Tome 187 — N° 7 2003

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par

MM. Jacques-Louis Binet, Secrétaire perpétuel
et Raymond Ardaillou, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier

ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE
16, RUE BONAPARTE — 75272 PARIS CEDEX 06
http://www.academie-medecine.fr

2003 — Tome 187 — N° 7

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Louis AUQUIER, Secrétaire perpétuel
et Jacques-Louis BINET, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER

Les sommaires du « Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine » sont reproduits dans les « Current Contents » de l'Institute for Scientific Information (Philadelphie). Les articles sont indexés dans le « Bioresearch Index » du Biosciences Information Service (Philadelphie), dans l'index Medicus, dans Excerpta medica et dans le « Bulletin Signalétique » du C.N.R.S. (Paris).

sommaire

Communications

1225 Physiologie de l'axe somatotrope : intérêt des expériences d'invalidation génique
Physiology of the somatotropic axis : interest of gene inactivation experiments
Y. Le Bouc

1249 Stratégie diagnostique et thérapeutique du Syndrome de Zollinger-Ellison associé à une néoplasie endocrine multiple de type I (NEM I) : l' expérience du Groupe d'études et de Recherches sur le Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE) : Bichat 1958-1999)
Diagnostic and therapeutic strategy in patients with Zollinger-Ellison Syndrome and multiple endocrine neoplasia type I (MEN-I)
M. Mignon

1261 Mécanismes moléculaires de la formation de la bile et des maladies cholestatiques
Molecular pathogenesis of bile formation and cholestatic diseases
R. Poupon

Séance thématique sur « Le diabète sucré à l'aube du troisième millénaire »
« Diabetes mellitus at the down of the third millenium »

1277 La situation actuelle de la maladie diabétique par *M. Guéniot*

1285 Le diabète insulino-dépendant : nouveautés thérapeutiques
Insulindependent diabetes : new therapeutics

Traitement du diabète insulino-dépendant par suppléance électromécanique : vers le pancréas artificiel
Treatment of type I diabetes by electromechanical suppleance : towards the artificial endocrine pancreas
J. Bringer, G. Costalat, Cl. Jaffiol, E. Renard.

1297 La suppléance cellulaire : acquis et perspectives
Cell replacement : facts and perspectives
J. Oberholzer

1307 Le diabète non insulino-dépendant : une affection en expansion
Non insulin dependent diabetes : an expanding disease

Importance d'une approche multidisciplinaire
A multidisciplinary approach is requested
P. Lefebvre

1317 Ophtalmopathie diabétique : Actualités de la rétinopathie diabètique
Diabetic retinopathy : to day
D. Chauvaud

1327 Conclusions
Cl. Jaffiol

Séance commune Académie nationale de médecine, Académie nationale de pharmacie sur « l'Obésité »

1335 Introduction
A. Uzan et G. Blancher

1343 Histoire naturelle de l'obésité
Natural course of obesities
A. Basdevant

1357 Le tissu adipeux. Nouveaux aspects
New insights into adipose cell biology
I. Dugail

1367 Éléments de physiologie et de neurobiologie de la prise alimentaire
Physiological and neurobiological aspects of feeding
I. Costentin

1379 Remarques sur l'alimentation
Brief survey about feeding and obesity
P. Delaveau

1391 Conclusions
M. Tubiana

Chronique Historique

1397 Edmond Nocard : un précurseur en microbiologie, en pathologie comparée et santé publique *par Ch. Pilet*

Rapports et Recommandations

1403 La sécurité alimentaire dans l'Union Européenne *par M. Tubiana*
Food safety in the European Union

1407 La sécurité des programmes de vaccination *par P. Van Damme*
Safety of vaccination programs

1411 L'obésité de l'enfance *par P. Lachmann*
Childhood obesity

1415 La tuberculose résistante aux antibiotiques *par F. Portaels*
Antibiotic-resistant tuberculosis

1417 Prise en charge de l'état sanitaire des personnes âgées. Les leçons de la canicule
The medical care of elderly. The lessons of the heat wave.
Par D. Pellerin et H. Hamard

1423 Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'au minérale naturelle, après transport à distance, l'eau du captage « Les Capucins » situé sur la commune de Saint-Jean d'Angély (Charente Maritime).
Report about the request for permission to use natural mineral water, when getting out and after transport thewater from boring " Les Capucins " situé sur la commune de Saint-Jean d'Angély (Charente Maritime) France.
Par P. Queneau

Communiqué

1427 Le diabète sucré à l'aube du 3ème millénaire : Recommandations
Diabetes mellitus at the dawn of the third millenium
par Cl. Jaffiol

Vie de l'Académie

1429 Actes

Recommandations aux auteurs

1447 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1449 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1225-1247, séance du 7 octobre 2003

Physiologie de l'axe somatotrope : intérêt des expériences d'invalidation génique

Physiology of the somatotropic axis : interest of gene inactivation experiments

Yves LE BOUC *, Christine GICQUEL, Martin HOLZENBERGER

RÉSUMÉ

La physiologie de l'axe somatotrope (hormone de croissance, insulin-like growth factors) a connu ces dernières années un second souffle grâce aux techniques de modifications géniques chez la souris : transgénèse classique et surtout invalidation de gènes par recombinaison homologue. Ces résultats, confrontés aux données phénotypiques et moléculaires de différentes affections, notamment de retards staturaux, ont permis d'améliorer encore la connaissance de la fonction des divers paramètres de l'axe somatotrope et notamment du système des insulin-like growth factors. Durant la vie fœtale, IGF-II (soumis à empreinte parentale différentielle) et IGF-I sont primordiaux pour la croissance staturo-pondérale et le développement de différents organes notamment le tissu adipeux. L'action des deux IGF est médiée par le récepteur des IGF de type 1. L'invalidation totale d'IGF-I, d'IGF-II ou du récepteur des IGF de type 1, entraîne un retard de croissance. Leur poids de naissance est respectivement de 60 %, 60 % et 45 % du poids normal. L'association de ces différentes altérations a permis de montrer qu'IGF-II agissait également via un autre récepteur non encore caractérisé. De plus, l'invalidation du gène d'IGF-I au niveau du foie, organe qui assure la concentration d'IGF-I dans la circulation sanguine, n'entraîne pas d'altération de la croissance démontrant l'importance de l'action para et autocrine d'IGF-I en périphérie sous l'action directe de la GH. L'IGF-I endocrine possède un rôle métabolique et mitotique important ; ce dernier pourrait favoriser le développement de cancers du sein, de la prostate, et du côlon. En période postnatale, les souris présentant une invalidation du récepteur des IGF de type 1 à l'état homozygote ne sont pas viables. Ce sont les invalidations partielles ou conditionnelles qui ont permis d'étudier plus avant la physiologie d'IGF-I et de son récepteur à l'âge adulte. Le récepteur des IGF de type 1 (comme IGF-I) est très impliqué dans la croissance staturo-pondérale postnatale et la croissance pubertaire, contrairement à IGF-II. Le récepteur activé agit de façon différente et de façon spécifique sur chaque tissu. Enfin, le récepteur des IGF de type 1 vient d'être impliqué dans le contrôle de la durée de vie : une diminution de l'expression de 50 % du récepteur augmente significativement la durée de vie

* Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau 75571 Paris cedex 12.
Et INSERM Unité 515, Hôpital Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12.

Tirés-à-part : Professeur Yves Le Bouc, à l'adresse de l'hôpital Armand-Trousseau ci-dessus.
Article reçu le 10 mars 2003, accepté le 31 mars 2003.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1225-1247, séance du 7 octobre 2003

de ces souris ; cette augmentation profitant davantage aux femelles. Les invalidations associant une spécificité en fonction d'un tissu, d'un stade du développement ou étant inductibles par un produit exogène, permettront dans l'avenir de disséquer encore plus finement le rôle des différents acteurs du système IGF.

MOTS CLÉS : FACTEUR CROISSANCE IGF 1. RECEPTEUR IGF TYPE 1. TRANSGENE. CROISSANCE.

SUMMARY

Research into the somatotropic axis (growth hormone, insulin-like growth factors) has received renewed attention in the last few years, owing to techniques for genetic modification in the mouse, essentially transgenesis, and gene inactivation. The results, compared with phenotypic and molecular data for various pathological conditions, e.g. short stature, have increased our understanding of the function of the various parameters of the somatotropic axis, especially those of the insulin-like growth factor (IGF) system. During fetal development, IGF-II (which is subject to imprinting) and IGF-I are essential for increases in height and weight and for development of the various organs, adipose tissue in particular. The action of these two IGF is mediated by the IGF type 1 receptor. Total inactivation of the IGF-I gene, the paternal allele of the IGF-II gene or the IGF type 1 receptor gene leads to growth retardation resulting in mouse fetuses weighing only 60 %, 60 % and 45 % of their wild-type controls. Combinations of these inactivations have shown that IGF-II also exerts its effects by interacting with another, as yet uncharacterized receptor. Moreover, inactivation of the IGF-I gene specifically in the liver, organ which normally maintains the high IGF-I concentrations in the blood (endocrine action), has no effect on growth, demonstrating that local IGF-I plays an auto/paracrine role in the periphery, under the direct influence of growth hormone (GH). However, endocrine IGF-I plays an important role in metabolism and cellular proliferation, and its function in mitosis may favor the development of cancer in the breast, colon and prostate. Mice with homozygous inactivation of the IGF type 1 receptor gene are not viable after birth. Partial and conditional inactivation have made it possible to study the physiology of these factors in adult animals. In contrast to IGF-II, the IGF type 1 receptor is, like IGF-I, involved in postnatal growth regulation. Lack of IGF type 1 receptor or of IGF-I affects both height and weight, and shows that this receptor is particularly involved in promoting pubertal growth. The activated receptor acts differently and specifically in each tissue. Finally, the IGF type 1 receptor has recently been implicated in the control of lifespan : a 50 % decrease in the number of receptors increased the lifespan of these mice by 26 %. This increase displayed sexual dimorphism, being greater for females (33 %) than for males (16 %). Invalidations combining different properties - specificities according to tissue, development stage or inducibility by an exogenous product - will facilitate fine dissection of the roles of the various ubiquitous actors in the IGF system.

KEY WORDS (Index Medicus) : INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1. RECEPTOR, IGF TYPE 1. TRANSGENES. GROWTH.

AXE SOMATOTROPE : INTRODUCTION

L'axe somatotrope a tout d'abord été abordé par les physiologistes grâce aux expériences classiques d'ablation d'hypophyse. Celles-ci entraînent chez le jeune rat

une altération de la croissance staturo-pondérale. La purification d'extraits hypophysaires capables de compenser cette ablation a permis d'identifier l'hormone somatotrope ou hormone de croissance hypophysaire (couramment appelée GH selon la terminologie anglo-saxonne : Growth Hormone). Ce n'est qu'en 1957 [1] que le concept de somatomédine (médiation de l'hormone somatotrope) a été développé. En effet, la GH n'agit pas directement *in vitro* sur les cellules cartilagineuses en culture, mais c'est lorsqu'elle est injectée *in vivo* chez le rat hypophysectomisé qu'elle est capable de faire réapparaître dans son sérum un facteur (la somatomédine) induisant prolifération et différenciation des cellules cartilagineuses en culture. Cette somatomédine est produite par le foie sous l'influence de la GH. Entre 1957 et 1978, deux sortes de recherches étaient menées en parallèle. La première tentait de purifier à partir du sérum cette somatomédine, alors que la deuxième de façon complètement indépendante essayait de purifier à partir du sérum un facteur *insulin-like* : le NSILA (*Non Suppressive Insulin-like Activity*) qui persistait après précipitation de l'insuline par des anticorps spécifiques. Le NSILA fut purifié en premier [2]. Il s'agissait en fait de deux molécules très voisines : les insulin-like growth factor I et II, proches de la pro-insuline.

