subjects.

The melanocortin-4 receptor (MC₄R), central mediator of the leptin and melanocortin pathway, plays a crucial role in food intake and energy expenditure regulation. Mutations in this gene may lead to changes in eating behaviour and affect weight loss after bariatric surgery. In a case-control study including 19 patients, carriers of MC₄R functional mutation, and 38 matched controls without mutation, we compared the eating behaviour and physical activity characteristics in both groups. The functional and heterozygous MC₄R mutations did not increase the risk of eating behaviour disorders, and did not affect the level of physical activity in stable weight obese adults. MC₄R mutation carriers appeared to have a higher intake of carbohydrates and a lower intake of lipids.

In a case-control study including nine functional MC₄R mutation carriers, 7 carriers of the allele rs17782313-C, 10 carriers of the polymorphisms Val103Ile and Ile251Ile and 22 carriers of the polymorphism A-178C matched with two controls without mutation, we compared for each individual the weight loss and the percentage of fat mass after bariatric surgery. None of the MC₄R mutation (rare or polymorphism) was associated with a difference in weight loss and fat mass at 1 year, compared to controls, after bariatric surgery. The longer-term anthropometric variations should be investigated.

Our results suggest that adult carriers of heterozygous functional MC₄R mutation do not require specific nutritional treatment. In addition, the presence of mutations and polymorphisms downstream or in the MC₄R gene should not influence the decision to undergo bariatric surgery.

DISCIPLINE : biologie – santé publique

MOTS-CLES : obésité, récepteur aux mélanocortines de type 4, comportement alimentaire, chirurgie bariatrique, cas-témoins, épidémiologie, génétique.

Unité de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle, Sorbone-Paris-Cité/U557 Inserm/ U1125 INRA/ Cnam/ Université Paris 13, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny, France