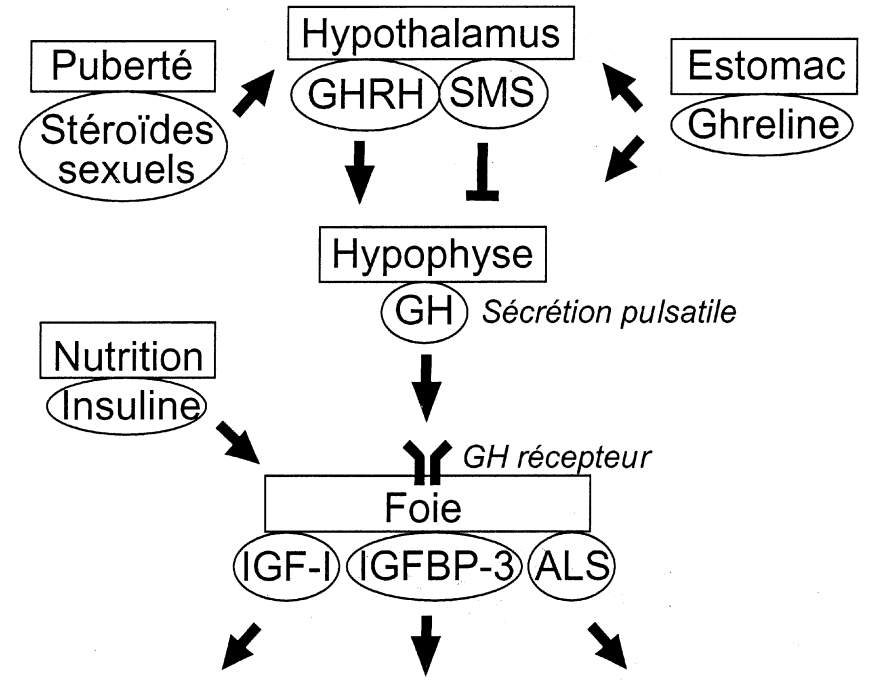
Ultérieurement, la somatomédine s'est avérée être la même molécule qu'IGF-I. Cette molécule possède en effet à la fois des propriétés insulin-like et de facteur de croissance.

Dans les années 1970-1980 en tentant de tester l'effet biologique de surnageant de culture hépatique (effet de croissance sur les cellules de cartilage de conjugaison, ou effet insulinique sur le muscle diaphragmatique), différentes équipes ont mis en évidence une inhibition alors qu'elles attendaient une activation. Ce fut le début de la caractérisation des protéines de liaison spécifiques des IGF (IGF binding protein ou : IGFBP). En parallèle, deux sites de liaison membranaire ont été mis en évidence : l'un liant préférentiellement l'IGF-I et l'autre l'IGF-II. La caractérisation des gènes des IGF, des IGFBP et des récepteur des IGF a été effectuée dans les années 1980-1990. L'analyse de l'expression de ces facteurs dans différents tissus a mis en évidence la production ubiquitaire des IGF, des IGFBP et des récepteurs des IGF. Il existe cependant une spécificité d'expression en fonction du développement, du tissu ou d'une situation métabolique ou hormonale donnés.

LA FAMILLE DES FACTEURS DE CROISSANCE INSULIN-LIKE

Les insulin-like growth factors

Les insulin-like growth factors **:** IGF-I (dont le gène est localisé sur le chromosome 12q22-24.1) et IGF-II (gène localisé sur le chromosome 11p15, comme celui de l'insuline) sont impliqués dans le métabolisme intermédiaire, le développement, la croissance staturale, la différenciation et la prolifération cellulaires ainsi que dans l'inhibition de l'apoptose [3]. IGF-I est contrôlé en période postnatale par la GH,



Repartition d'IGF dans la circulation sanguine :

Association	Demi-vie	Pourcentage
IGF (libre)	10 min	1%
IGF + IGFBP	30 min	10-20%
IGF + IGFBP-3 + ALS	12-14 h	>80%

FIG. 1. — Facteurs de contrôle de l'axe somatotrope au niveau hypothalamique, hypophysaire et hépatique. Dans la circulation sanguine, l'IGF peut circuler libre ou lié aux IGFBP et à l'ALS, ce qui détermine sa clairance. La GH et l'IGF-I exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécretion de GH au niveau hypothalamique.

mais aussi par la nutrition et l'insuline (figure 1). La GH est elle-même contrôlée par le GHRH (stimulateur) et la somatostatine (inhibiteur) hypotholamiques qui intègrent les informations centrales et périphériques (glycémie, amino-acidémie, sommeil, stress). La GH et l'IGF-I exercent un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamique. La GH est également stimulée par la Ghréline produite par l'estomac [4] et par les stéroïdes sexuels, expliquant lors de la puberté le pic de sécrétion de GH et d'IGF-I, contemporain de l'accélération de la vitesse de croissance [5, 6]. IGF-I,

durant la vie postnatale, est principalement synthétisé par le foie qui assure la quasi totalité de la concentration sérique (action endocrine). Il est aussi cependant synthétisé au niveau de nombreux tissus fœtaux et adultes pour agir localement (action auto-paracrine) [3, 5, 6]. Sa concentration sérique est aussi dépendante de la concentration de sa protéine de liaison principale l'IGFBP-3 et de l'*Acid-Labile Subunit* (ALS). L'IGF-I, l'IGFBP-3 et l'ALS sont dépendantes de la GH et forment un complexe stable augmentant la demi-vie de l'IGF par diminution de sa clairance [3,5,6]. Le contrôle de l'expression d'IGF-I est donc fonction de stimuli hormonaux mais aussi du tissu et du stade de développement.

IGF-II est synthétisé par la plupart des tissus et de façon importante chez le fœtus. Sa concentration sérique chez l'homme est toujours supérieure à celle d'IGF-I que ce soit lors de la période fœtale ou postnatale. Le contrôle d'IGF-II est moins connu que celui d'IGF-I. Il a été cependant mis en évidence un contrôle par empreinte parentale différentielle. Seul l'allèle paternel s'exprime [6]. En dehors du rôle d'IGF-II sur la croissance staturo-pondérale fœtale, aucune fonction biologique ne lui a été clairement attribuée. Cependant en pathologie tumorale, les surexpressions d'IGF-II associées à des anomalies structurales ou fonctionnelles de la région 11p15 sont fréquemment observées [7, 8].

Récepteurs des IGF

Les IGF exercent leurs actions par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques dont les gènes et les protéines sont bien caractérisés [3] (figure 2).

Le récepteur des IGF de type 1 *(IGF1R)* dont le gène est situé sur le chromosome 15 (15q26.3) présente une structure tétramérique voisine de celle du récepteur de l'insuline et comme celui-ci une activité tyrosine-kinase. Ce récepteur lie préférentiellement IGF-I mais aussi (avec une affinité moindre) IGF-II et (encore moins) l'insuline. Les voies de signalisation intracellulaire recrutent des molécules qui sont également utilisées par celles de l'insuline. Il est, en l'état actuel de nos connaissances, difficile de comprendre que chaque substrat (insuline et IGF) puisse engendrer une action qui lui est propre.

Le récepteur des IGF de type 2 (IGF2R), dont le gène est situé sur le chromosome 6q26-27, est en fait identique au récepteur cation-indépendant du mannose-6-phosphate. Il lie préférentiellement IGF-II, très peu IGF-I et ne lie pas l'insuline. Il est composé d'une seule chaîne polypeptidique dont le domaine intracellulaire est très court. La fonction de ce récepteur est de permettre le transit d'enzymes lysosomiales entre la membrane plasmique, l'appareil de Golgi et les lysosomes. Ce récepteur ne transduit pas le signal IGF-II mais permet sa dégradation [6, 9].

Les protéines de liaison des IGF

Les protéines de liaison des IGF (IGFBP) ont de hautes affinités (de l'ordre de $10^{10}M^{-1}$) pour les IGF et leurs sont spécifiques car elles ne lient pas l'insuline ni

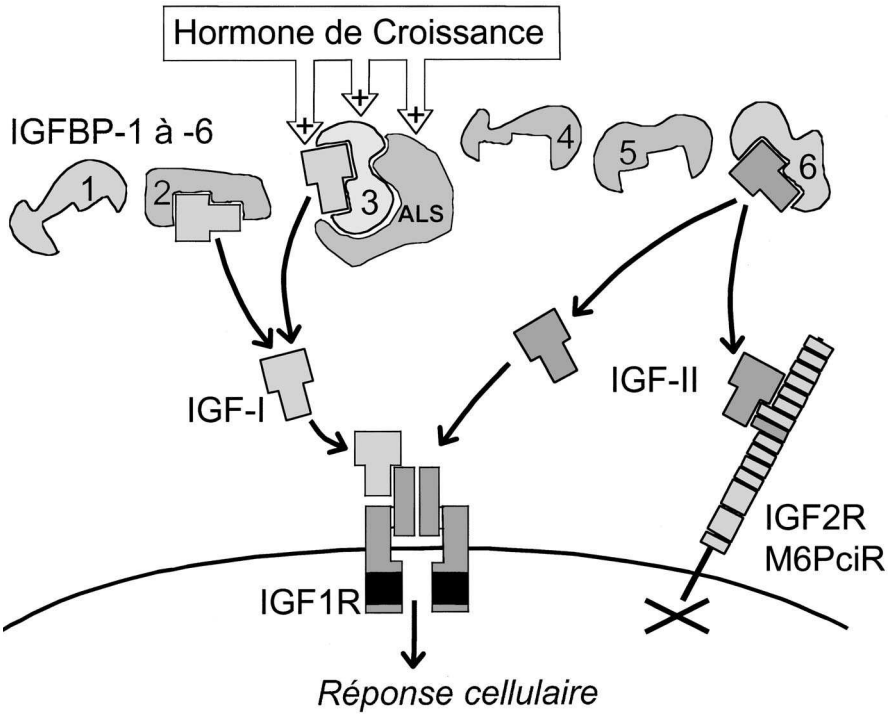


FIG. 2. — Le système IGF est formé de 2 insulin-like growth factors (IGF-I et II), leurs 6 protéines de liaison (IGFBP) et de 2 récepteurs des IGF. Le récepteur de type 1 (IGFR1) est structurellement apparenté à celui de l'insuline et médie les effets métaboliques et de croissance d'IGF-I et d'IGF-II. Le type 2 ou récepteur cation-indépendant du mannose-6-phosphate (IGF2R/M6PciR) assure la clairance d'IGF-II.

d'autres peptides. Leurs poids moléculaires varient de 24 à 42 kDa. Elles sont au nombre de 6 (figure 2) et sont synthétisées dans différents tissus. Leurs expressions dépendent du statut nutritionnel et hormonal, du stade du développement et du type cellulaire. Leurs gènes sont respectivement localisés sur les chromosomes 7p11-13 pour IGFBP-1 et IGFBP-3, 2q35-36 pour IGFBP-2 et IGFBP-5, 17q12-21 pour IGFBP-4 et 12q13 pour IGFBP-6 [3, 10]. Dans le sérum, ces IGFBP sont en quantité importante, de l'ordre de plusieurs microgrammes pour la plus importante IGFBP-3 (42-39 kDa), dont l'expression hépatique est stimulée par la GH. En fixant l'IGF-I ou l'IGF-II, les IGFBP forment un complexe binaire (50 kDa). Le complexe binaire impliquant l'IGFBP-3 peut s'associer à l'ALS pour former un grand complexe de 150 kDa assurant ainsi une demi-vie dans la circulation plus longue (figure 1). Ceci concerne 80 à 90 % du stock sérique d'IGF. Le contrôle hormonal de l'expression d'IGFBP-3 au niveau hépatique (stimulation par la GH, l'IGF-I et l'insuline) ou d'IGFBP-1 (inhibition par l'insuline) est bien documenté. L'action

des IGFBP est de moduler les effets d'IGF soit en les inhibant (effet de séquestration : l'affinité des IGFBP pour les IGF est supérieure à celle des récepteurs pour ces mêmes ligands) soit en les potentialisant (liaison des IGFBP à la membrane cellulaire ou à la matrice extracellulaire, induisant une diminution de l'affinité et une augmentation de la biodisponibilité pour les récepteurs). S'y ajoute de nombreuses modifications post-traductionnelles : glycosylation, phosphorylation, protéolyse ménagée (pour la plus connue IGFBP-3 de 42-39 kDa en 30 kDa) qui modifient leurs affinités pour les IGF et donc leurs effets. De plus, il a été récemment montré que certaines IGFBP pouvaient agir par elles-mêmes en dehors de toute liaison aux IGF. Ces effets propres et leurs mécanismes d'action sont en cours d'étude.

Les effets des éléments du système IGF (IGF-I, IGF-II, IGFBP et récepteurs) ont d'abord été déduits de l'analyse des concentrations sériques dans différentes pathologies notamment nutritionnelles et retards staturaux, ensuite par les expériences cellulaires réalisées *in vitro* et enfin par l'utilisation des sondes moléculaires quand les gènes respectifs ont été caractérisés dans les années 1980 à 1990. Depuis ont pu être réalisées les expériences de transgénèse et d'invalidation des gènes. En parallèle, les analyses moléculaires dans différentes pathologies de retard statural, ou de croissance excessive ont été réalisées.

PATHOLOGIE MOLECULAIRE DU SYSTEME IGF ET RETARD DE CROISSANCE

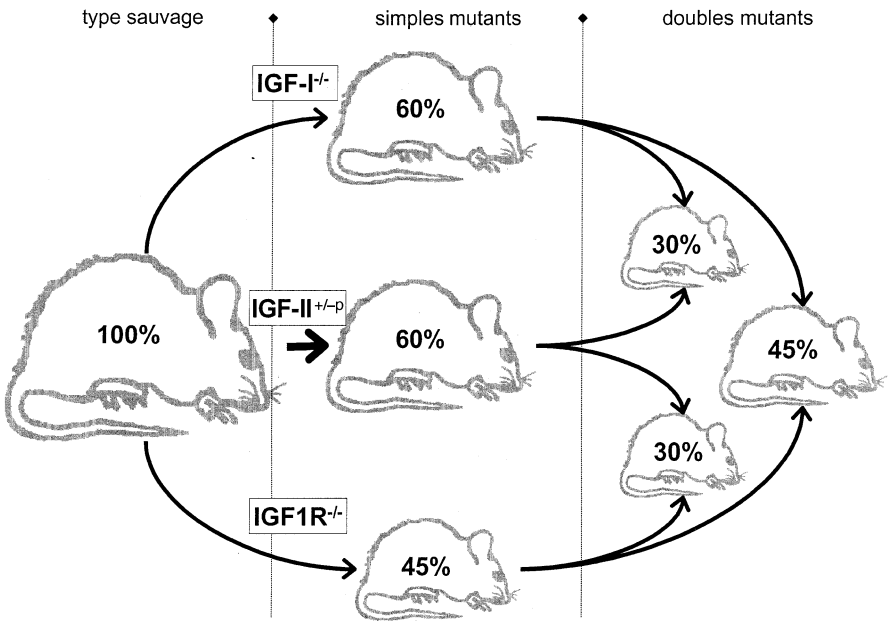
Retards de croissance et anomalies des gènes de l'axe somatotrope

Différents modèles animaux (souris naines, souris invalidées génétiquement ou transgéniques) ainsi que diverses pathologies humaines ont permis de mieux comprendre la fonction de nombreux gènes et notamment leurs implications dans la croissance fœtale et postnatale. Si les anomalies moléculaires de la croissance staturale ont été relativement bien documentées pour la partie de l'axe somatotrope impliquant l'hypothalamus, l'hypophyse ou le foie, celles en aval commencent à peine à être abordées. Les anomalies génétiques du développement hypophysaire ou des voies de biosynthèse de l'hormone de croissance ont en effet été étudiées sur le plan expérimental. Leurs anomalies ont été recherchées dans différentes pathologies de la croissance où les explorations endocriniennes mettaient en évidence une insuffisance de sécrétion en GH. Diverses mutations ou délétions ont confirmé l'implication d'un certain nombre de gènes (Pit 1, Prophète de pit 1, Lhx3, Lhx4, Hesx1, GH, récepteur du GHRH) dans la pathologie des retards staturaux présentant un déficit GH isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires (TSH, prolactine, LH, FSH, ACTH) [11]. Pour les retards staturaux présentant une absence isolée et complète de GH dans le plasma ou une absence totale de réponse à la GH

exogène, des anomalies concernant respectivement le gène de la GH ou de son récepteur (syndrome de Laron) ont été mises en évidence. En fait, dans une grande majorité de retards staturaux, l'exploration de la GH par les tests de stimulation est normale, associée à des taux variables d'IGF-I et d'IGFBP-3. Une fois éliminé des pathologies n'ayant rien à voir avec l'axe somatotrope tels que les syndromes de Turner, de Noonan, Hypo- ou Achondroplasie, il s'agit de localiser le niveau de l'atteinte de l'axe somatotrope en deçà du récepteur de la GH c'est-à-dire au niveau d'IGF, des IGFBP, ou d'IGF1R. On désigne ces retards staturaux comme constitutionnels (RSC) ou idiopathiques, encore appelés petites tailles génétiques car très souvent familiales. D'autres enfants ont commencé leur retard pendant la vie intra-utérine (retard de croissance intra-utérin ou RCIU), pour lesquels existe une grande hétérogénéité étiologique.

Retards de croissance et gènes d'IGF-I et d'IGF-II

Quelques études moléculaires du gène d'IGF-I ont été réalisées dans les RSC ou dans les RCIU pour lesquels la fonction hypophysaire (sécrétion de GH sous test de stimulation pharmacologique) est normale. Dans une population de RSC, l'incidence d'un allèle polymorphique (*restriction fragment length polymorphism* ou *RFLP,* généré par *Eco*RV et situé dans la partie 5′du gène d'IGF-I) a été notée très significativement abaissé par rapport à un groupe contrôle [12]. Les pygmées *Aka* dont la taille est très inférieure à celle des autres populations africaines vivant sur le même territoire, présentent une variation nucléotidique dans la séquence consensus (CCACC) située en aval du début de l'initiation de la traduction du gène d'IGF-I. Une diminution d'efficacité de traduction de l'ARN d'IGF-I pourrait en résulter. Mais cette variation polymorphique a été trouvée également dans des RSC et les études de liaison génétique ne l'impliquent pas dans la pathogénie du retard statural [13]. D'autres analyses ont testé l'association des polymorphismes génétiques du gène d'IGF-I et de la petite taille chez des RCIU. Aucune liaison n'a été retrouvée, suggérant que les seules variations génétiques d'IGF-I n'étaient pas la cause des petites tailles à la naissance ou qu'elles l'influencent peu [14]. Cependant, en opposition, les modèles animaux de E. Eigenmann ont montré une corrélation très nette entre les concentrations sériques d'IGF-I et les tailles de différentes espèces génétiques de caniches [15]. Chez l'homme, un seul cas clinique présentant une délétion du gène d'IGF-I a été publié. Il s'agissait d'un retard important de croissance fœtale puis postnatale associé à un léger retard mental et pubertaire. Une GH élevée, un IGF-I indétectable et une IGFBP-3 normale étaient notés. L'anomalie moléculaire correspondait à une délétion d'une partie du gène emportant les exon 3 et 4, interdisant toute expression protéique [16]. Ce cas clinique est conforme à ce qui avait été décrit chez des animaux pour lesquels avait été invalidé le gène d'IGF-I ou d'IGF-II [17-19].



Fi. 3. — Invalidations chez la souris des gènes d'IGF-I, d'IGF-II et du récepteur des IGF de type 1. IGF-II$^{+/-\ (paternel)}$ a le même phénotype qu'IGF-II$^{-/-}$ car ce gène est soumis à empreinte parentale différentielle.

Les modèles d'invalidation de ces deux gènes présentaient des anomalies de croissance fœtale (le poids n'atteignant que 60 % du poids des souris sauvages) (figure 3) [17-20].

Si l'on se doutait de l'importance de la fonction d'IGF-II chez le fœtus, devant les concentrations sériques très élevées et les quantités d'ARNm d'IGF-II dans la plupart des tissus, ce fut grâce à l'invalidation de ce gène réalisé en 1990 qu'il a été possible de lui attribuer de façon sûre son premier effet biologique sur la croissance fœtale [17]. Dans un deuxième temps, a été décrit le mécanisme d'empreinte parentale chez l'homme, c'est-à-dire la non-équivalence fonctionnelle des deux allèles : IGF-II n'est exprimé que par l'allèle d'origine paternelle, l'empreinte maternelle rendant l'allèle maternel silencieux [20].

L'invalidation du gène d'IGF-I montre une conséquence quelque peu inattendue. En effet, en plus de son rôle postnatal déjà connu, il est aussi impliqué dans les processus de croissance et de différenciation embryonnaires, tout en n'étant pas soumis à empreinte parentale. En plus du retard de croissance observé à la naissance (60 % du poids normal) certains nouveaux-nés meurent très vite après la naissance alors que d'autres survivent et atteignent l'âge adulte, la cause de ces décès n'étant pas connue [18]. L'analyse des courbes de croissance postnatale des souris mutantes

homozygotes (IGF-I$^{-/-}$) survivantes montre que le retard de croissance postnatal continu de s'aggraver, ne permettant d'atteindre à 8 semaines que 30 % du poids des souris contrôles sauvages [19]. Une importante réduction de taille des organes de reproduction, une infertilité et un retard de développement des os longs sont observés. Il est intéressant de noter que les mutants (IGF-I$^{-/-}$) présentent à la naissance et lors des 15 premiers jours de vie une vitesse de croissance altérée alors que pendant cette période IGF-I n'est pas encore sous la dépendance de la GH. Les souris mutantes déficitaires en GH que sont les souris Snell (dw, anomalie du gène pit1), Jackson (dwl, anomalie du gène pit1) ou Little (lit, anomalie du gène du récepteur du GHRH), ont des vitesses de croissance initiale strictement identiques à celles des sauvages et ne développent un retard qu'après 15 jours de vie [19].

Ceci montre que l'effet de la GH n'existe qu'après une certaine période postnatale pendant laquelle l'IGF-I n'agit que par lui-même. En opposition, il faut noter que les souris invalidées pour le gène IGF-II ne présentent pas, après la naissance, d'aggravation de la vitesse de croissance et gardent un retard proportionnel à celui qui existait à leur naissance (60 %). Leur développement sexuel et leur fertilité sont normaux. Le poids du placenta des mutants IGF-I et IGF1R est strictement normal alors que celui des mutants d'IGF-II est diminué, montrant ainsi le rôle autocrine de ce dernier sur la croissance placentaire. L'action d'IGF-II sur le placenta est probablement médié par un autre récepteur qu'IGF-1R, nommé récepteur XR par l'équipe de A. Efstratiadis [19].

Retard de croissance et récepteur des IGF de type 1 et 2

L'invalidation du gène du récepteur IGF1R entraîne à la naissance un retard statural encore plus sévère : 45 % du poids du sauvage [18, 19] (figure 3). Ces souris invalidées meurent quelques minutes après la naissance d'insuffisance respiratoire. L'histologie montre une atélectasie ayant conduit à l'asphyxie sans anomalie au niveau des bronches, des bronchioles, de l'épithélium alvéolaire ou du surfactant. L'incapacité à respirer est attribuée à une hypoplasie musculaire généralisée (diminution du nombre de myocytes) touchant en particulier les muscles respiratoires (intercostaux et diaphragme).

De plus, ont été notés :

— un retard de développement d'ossification. Les centres d'ossification craniaux et faciaux apparaissent plus tardivement à l'exception des os transparietaux
— des troubles du système nerveux central (augmentation de densité cellulaire de certaines cellules neuronales avec diminution des cellules environnantes : fibres neuronales et cellules gliales. Les progéniteurs des oligodendrocytes ne se développent que rarement)
— des troubles de l'épiderme (peau translucide par finesse de l'épiderme et rareté de la densité cellulaire, diminution marquée du nombre de follicules pileux).

A la différence du gène d'IGF-II, le gène d'IGF1R (comme celui d'IGF-I) n'est pas soumis à empreinte parentale. Quant à l'IGF2R, il est soumis à empreinte parentale paternelle (inverse de celle d'IGF-II). Son invalidation induit une croissance excessive à la naissance (130 % du poids normal) due à une diminution de la clairance d'IGF-II, et donc à l'augmentation de sa biodisponibilité pour le récepteur IGF1R.

Doubles mutants ligand IGF/Récepteur des IGF de type 1

Le double mutant IGF-$I^{-/-}$; $IGF1R^{-/-}$ présente le même phénotype que le simple mutant $IGF1R^{-/-}$. Par contre les doubles mutants IGF-$II^{+/-(paternel)}$; $IGF1R^{-/-}$, ou IGF-$II^{+/-(paternel)}$; IGF-$I^{-/-}$ présentent un retard de croissance encore plus sévère à la naissance : 30 % du poids normal [18] (figure 3). On peut donc en conclure que la protéine IGF-I n'utilise que le récepteur IGF1R, le récepteur IGF1R liant également IGF-II. IGF-II est de plus capable de transmettre un signal en se liant à un autre récepteur nommé XR [18, 19].

La cinétique de croissance des souris ayant subi ces invalidations seules ou en combinaison indique qu'entre les jours 11 et 12,5 de l'embryon, l'IGF1R sert seulement à l'effet mitogénique d'IGF-II. A partir de 13,5 jours, l'IGF1R interagit à la fois avec IGF-II et IGF-I, alors qu'IGF-II reconnaît en plus le récepteur inconnu XR. La croissance du placenta serait sous la dépendance de l'interaction IGF-II/XR. Ce récepteur XR ne correspond pas au récepteur IGF2R. Il a été récemment mis en évidence que l'isoforme A du récepteur de l'insuline (IRA) liait avec une affinité aussi forte l'IGF-II et l'insuline. L'insuline induirait des effets métaboliques, l'IGF-II induirait quant à lui des effets mitogéniques. Cet IRA est principalement exprimé dans les cellules fœtales notamment dans les fibroblastes, le muscle, le foie, le rein et le placenta. L'IRA pourrait être le RX [19, 21].

Invalidation conditionnelle et partielle des gènes d'IGF-I/et d'IGF1R

Les modèles d'invalidation totale ont été améliorés par des invalidations conditionnelles grâce au système Cre-lox, méthode élégante permettant d'invalider le gène d'intérêt *in vivo* à un moment donné du développement et/ou dans un tissu donné. Pour cela, le gène d'intérêt est préalablement entouré de deux sites loxP. Ceux-ci seront reconnus ultérieurement par l'enzyme Cre, recombinase capable d'exciser ensuite la partie entre les sites loxP. Cette technique fut appliquée dès 1999 au gène d'IGF-I. L'invalidation a été produite au niveau hépatique et a ainsi généré des souris LID (pour « liver igf deficiency »). Dans ce modèle particulier, l'invalidation ne devient efficace qu'en période postnatale et sélectivement dans le foie, car les auteurs ont utilisé un transgène Cre sous le contrôle du promoteur du gène de l'albumine. La première information que donne ce modèle est que la concentration d'IGF-I dans la circulation est assurée en presque totalité par le foie : la concentration sérique d'IGF-I est en effet effondrée, à environ 25 % de la valeur normale. Ceci permet d'annuler l'effet endocrine, tout en gardant les effets auto- et paracrines

(assurés par les tissus). Ce modèle a bouleversé le concept de somatomédine (médiation endocrine de l'hormone somatotrope) de Daughaday (1957), puisque cette invalidation spécifique au niveau du foie n'entraîne aucun retentissement sur la croissance postnatale, qui semble en conséquence assurée par l'IGF-I local [22, 23]. L'expression locale d'IGF-I étant directement stimulée par la GH au niveau des tissus cibles [24]. Dans ces conditions, on était en droit de s'interroger sur le rôle d'IGF-I plasmatique dont la concentration est très élevée. En fait, l'IGF-I plasmatique serait important pour son rôle métabolique notamment glucidique et lipidique [25]. De plus l'équipe de D. Le Roith a montré récemment chez ces souris LID, que la baisse du taux d'IGF-I plasmatique était un facteur primordial de diminution de développement de tumeurs colorectales [26] ou mammaires [27]. Ces observations sont à rapprocher des études épidémiologiques qui montrent chez l'homme une corrélation entre les taux modérément élevés d'IGF-I et l'augmentation du risque de cancer de la prostate, du sein, du colon et du poumon [28].

L'invalidation partielle (à des degrés divers) de l'IGF1R nous a permis dernièrement d'étudier les effets postnataux de ce récepteur, ce que ne permettait pas l'invalidation complète classique puisqu'elle entraîne la mort à la naissance. Ainsi les invalidations permettant de diminuer la dose de récepteur à la surface cellulaire ont montré que la croissance pondérale était normale à la naissance, pour un nombre de récepteurs diminué jusqu'à 40-50 % de la normale, mais que par contre après la naissance, la croissance au moment de la « puberté » était très dépendante de la quantité de ce récepteur, surtout chez le mâle [29]. Dans les invalidations plus sévères (70 à 80 %), le retentissement est spécifique des tissus. C'est surtout le nombre d'adipocytes, qui avec 20 % de la normale est le plus dramatiquement diminué [30]. Cette observation est à rapprocher des anomalies du tissu adipeux observées chez les RCIU humains.

L'analyse plus fine de ces modèles d'invalidations du récepteur devrait nous permettre de mieux repérer les pathologies humaines causées par un trouble du système IGF. Pour l'instant, seuls quelques travaux ont noté chez des RCIU des pathologies du chromosome 15 où est situé le récepteur des IGF de type 1. Il s'agit de délétions distales du bras long du chromosome 15 ou de chromosome 15 en anneau [31]. Nous avons mis en évidence dernièrement des anomalies de liaison d'IGF-I à son récepteur chez des patients ayant présenté un RCIU idiopathique. Une corrélation positive significative entre diminution d'affinité et petit poids de naissance a été observée [32].

Des études chez les invertébrés (le ver *Caenorhabditis élégans* et la mouche *Drosophila melanogaster*) ont identifié récemment un nombre de gènes qui régulent la longévité. Certains d'entre-eux codent pour des molécules génétiquement proches des récepteurs de l'insuline et des IGF, ou pour des molécules de leur signalisation. Leurs mutations peuvent augmenter la durée de vie de ces animaux, mais causent fréquemment un nanisme important et une infertilité. Chez les rongeurs, seuls certains mutants comme les souris Ames (mutation de Prop1) et Snell (mutation de Pit1) présentant des anomalies de l'hypophyse avaient été décrites comme ayant des durées de vies allongées. Mais, d'autres anomalies que celles de l'axe somatotrope

étaient présentes, notamment des retards de croissance sévères et des troubles de la fertilité. Les modèles Cre-lox d'IGF1R$^{+/-}$ était tout à fait adapté pour analyser l'implication du seul IGF1R dans la régulation de la durée de vie. Avec un déficit de 50 % de récepteur d'IGF-I, ces souris dont la croissance est quasi normale (-5 à -8 % de la normale chez l'adulte) vivent en moyenne 26 % plus longtemps que les sauvages (33 % pour les femelles et 16 % pour les mâles) [33]. Nutrition, dépense énergétique, activité physique et fertilité sont normales. Par contre ces mutants hétérozygotes présentent une résistance accrue au stress oxydant, pouvant expliquer au moins en partie leur longévité. Ces résultats mettent en évidence le rôle important du récepteur IGF1R dans le vieillissement et montrent que ce mécanisme est très conservé au cours de l'évolution. Ces résultats sont à rapprocher des études épidémiologique corrélant l'élévation modérée de la concentration plasmatique d'IGF-I et le risque de cancer [28] ou de maladies cardiovasculaires [34] et confirment ce que l'on peut observer également chez les sujets acromégales.

Les IGF Binding Protein (IGFBP)

Les anomalies impliquant les IGFBP ont été moins analysées, bien que l'on sache que différents modèles expérimentaux animaux (ligature de l'artère utérine, l'hypoxie ou la sous nutrition des rates gestantes) entraînent des RCIU avec des élévations anormales d'IGFBP-1 ou d'IGFBP-2, associées à une baisse d'IGF-I dans les cas de dénutrition. Peu de travaux portent sur l'évolution de la croissance postnatale de ces modèles et l'on ne sait pas s'il existe des rattrapages comme on peut l'observer, chez l'homme, dans 80 à 90 % des cas de RCIU d'origine vasculaire ou nutritionnelle.

Différents modèles de souris transgéniques surexprimant IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, et IGFBP-4 ont été développés [35]. Les anomalies du cerveau sont un trait commun des modèles de souris transgéniques IGFBP-1. Certains modèles transgéniques IGFBP-1 présentent des troubles de l'homéostasie glucidique, des fonctions de reproduction, des fonctions rénales et de croissance staturale [35]. Pour ce transgène IGFBP-1, le poids à la naissance est d'environ 90 % du poids du sauvage, mais le retard persiste voir s'accentue en période postnatale. Chez l'homme, un seul cas clinique de petite taille s'accentuant fortement après la naissance a été rapporté associé à une très forte élévation de l'IGFBP-1 sérique (plus de 10 fois la normale) séquestrant l'IGF-I et induisant ainsi une inhibition de l'activité somatotrope [36]. Le retard de croissance est le fait le plus fréquemment observé chez les souris transgéniques IGFBP-2 [35, 37]. Ces souris dont la concentration sérique est augmentée d'un facteur 3 présentent des réductions de poids du pancréas, de la rate et du foie (ce sont ces mêmes tissus qui sont hypertrophiés chez les souris transgéniques surexprimant IGF-I ou IGF-II) et à un moindre degré, de la carcasse. Bien que l'expression du transgène IGFBP-2 soit assez précoce en périnatal, le retard de poids ne débute qu'après la troisième semaine postnatale et entraîne une réduction de 10 % à l'état adulte. Ainsi IGFBP-2 (comme IGFBP-1) représente

un régulateur négatif de la croissance surtout postnatale chez la souris, probablement en réduisant la biodisponibilité d'IGF-I [37].

L'IGFBP-3 (42-39 kDa) subit dans une certaine proportion une protéolyse physiologique modérée (30 kDa) qui modifie l'affinité pour l'IGF et augmente ainsi la disponibilité de l'IGF libre pour le récepteur. Dans les RSC, l'IGFBP-3 intacte a été rapportée augmentée (la situation en miroir était observée dans les grandes tailles constitutionnelles). Une diminution de l'activité protéasique spécifique d'IGFBP-3 semble responsable de ces retards en entraînant une diminution de la protéolyse d'IGFBP-3 et donc une élévation de la concentration sérique d'IGFBP-3 intacte. Ceci entraînerait une séquestration d'IGF-I et donc une diminution de sa disponibilité [38].

Une unidisomie maternelle du chromosome 7 a été notée dans 7 % des cas de RCIU. Cette unidisomie touche la région 7p11-13 dans laquelle sont situés les gènes d'IGFBP-1, d'IGFBP-3 et de grb10. Ces deux IGFBP ne sont pas soumis à l'empreinte parentale alors que grb10 (un inhibiteur de la croissance) l'est. Seul l'allèle d'origine maternel exprime grb10. Ceci induit ainsi du fait de l'unidisomie maternelle une surexpression de ce facteur. Il est donc possible que grb10, ou d'autres gènes de la région 7p11-13 soumis à l'empreinte, soient responsables de certains cas de RCIU dans le cadre du syndrome de Silver Russel [39].

Voies de signalisation du récepteur de la GH et du récepteur d'IGF de type 1

Des anomalies de gènes régulateurs d'IGF-I pourraient être à l'origine de certains retards staturaux. La GH, par sa liaison à son récepteur induit une cascade de phosphorylations incluant notamment les protéines Jak2 puis Stat5. Ce dernier est, après dimérisation, transloquée dans le noyau et induit la transcription de différents gènes dont IGF-I, mais aussi les SOCS (*suppressors of cytokine signaling*) capables de rétroinhiber les voies de transduction du message GH [40].

L'invalidation de Stat 5b induit un retard statural important chez la souris qui présente alors un équivalent de syndrome de Laron (niveau plasmatique élevé de GH, concentrations plasmatiques basses d'IGF-I, associés à une obésité) [41]. Des anomalies moléculaires à minima de cette signalisation GH comme des expressions diminuées de stat5 ou inadaptées des SOCS pourraient expliquer chez l'homme des résistances partielles à la GH, alors que le gène du récepteur de la GH et la nutrition sont normaux. Il est cependant difficile de proposer une stratégie d'analyse dans les retards staturaux humains, tant les voies d'activation entre le récepteur GH et le promoteur du gène d'IGF-I sont nombreuses et complexes. Nous ne savons pas encore corréler des phénotypes cliniques particuliers à des étapes spécifiques de la voie de signalisation.

Les substrats de la signalisation du récepteur d'IGF1R sont également nombreux. Parmi les tous premiers de la cascade d'évènements intracellulaires, interviennent les *insulin receptor substrates* (IRS-1 et -2) qui sont utilisés également pour la

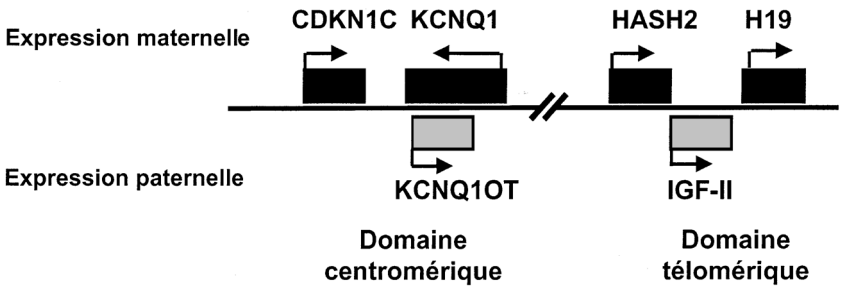
transduction du message de l'insuline. Ces IRS médient ainsi les effets pléiotropiques de l'insuline et d'IGF-I, incluant la régulation de l'homéostasie glucidique, la prolifération et la survie cellulaire et donc le développement embryonnaire et la croissance somatique postnatale. Les expériences d'invalidation des gènes d'IRS-1 et/ou d'IRS-2 ont mis en évidence qu'IRS-1 a un rôle prédominant dans la croissance embryonnaire et néonatale alors que la voie IRS-2 est un élément qui contrôle à la fois la production d'insuline (développement et maintien de la masse des cellules β du pancréas) et l'homéostasie glucidique [42]. On ne sait pas encore comment l'insuline, l'IGF-I et leurs récepteurs font le choix d'activer sélectivement IRS-1 ou IRS-2.

ANOMALIES MOLECULAIRES ET SYNDROME DE CROISSANCE EXCESSIVE

Les avances staturo-pondérales peuvent être isolées ou s'intégrer dans des syndromes de croissance excessive comme le syndrome de Wiedemann-Beckwith (OMIM 130650) ou le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel (OMIM 312870). Ces syndromes associent une avance staturo-pondérale fœtale et/ou postnatale, une viscéromégalie sélective (touchant la langue, le foie, la rate, le pancréas et les reins), des anomalies de développement (notamment des anomalies de fermeture de la paroi abdominale de type omphalocèle ou hernie ombilicale), des troubles métaboliques de type hypoglycémie néonatale (en rapport avec un hyperinsulinisme le plus souvent transitoire) et un risque tumoral (en particulier de néphroblastome).

Ces dernières années, la pathogénie de ces deux syndromes a été élucidée. Le syndrome de Wiedemann-Beckwith est secondaire à des anomalies de la région 11p15 soumise à empreinte parentale différentielle et où se situe le gène IGF-II (Figure 4). Ces anomalies sont génétiques (isodisomie paternelle de la région 11p15 ou mutation germinale du gène CDKN1C (encore appelé p57KIP2) codant pour un inhibiteur de complexes cycline-CDK) ou plus souvent épigénétiques (déméthylation isolée de KCNQ1OT, encore appelé Lit1, impliqué dans le contrôle de l'empreinte parentale ou hyperméthylation isolée de l'anti-oncogène H19) de la région 11p15 [43-45]. Ces anomalies de la région 11p15 vont être responsables d'une surexpression du facteur de croissance fœtal IGF-II. Ainsi l'isodisomie paternelle de la région 11p15 (c'est-à-dire perte de l'allèle maternel et duplication de l'allèle paternel actif pour IGF-II) ou l'hyperméthylation du gène H19 sont responsables d'une surexpression du gène IGF-II.

Le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel est une maladie liée au chromosome X et en rapport avec des anomalies délétères du gène Glypican-3 codant pour une protéoglycane membranaire liant IGF-II et d'autres facteurs de croissance comme le FGF2. Le fait marquant est que, bien que les mécanismes moléculaires pathogéniques en cause soient différents, ils aboutissent à une surexpression ou à une augmentation de biodisponibilité d'IGF-II.



Gène	Autre appellation	Fonction
CDKN1C	p57KIP2	Inhibiteur de complexes cycline-CDK
H19		Anti-oncogène
IGF-II		Facteur de croissance
KCNQ1OT	LIT1	Contrôle de l'empreinte du domaine centromérique?

FIG. 4. — Organisation, chez l'homme, de la région chromosomique11p15. Cette région est soumise à empreinte parentale et organisée en deux sous-domaines centromériques et télomériques. Certains gènes exprimés à partir de l'allèle d'origine maternelle ont des fonctions de type antiprolifératives et d'autres gènes exprimés à partir de l'allèle d'origine paternelle ont des fonctions de type prolifératives.

Ces données sont corroborées par différents modèles murins responsables d'une surexpression du gène IGF-II (inactivation du gène H19, chimérisme par transgénèse IGF-II), d'une augmentation de la biodisponibilité en IGF-II (inactivation du gène codant pour l'IGF2R et inactivation du gène Glypican 3) [45-49].

Ainsi les expériences de transgénèse, et plus particulièrement d'invalidation génétique par recombinaison homologue, ont permis de mieux comprendre la physiologie de l'axe somatotrope, notamment celle du système des IGF durant la période fœtale et postnatale. Les invalidations conditionnelles guidées par l'utilisation de promoteurs tissu-spécifiques ou les modèles inductibles devraient permettre dans le futur de déterminer encore mieux les effets des IGF via le récepteur de type 1 dans un tissu donné et à un stade du développement donné [50]. Ces techniques, dont la pratique s'est généralisée à de nombreux gènes, devraient dans les années futures apporter une somme considérable de connaissances quant au rôle physiologique des protéines correspondantes.

BIBLIOGRAPHIE

[1] SALMON W.D., DAUGHADAY W.H. — A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage *in vitro*. *J Lab Clin Med*, 1957, *49*, 835-836.

[2] Rinderknecht E., Humbel R.E. — The aminoacid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem,* 1978, *253*, 2769-2776.

[3] Jones J.I, Clemmons D.R. — Insulin-like Growth Factors and their binding proteins : biological actions. *Endocr Rev*, 1995, *16*, 3-34.

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

[5] Daughaday W.H., Rotwein P. — Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and genes structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev*, 1989, *10*, 68-91.

[6] Le Bouc Y. — Biologie des IGF. *Médecine Thérapeutique*, 1996, *2*, 22-31.

[7] Schneid H., Seurin D., Noguiez P., Le Bouc Y. — Abnormalities of insulin-like growth factor (IGF-I and IGF-II) genes in human tumor tissue. *Growth Regulat,* 1992, *2*, 45-54.

[8] Gicquel C., Bertagna X., Gaston V., Coste J., Louvel A., Baudin E., Bertherat J., Chapuis Y., Duclos J.M., Schlumberger M., Plouin P.F., Luton J.P., Le Bouc Y. — Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Res,* 2001, *61*, 6762-6767.

[9] Morgan D., Edman J.C., Standring D.N., Fried V.A, Smith M.C., Roth R.A., Rutter W.J. — Insulin-like growth factor II receptor as a multifonctional binding protein. Nature, 1987, 329, 301-307.

[10] Hwa V., Oh Y., Rosenfeld R.G. — The Insulin-like Growth Factor Binding Protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev*, 1999*, 20*, 761-787.

[11] Amselem S. — Current approaches for deciphering the molecular basis of combined anterior pituitary hormone deficiency in humans. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, *197*, 47-56.

[12] Schneid H., Le Bouc Y., Seurin D., Gourmelen M., Cabrol S., Raux-Demay M.C., Girard F., Binoux M. — Insulin-like growth factor I gene analysis in subjects with constitutionally variant stature. *Pediatric Res*, 1990, *27*, 488-491.

[13] Schneid H., Seurin D., Le Bouc Y. — Pathologie de la croissance et anomalies des gènes des IGF. *Ann Endocrinol-Paris*, 1991*, 52*, 479-482.

[14] Johnston L.B., Leger J., Savage M.O., Clark A.J.L., Czernichow P. — The insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene in individuals born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol,* 1999, *51*, 423-427.

[15] EIGENMANN J.E., Patterson D.F., Froesch E.R. — Body size parallels insulin-like growth factor I levels but not growth hormone secretory capacity. *Acta Endocrinol (Copenh),* 1984, *106*, 448-453.

[16] Woods K.A., Camacho-Hubner C., Savage M.O., Clark A.J.L. — Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med,* 1996, *335,*1363-136.

[17] Dechiara T.M., Efstratiadis A., Robertson E.J. — A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature,* 1990, *345*, 78-80.

[18] Liu J.P., Baker J., Perkins A.S., Robertson E.J., Efstratiadis A. — Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor (igf1) and type 1 IGF receptor (igf1r). *Cell,* 1993, *755,* 59-72.

[19] Baker J., Liu J.P., Robertson E.J., Efstratiadis A. — Role of Insulin-like Growth Factors in embryonic and postnatal growth. *Cell*, 1993, *75,* 73-82.

[20] Dechiara T.M., Robertson E.J., Efstratiadis A. — Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell,* 1991, *64,* 849-859.

[21] Frasca F., Pandini G., Scalia P., Sciacca L., Mineo R., Costantino A., Goldfine I.D., Belfiore A., Vigneri R. — Insulin receptor isoform A, a newly recognized high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol,* 1999, *19,* 3278-3288.

[22] Yakar S., Liu J.L., Stannard B., BUTLER A., Accili D., Sauer B., Leroith D. — Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci (USA),* 1999, *96,* 7324-7329.

[23] Sjogren K., Liu J.L., Blad K., Skrtic S., Vidal O., Wallenius V., Leroith D., Tornell J., Isaksson O.G.P., Jansson J.O., Ohlsson C.— Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci (USA),* 1999, *96,* 7088-7092.

[24] Liu J.L., Leroith D. — Insulin-like growth factor I is essential for postnatal growth in response to growth hormone. *Endocrinology*, 1999*, 140,* 5178-5184.

[25] Sjogren K., Wallenius K., Liu J.L., Tornell J., Isaksson O., Ahren B., Jansson J.O., Ohlsson C. — Liver-derived IGF-I is not required for postnatal body growth but is of importance for normal carbohydrate and lipid metabolism. *11ème International Congress of Endocrinology,* 29 Oct-2 Nov 2000, Sydney (OR151).

[26] Wu Y., Yakar S., Zhao L., Hennighausen L., Leroith D. — Circulating insulin-like growth factor-I levels regulate colon cancer growth and metastasis. *Cancer Res,* 2002, *62,* 1030-1035.

[27] Wu Y., Miyoshi K., Cui K., Hennighausen L., Leroith D., Yakar S. — Reduced circulating IGF-I levels affect DMBA-induced mammary tumors. *The Endocrine Society, 84th Annual Meeting*, San Francisco, June 2002*, 102,* OR28-1.

[28] Giovannucci E. — Insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and risk of cancer. *Hormone Res*, 1999, *51 (suppl 3*), 34-41.

[29] Holzenberger M., Leneuve P., Hamard G., Ducos B., Perin L., Binoux M., Le Bouc Y . — A targeted partial invalidation of the Insulin-like Growth Factor I receptor gene in mice causes a postnatal growth deficit. *Endocrinology*, 2000*, 141,* 2557-2566.

[30] Holzenberger M., Harmard G., Zaoui R., Leneuve P., Ducos B., Beccavin C., Perin L., Le Bouc Y. — Experimental IGF-I receptor deficiency generates a sexually dimorphic pattern of organ-specific growth deficits in mice, affecting fat tissue in particular. *Endocrinology,* 2001, *142,* 4469-4478.

[31] Jain S., Golde D.W., Bailey R., Geffner M.E. — Insulin-like growth factor-I resistance. *Endocr Rev,* 1998, *19,* 625-646.

[32] Ducos B., CabroL S., Houang M., Perin L., Holzenberger M., Le Bouc Y. — IGF type 1 receptor ligand binding characteristics are altered in a subgroup of children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, *86,* 5516-5524.

[33] Holzenberger M., Dupont J., Ducos B., Leneuve P., Geloen A., Even P.C., Cervera P., Le Bouc Y. — IGF-I receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature,* 2003, *421,* 182-187.

[34] Raynaud-Simon A., Lafont S., Berr C., Dartigues J.F., Baulieu E.E., Le Bouc Y. — Plasma insulin-like growth factor levels in the elderly : relation to plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels, nutrional status, health and mortality. *Gerontology*, 2001, *47*, 198-206.

[35] Schneider M.R., Lahm H., Wu M., Hoeflich A., Wolf E. — Transgenic mouse models for studying the functions of insulin-like growth factor-binding proteins. *FASEB J,* 2000, *14,* 629-640.

[36] Barreca A., Bozzola M., Cesarone A., Steenbergh P.H., Holthuizen P.E., Severi F., Giordano G., Minuto F. — Short stature associated with high circulating Insulin-like growth

factor (IGF)-Binding Protein-1 and low circulating IGF-II : effect of growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, *83,* 3534-3541.

[37] Hoeflich A., Wu M., Mohan S., Föll J., Wanke R., Froehlich T., Arnold G.J., Lahm H., Kolb H.J., Wolf E. — Overexpression of insulin-like growth factor-binding protein-2 in transgenic mice reduces postnatal body weight gain. *Endocrinology,* 1999,*140*, 5488-5496.

[38] Lindgren B.F., Segovia B., Lassarre C., Binoux M., Gourmelen M. — Growth retardation in constitutionally short children is related both to low serum levels of insulin-like growth factor-I and to its reduced bioavailability. *Growth Regulat,* 1996, *6,* 158-164.

[39] Monk D., Wakeling E.L., Proud V., Hitchins M., Abu-Amero S.N., Stanier P., Preece M.A., Moore G.E. — Duplication of 7p11.2-p13, including GRB10, in Silver-Russel syndrome. *Am J Hum Genet*, 2000*, 66,* 36-46.

[40] Tollet-Egnell P., Flores-Morales A., Stavréus-Evers A., Sahlin L., Norstedt G. — Growth hormone regulation of SOCS-2, SOCS-3, and CIS messenger ribonucleic acid expression in the rat. *Endocrinology,* 1999, *140,* 3693-3704.

[41] Zhou Y., Xu B.C., Maheshwari H.G., He L., Reed M., Lozykowski M., Okada S., Cataldo L., Coschigamo K., Wagner T.E., Baumann G., Kopchick J.J. — A mammalian model for Laron syndrome produced by targeted disruption of the mouse growth hormone receptor/binding protein gene (the Laron mouse) *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, *94,* 13215-13220.

[42] Withers D.J., Burks D.J., Towery H.H., Altamuro S.L., Flint C.L., White M.F. — Irs-2 coordinates IGF-1 receptor-mediated β-cell development and peripheral insulin signalling. *Nat Genet,* 1999, *23*, 32-40.

[43] Schneid H., Seurin D., Vazquez M., Gourmelen M., Cabrol S., Le Bouc Y. — Parental allele specific methylation of the human insulin-like growth factor II gene and Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet,* 1993, *30,* 353-362.

[44] Gaston V., Le Bouc Y., Soupre V., Burglen L., Donadieu J., Oro H., Audry G., Vazquez M.P., Gicquel C. — Analysis of the methylation status of the KCNQ1OT and H19 genes in leukocyte DNA for the diagnosis and prognosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2001, *9,* 409-418.

[45] Gicquel C., Le Bouc Y. — Beckwith-Wiedmann syndrome. *Orphanet encyclopedia,* Septembre 2001 : HYPERLINK " http : //orphanet.infobiogen.fr/data/patho/GB/uk-BWS.html " http : //orphanet.infobiogen.fr/data/patho/GB/uk-BWS.html§

[46] Eggenschwiler J, Ludwig T., Fisher P, Leighton P.A., Tilghman S.M., Efstratiadis A. — Mouse mutant embryos overexpressing IGF-II exhibit phenotypic features of the Beckwith-Wiedemann and Simpson-Golabi-Behmel syndromes. *Gene Dev*, 1997, *11,* 3128-3142.

[47] Zhang P., Liegeois N.J., Wong C., Finegold M., Hou H., Thompson J.C., Silverman A., Wade Harper J., Depinho R.A., Elledge S.J. — Altered cell differentiation and proliferation in mice lacking p57 ^{kip2} indicates a role in Beckwith-Wiedemman syndrome. *Nature,* 1997, *387*, 151-158.

[48] Horike S.I., Mitsuya K., Meguro M., Kotobuki N., Kashiwagi A., Notsu T., Schulz T.C., Shirayoshi Y., Oshimura M. — Targeted disruption of the human LIT1 locus defines a putative imprinting control element playing an essential role in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Mol Genet,* 2000, *9,* 2075-2083.

[49] Pilia G., Hughes-Benzie R.M., Mackenzie A., Baybayan P., Chen E.Y., Huber R., Neri G., Cao A., Forabosco A., Schlessinger D. — Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Nat Genet,* 1996, *12,* 241-247.

[50] Holzenberger M., Zaoui R., Leneuve P., Hamard G., Le Bouc Y. — Ubiquitous postnatal loxP recombination using a doxycycline auto-inducible cre-transgene (DAI-Cre). Genesis, 2000, 26, 157-159.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1225-1247, séance du 7 octobre 2003

DISCUSSION

M. Roger NORDMANN

L'excellent exposé d'Yves Le Bouc a montré notamment une augmentation significative de la durée de vie des souris ayant une forte diminution de l'expression du récepteur des IGF de type 1. La restriction calorique étant à ma connaissance, le moyen le plus efficace d'accroitre la durée de vie des rongeurs, a-t-on recherché les modifications de ce récepteur au cours des expérimentations comportant une restriction calorique ? si oui, existe-t-il une relation entre expression du récepteur IGF-1 et espérance de vie démontrable dans les deux sexes ; les femelles paraissant plus sensibles que les mâles ?

Effectivement l'un des moyens les plus connus d'accroître la durée de vie des rongeurs est de les soumettre à une restriction calorique. Ceci entraîne une diminution très rapide de la concentration sérique (et tissulaire) d'IGF-1 car l'impact de la nutrition et de l'insulinémie est actuellement bien connu : une dénutrition entraîne une diminution de l'insulinémie, une diminution du nombre de récepteurs de la GH et donc une diminution de la biosynthèse d'IGF-1 et ceci dans les deux sexes. Ainsi cette diminution d'IGF-1 rejoint nos résultats observés lors de la diminution de récepteur de type 1 des IGF-1. Notre modèle est cependant plus spécifique dans le sens où il n'existe pas d'altération de l'insulinémie. Dans notre modèle effectivement, les femelles sont plus sensibles que les mâles.

M. Jacques BATTIN

L'inactivation du gène IGF-2 chez le rat a fait découvrir l'expression fonctionnelle monallélique puisque seul le gène paternel est fonctionnel. Pour qu'une telle entorse au dogme mendélien du biallélisme ait été inventée chez les mammifères placentaires, n'est ce pas par une nécessité vitale de protéger la mère contre la bombe explosive qu'est son embryon/fœtus et après la naissance contre l'excès de prolifération tumorigène ? Dans les modèles murins spontanés, telles les souris little dont le déficit en IGF-1 est secondaire au défaut du récepteur de GH-RH, la longévité est-elle modifiée ? Comment expliquer la puberté et la fertilité conservés dans les syndromes de Laron ?

L'empreinte parentale différencielle est un concept relativement récent et nous ne savons pas la finalité biologique de cette empreinte. Si tous les gènes ne sont pas soumis à empreinte parentale différencielle il existe une certaine organisation puisque le gène d'IGF-2 chez la souris est situé sur le chromosome 7 et entouré d'autres gènes soumis à empreinte. Ce sont les mêmes gènes chez l'homme qui sont sur le chromosone 11 dans la région 11p15 où est localisé l'IGF-2. L'empreinte de ces gènes est régulée par des phénomènes de méthylation et d'acétylation sous le contrôle régional de centre d'empreinte qui font actuellement l'objet d'études. Les gènes situés sur l'allèle d'origine paternel sont en général des facteurs de prolifération alors que ceux qui sont exprimés par l'allèle maternel sont des facteurs antiprolifératifs. Il existe donc probablement une raison pour avoir localisé dans une même région des gènes (frein et accélérateur) qui sont impliqués dans certaines fonctions lors du développement ou lors des différentes situa-

tions physiologiques et qui subissent de façon coordonnée le contrôle d'une centre d'empreinte.-D'autres modèles murins spontanés (souris little, souris snell ou jackson) présentent des anomalies de production de GH et ont des durées de vie allongée. Elles ont cependant des anomalies multiples : déficit GH (et donc diminution d'IGF-1) avec retard statural très prononcé, déficit thyréotrope et déficit gonatotrope. Il était donc difficile d'affirmer que l'augmentation de la durée de vie était dûe à la diminution d'IGF-1. Nos modèles ont l'avantage de présenter une diminution isolée de la signalisation du message IGF-1. On aurait pu s'attendre à observer des déficits pubertaires et de fertilité chez les patients présentant un syndrome de Laron (déficit génique du récepteur GH) car les valeurs d'IGF-1 sont aussi très abaissées et l'on sait qu'IGF-1 est important pour la physiologie gonadique et la stéroidogénèse. La réalité est tout autre car les patients ont des pubertés qui se déroulent certes avec retard mais normalement. Il est intéressant d'observer que la concentration d'IGF-1 presque indétectable (10-20 mg/ml) dans le sérum chez les sujets très jeunes augmente progressivement avec l'âge et que sous les stéroides sexuels pubertaires ces taux sont parfois non négligeables (de l'ordre de 80-100 mg/ml). Il est par ailleurs non exclus que ces facteurs soient synthétisés au niveau local de façon indépendante de la GH.

M. Gabriel BLANCHER

Les facteurs d'antiprolifération mis en évidence au cours de vos travaux ont-ils pu être isolés et purifiés ont-ils été expérimentés dans le traitement des tumeurs malignes ?

Les différents gènes situés dans la région 11p15 ne donnent pas tous une expression protéique de leur ARN transcrit. Tel est le cas pour le gène H19 (exprimé par l'allèle maternel) décrit comme un antioncongène ou ayant une action antiprolifération ou du gène KCNQIOT (autrefois appelé Lit1) exprimé uniquement par l'allèle d'origine paternel. Par contre, IGF-2 (allèle paternel) est impliqué dans la tumorogénèse de nombreux cancers. Il peut représenter une cible thérapeutique au même titre que le récepteur de type 1 des IGF. Enfin, le gène CDKNC (autrefois appelé p57 kip2) est un inhibiteur des complexes cycline-CDK du cycle cellulaire (phase G1). L'extinction de son expression dans le cas des affections que je viens de décrire (syndrome de Beckwith Wiedmann, néphroblastome, corticosurrénalome...) pouvait laisser penser qu'il était impliqué de façon majeure dans cette tumorogénèse. En fait, l'inactivation de ce gène chez la souris n'entraîne pas de tumeurs mais des troubles de la fermeture de la paroi abdominale (omphalocèle) qui sont rencontrés dans le syndrome de Beckwith Wiedmann.

M. Philippe GURAN

Quelle est l'implication des facteurs de croissance dans la puberté du sujet normal, dans son déclenchement et dans son évolution ?

Il est décrit *in vitro* qu'IGF-1 est impliqué dans la physiologie des gonades. Il permet une meilleure sensibilité aux gonadotrophines hypophysaires et une activation de certaines enzymes de la stéroidogénèse aboutissant à la progestérone, estradiol ou testostérone. Il n'est pas impossible qu'il s'agisse de l'implication d'une production locale autoparacrine et non endocrine d'IGF-1. Quant aux actions des stéroides sexuels sur l'axe somatotrope,

ils sont mieux connus. L'estradiol et la testostérone (probablement après transformation en estradiol dans l'hypothalamus) augmentent l'amplitude des pics de GHRH et donc de GH d'un ordre de grandeur de 3. L'IGF-1 sérique est ainsi augmenté également de 2 à 3 fois pendant la puberté. Ces facteurs de croissance augmentés agissent sur le cartilage de conjugaison en complémentarité avec les stéroides sexuels expliquant le pic de croissance pubertaire.

M. Claude MOLINA

Les corticoïdes au long cours entraînent chez l'enfant un retard de croissance (par exemple chez l'asthmatique). Peut-on expliquer, par vos travaux le mode d'action des corticoïdes et les critères permettant d'apprécier cette action ?

Les corticoïdes au long cours entraînent effectivement des retards de croissance. Les différents travaux concernant l'impact *in vitro* des corticoïdes sur l'hypothalamus (GHRH, somatostatine) l'hypophyse (GH) ou le foie (IGF-1) ont souvent donné des résulats contradictoires. Par contre, l'action directe des corticoïdes sur le cartilage de croissance est incontestée. Les marqueurs du remodelage osseux n'ont cependant pas apporté des outils incontestables pour apprécier cette action.

M. Bernard SALLE

Dans le retard de croissance intrautérin humain en particulier dans le RCIU du jumeau qui persiste après la naissance, on est déçu de ne pas trouver d'anomalie des taux IGF-1, IGF-2 et IGFBP-3 plasmatiques et même de la GH à la naissance et dans les premiers mois de vie. Ainsi le dosage de ces hormones ne permet pas de faire un pronostic à long terme.

Dans les retards de croissance intrautérins (RCIU) on aimerait trouver des anomalies des concentrations sériques d'IGF-1, IGF-2 ou IGFBP-3 pour permettre un diagnostic et un pronostic à long terme. C'est souvent décevant probablement du fait de la grande hétérogénéité des causes de RCIU. On trouve parfois des valeurs très abaisées (alimentation insuffisante chez certains) normales voire très élevées. Dans ce dernier cas, ces valeurs peuvent refléter soit un rattrapage nutritionnel et statural après une grossesse pathologique quant aux apports (vasculaire, nutritiments) soit une résistance périphérique aux IGF-1. A ce propos notre étude récente des caractéristiques de liaison du récepteur des IGF de type 1 au niveau des cellules circulantes de patients présentant un retard de croissance post-natal après RCIU, a mis en évidence une relation entre l'affinité de ce récepteur pour IGF-1 et la petite taille à la naissance. Il est probable qu'une approche plus cellulaire que sérique serait nécessaire pour mieux appréhender la physiopathogénèse de ces RCIU.

M. Raymond ARDAILLOU

Quels sont les phénotypes des souris transgéniques porteuses de copies supplémentaires de trois gènes étudiés, IGF-1, IGF-2 et IGFR ?

La surexpression d'IGF-1 chez les souris entraîne une augmentation des concentrations d'IGF-1 sériques. Le poids de ces souris est très vite supérieur à celui des souris sauvages

(+ 30 %). L'augmentation de croissance des tissus est dûe à l'augmentation du nombre de cellules.La croissance excessive porte essentiellement sur certains organes (cerveau, carcasse, tissu conjonctif, muscle, rein, pancréas et rate). Cependant, la taille n'est que modestement augmentée à l'inverse des transgènes GH dont la taille est multipliée par 2. Ceci est peut être dû au fait que la surexpression d'IGF-1 du transgène GH est supérieure à celle des modèles des transgènes IGF-1 utilisés.Les souris transgéniques GH développent une hypertrophie glomérulaire et une glomérosclérose progressive conduisant à une insuffisance rénale terminale. A l'inverse, les souris transgéniques IGF-1 n'ont qu'une hypertrophie sans glomérulosclérose.Les souris transgéniques IGF-2 présentent dans leur jeune âge une augmentation modérée de poids portant sur les dimensions corporelles, le poids de la carcasse, de la graisse abdominale et de certains organes particulièrement rein, testicules et surrénales. Ces différences de croissance avec les souris sauvages disparaissent après plusieurs semaines sauf en ce qui concerne la corticosurrénale.Concernant les copies supplémentaires de l'IGFR-1, à ma connaissance, il n'existe pas actuellement de données, à part quelques modèles de tumorogénèse localisés à certains tissus. Dans ce cas, la progression tumorale et métastatique est accrue.Par contre, de nombreuses expériences concernant les IGFBP ont été réalisées. Les inactivations ont été décevantes car les phénotypes observés étaient peu modifés. Les transgénèses d'IGFBP donnent en général des retards staturaux peu importants et très souvent post-nataux (probablement dûs à la séquestration d'IGF-1). Cependant, sont parfois observées des anomalies cérébrales rénales, osseuses ou métaboliques glucidiques.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1249-1260, séance du 21 octobre 2003

Stratégie diagnostique et thérapeutique du Syndrome de Zollinger-Ellison associé à une néoplasie endocrine multiple de type I (NEM I) : l'expérience du Groupe d'Études et de Recherches sur le Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE) : Bichat 1958-1999

Diagnostic and therapeutic strategy in patients with Zollinger-Ellison Syndrome and multiple endocrine neoplasia type I (MEN-I)

Michel MIGNON *

RÉSUMÉ

Environ 25 % des patients porteurs d'un syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) ont une néoplasie endocrine multiple de type I (NEM I). A l'exception de la diarrhée qui est moins fréquente chez les patients porteurs d'un SZE-NEM I que dans les cas sporadiques et à l'exception de signes reliés spécifiquement à la NEM I, les caractéristiques cliniques des patients sont identiques dans les deux types de SZE. Le débit acide et le niveau de gastrinémie sont également semblables que ce soit à l'état basal ou après stimulation par la secrétine. Les SZE-NEM I dans leur presque totalité présentent un hyperparathyroïdisme primaire (HPTP), 30 % ont un adénome hypophysaire (prolactinome pour la moitié d'entre eux), 30 % ont une atteinte surrénale, 25 à 30 % développent des carcinoïdes fundiques ; les carcinoïdes bronchiques et thymiques ont été probablement sous-évalués en fréquence. Les gastrinomes sont multiples, localisés dans le mur du duodénum et dans le pancréas, en association avec d'autres variétés de tumeurs endocrines cliniquement silencieuses. L'extension de la maladie : métastases au niveau du foie (MH), du médiastin, des os est précisée au mieux par la scintigraphie des récepteurs à la Somatostatine (Octréoscan) ; l'échoendoscopie évalue le nombre, la taille et les caractéristiques anatomiques des gastrinomes. Les patients sans MH ont un excellent pronostic. La chirurgie ne guérit jamais le SZE dans cette condition mais est nécessaire dans le cas où il existe une maladie associée mettant en jeu le pronostic vital, tel l'insulinome, et a été également proposée pour prévenir

* Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris – Service d'Hépato-gastroentérologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard et INSERM (U 10 et U 410) — 46 rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18. Professeur Emerite à l'Université Paris VII-Denis Diderot.

Tirés-à-part : Professeur Michel MIGNON, à l'adresse ci-dessus.
Article reçu le 17 mai 2003, accepté le 30 juin 2003.

le développement des MH chez des patients qui ont des tumeurs pancréatiques de taille supérieure à 3 cm. Cependant, bien que la taille de la tumeur, quand elle est de siège pancréatique, favorise l'apparition de MH métachrones, la chirurgie, dans notre expérience, n'a jamais été capable de prévenir le développement des MH métachrones. Les MH restent cependant l'élément pronostique le plus péjoratif pour la survie et soulèvent les difficultés thérapeutiques les plus grandes. La chirurgie est la meilleure option quand elle est faisable : la chimiothérapie spécifique et la chimioembolisation n'ont pas obtenu de résultats définitivement concluants. Le traitement au long terme par l'Octréotide vient d'être récemment montré comme capable d'obtenir une stabilisation tumorale. L'irradiation interne avec l'Octréotide marquée au 90 Ytrium est aujourd'hui un outil prometteur en cours d'évaluation (essai européen Novartis). Les résultats préliminaires en sont encourageants.

Mots-clés : Zollinger-Ellison, Syndrome. Polyadenomatose Endocrinienne type I. Tumeur Glande endocrine. Carcinoïde. Pronostic.

SUMMARY

About 25 % of patients with ZES have MEN 1. Except diarrhoea, less frequent in patients with ZES-MEN 1 than in sporadic ZES, and specific MEN 1-related signs, clinical characteristics are similar in both ZES types. Acid output and gastrin levels are also similar whether in the basal state or after secretin stimulation. Primary hyperparathyroidism (PHPT) exists in the majority of ZES-MEN 1 patients, 30 % have pituitary adenoma (prolactinomas for half), 30 % adrenal involvement, 25 to 30 % have EC-Lomas ; bronchial and thymic carcinoids have probably been underevaluated. Gastrinomas are multiple predominantly located in the duodenal wall, but also in the pancreas in association with clinically silent endocrine tumors. The spread of the disease : metastases to the liver (LM), mediastinum, bones, is evaluated at best by Octreoscan. Endoscopic ultrasonography evaluates the number, size and anatomical characteristics of gastrinomas. Patients without LM have an excellent prognosis. Surgery never cures ZES, but is necessary in case of associated life-threatening condition such as insulinoma and has been advocated to prevent LM development in patients with large pancreatic tumor(s). However although, indeed, the size of the tumor, when located in the pancreas > 3 cm, favours metachronous LM occurrence, surgery, in our experience, has not been able to prevent LM development. Hepatic malignancies remain however the most pejorative prognostic determinant for survival and raise the most difficult therapeutic challenge. Surgery is the best option whenever feasible ; specific chemotherapy and chemo-embolisation have not conclusively achieved definite successes. Long-term octreotide treatment, however, has been shown recently to obtain tumour stabilisation. Internal irradiation with 90 Ytrium-labelled octreotide is a new promising option, presently under evaluation (Novartis European trial). Preliminary results are promising.

Key-words (Index Medicus) : Zollinger-Ellison, Syndrome. multiple endocrine neoplasia type I. Endocrine gland neoplasms. Carcinoid tumor. prognosis.

INTRODUCTION

Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) décrit en 1955 est, rappelons-le, caractérisé par l'association — d'ulcères digestifs de sièges divers, graves, souvent multiples et

récidivants, — d'une hypertrophie des glandes et de la muqueuse gastriques, avec hypersécrétion et hyperacidité très importantes, — souvent de diarrhée et — lié à la présence de tumeurs des îlots de Langerhans du pancréas, non secrétrices d'insuline, le plus souvent malignes, et qui, produisant en abondance de la gastrine, sont à l'origine de la maladie ulcéreuse. Le SZE peut être associé à d'autres atteintes endocriniennes, principalement des parathyroïdes, de l'hypophyse et des surrénales définissant alors le syndrome de Wermer ou Néoplasie Endocrinienne Multiple de type I (NEM I), affection rare, héréditaire, autosomique dominante liée à une anomalie du chromosome 11 (q 13) au gène récemment cloné.

Une étape fondamentale dans la prise en charge du SZE est la recherche d'une NEM I ; pour plusieurs raisons :

— d'abord parce que les endocrinopathies associées peuvent nécessiter un traitement spécifique et vont influencer le traitement du SZE ; la parathyroïdectomie devra toujours être pratiquée avant l'éventuelle chirurgie du gastrinome ;

— le dépistage familial du SZE et de la NEM I doit toujours être envisagé ;

— la prise en charge du SZE chez ces patients diffère de façon marquée du traitement du gastrinome sporadique ;

— enfin, l'évolution du SZE peut être très différente lorsque la NEM I est présente.

La stratégie diagnostique et thérapeutique que nous présentons s'appuie sur l'expérience et le suivi de 77 patients porteurs d'un SZE —NEM I à l'Hôpital Bichat et à l'Inserm U.10 (Paris) de 1958 à 1999.

Cette série de SZE-NEM I appartient à une population plus large de SZE suivis par notre groupe (240 cas au recensement de 1999).

Diagnostic du NEM I dans le SZE

La NEM I est présente chez environ 25 % des cas de SZE [1, 2].

Les symptômes liés au SZE ne diffèrent pas entre les 2 groupes à l'exception de la diarrhée qui semble moins fréquente chez les patients porteurs d'un SZE associé à une NEM I que chez les patients ayant un SZE sporadique (Tableau). De la même manière les débits acides et les niveaux de gastrinémie à l'état basal ou au cours d'un test à la secrétine ne diffèrent pas entre les groupes.

Le programme de dépistage du NEM I chez ces patients inclut une évaluation clinique et biologique.

L'approche clinique

Elle comporte la recherche d'éléments qui vont suggérer l'association avec un insulinome, une néphro-lithiase et une histoire familiale d'ulcère peptique ou de maladie endocrine.

TABLEAU. — Principales caractéristiques cliniques de 45 patients porteurs d'un SZE associé à une NEM I par référence à des patients avec SZE sporadique :

Série de Bichat-Claude Bernard, 1959-1989 (n = 172 — Révision 1989).
Tableau extrait de Mignon et al [1] et reproduit avec la permission de l'éditeur du World Journal of Surgery.

	SZE-NEM I	**SZE sporadiques**
Nombre de patients	45	127
Age (moyenne ± DS)	43,8 ± 11,6	47,8 ± 13,27
Sexe ratio H/F	l,8	2,3
Symptômes*		
• maladie ulcéreuse	86,7 %	90 %
• diarrhée	26,4 %	53,4 %
• vomissements	2 %	0
• hyperinsulinisme	13 %	0
• hyperparathyroïdisme	78 %	0
• hyperprolactinémie	15,5 %	0
• compression du chiasma optique	6,6 %	0
Malignité	42 %	55 %
• métastases hépatiques	26 %	30 %
• autres métastases**	16 %	25 %

* Ces caractéristiques ont été confirmées lors de la révision de 1999 à l'exception de la diarrhée plus fréquemment notée (40 %) et de l'hyperparathyroïdisme (91 %) [9].

** Essentiellement métastases ganglionnaires. Ces patients peuvent avoir aussi des métastases hépatiques.

L'évaluation biologique

Elle comporte :

— une mesure de la calcémie et de la phosphorémie ainsi que du taux sérique de Parathormone (PTH), (3 jours de suite), un test de charge en calcium, des dosages (3 jours de suite) de prolactinémie, une imagerie de la selle turcique (au mieux IRM), des électrolytes sanguins, un cortisol plasmatique à 8 et 18 heures ainsi qu'un débit urinaire sur 24 heures du cortisol ;

— un scanner de la surrénale, un dosage de la glycémie à jeûn avec dosage de l'insulinémie et du C-peptide et, si nécessaire, une épreuve de jeûne sur 24 heures.

— le dépistage génétique, quand il est disponible, doit être proposé à la famille du patient.

Ainsi, chez les patients qui sont porteurs d'un SZE, le diagnostic de NEM I est basé sur soit la présence d'une autre endocrinopathie retrouvée dans les NEM I soit la

présence d'un deuxième type de tumeur dans le pancréas différent dans sa secrétion de la gastrine, comme c'est le cas par exemple pour l'insulinome soit encore la présence dans la famille d'atteinte endocrine du type de celles rencontrées dans le NEM I.

L'hyperparathyroïdisme primaire (HPTP)

C'est la plus fréquente des endocrinopathies rencontrées chez ces malades. D'après les données les plus récentes, la prévalence de l'HPTP chez ces patients avec NEM I atteint 90 %, voire plus. Dans ce type d'HPTP, les 4 glandes sont atteintes ; le diagnostic d'HPTP peut être fait avec un retard de plusieurs années, ou, au contraire, être présent avant que le diagnostic de SZE soit fait [3]. L'HPTP avec calcémie normale peut exister au moment du diagnostic de SZE : ainsi dans un travail de notre groupe, l'utilisation du test de charge en calcium a permis de démasquer l'HPTP chez 5 patients sur 8 alors qu'ils étaient, en basale, normocalcémiques, normophosphorémiques et avec des taux de parathormone normaux [4]. Comme l'HPTP est l'endocrinopathie associée la plus fréquente, nous recommandons qu'un test de charge en calcium soit pratiqué chaque fois qu'il n'y a pas les signes typiques, cliniques et biologiques d'HPTP chez tout patient porteur d'un SZE étant donné l'importance pour la prise en charge thérapeutique du malade de ce dépistage.

Dans notre série, 9 % des SZE sans autres endocrinopathies associées au NEM I ou histoire familiale de NEM I, avaient une HPTP normocalcémique.

Autres endocrinopathies

Les données concernant les autres types d'endocrinopathies chez ces patients sont rares. Dans notre expérience (révision 1989) [1] sur 45 patients avec SZE et NEM I, 31 % avaient une atteinte hypophysaire (la moitié d'entre eux avaient une hyperprolactinémie), 35 % avaient une atteinte surrénale dont 13 % avaient un hypercorticisme modéré ; les autres étant non fonctionnels. Les insulinomes symptomatiques coexistaient avec les gastrinomes dans 13 % de nos patients. Comme les syndromes d'atteintes endocrines symptomatiques sont rares (8 insulinomes parmi les 45 patients avec SZE) et parce qu'il existe une grande fréquence d'élévation multiple des hormones sans aucun symptôme, il a été recommandé que le dépistage d'autres types de secrétions hormonales pancréatiques soit limité aux patients qui développent de nouveaux symptômes après une évaluation initiale négative [5].

Le développement d'un syndrome de Cushing sévère avec un pronostic très péjoratif est rarement observé dans le SZE (5 %), il est dû à une production ectopique d'ACTH par les métastases et est indépendant du NEM I.

Etant donné la prévalence importante de HPTP dans la population générale, une grande prudence doit être observée avant d'affirmer le diagnostic de NEM I chez les parents d'un SZE qui présenterait un HPTP, notamment en cas de sujet âgé et

lorsque cette HPTP est liée à un simple adénome parathyroïdien. Une grande prudence doit également être observée en présence d'une masse surrénale isolée (incidentalome) ou d'une tumeur hypophysaire isolée [6]. Les prévalences respectives de l'atteinte surrénale isolée et de l'atteinte hypophysaire isolée peuvent atteindre, dans la population générale, 2 % à l'imagerie scannographique pour l'atteinte surrénale et 10 % pour l'étude en IRM pour l'atteinte hypophysaire.

Le risque d'EC-Lomes

Les carcinoïdes fundiques gastriques à cellules argyrophiles essentiellement constitués par des cellules entérochromaffines-like (EC-Lomes) sont fréquemment observés chez les patients porteurs de SZE-NEM I [7]. Leur prévalence est de 29,5 % dans notre expérience (et 24 % dans celle du NIH) [2]. Les EC-Lomes sont très rarement trouvés dans les cas de SZE sporadiques : 3 cas seulement ayant été décrits dans la littérature. Des pertes alléliques au niveau du locus du gène NEM I ont été notées chez un malade porteur de SZE-NEM I suggérant qu'ils sont une manifestation phénotypique du NEM I [8] ; cependant, à notre connaissance, ils n'ont jamais été observés chez des patients porteurs de NEM I sans syndrome de SZE suggérant que l'hypergastrinémie chronique est le facteur clé pour leur développement. Les EC-Lomes, lorsqu'ils sont multiples, peuvent représenter aujourd'hui une des rares indications à la gastrectomie totale chez ces patients mais le traitement par l'octréotide semble également capable de faire régresser ces EC-Lomes.

D'autres tumeurs endocrines ont été occasionnellement observées chez les patients avec NEM I mais pas spécifiquement chez les patients porteurs d'un SZE tels que des phéochromocytomes, des tumeurs carcinoïdes de l'intestin, du poumon, du thymus et du médiastin.

TRAITEMENT DU SZE-NEM I

Comme il a déjà été mentionné, toutes les atteintes endocrines associées au SZE doivent recevoir un traitement spécifique. Nous focaliserons ici notre propos sur les problèmes spécifiques des tumeurs endocrines de la région duodéno-pancréatique chez les patients porteurs d'un SZE-NEM I.

Localisation des tumeurs

Chez ces patients, les tumeurs endocrines sont le plus souvent multiples. Elles peuvent être situées à la fois dans la glande pancréatique et le duodénum. Plusieurs types de tumeurs endocrines peuvent coexister avec les gastrinomes. Chez ces patients, il a été suggéré que les gastrinomes sont préférentiellement localisés dans le duodénum. Dans notre expérience cependant, des gastrinomes pancréatiques étaient retrouvés dans plus de la moitié des cas [1].

Chez les patients porteurs d'un SZE-NEM I, les MH sont présentes au moment du diagnostic chez 6 % des patients selon la statistique américaine de Weber et al [2]et se développent au cours du suivi chez 9 à 10 % des malades [2, 9]. Les MH seront détectées au mieux par l'IRM ou l'octréoscan qui ont des sensibilités respectives de 71 et 82 % [10].

L'échoendoscopie (EE) est la technique de référence pour la détection des tumeurs pancréatiques : sa sensibilité est supérieure à 75 % et peut atteindre 90 à 100 %. Les gastrinomes duodénaux peuvent être détectés également par une endoscopie digestive (40 à 50 %) et par l'EE (50 %). La sensibilité de l'EE pour la détection des ganglions lymphatiques tumoraux péri-pancréatiques a été évaluée à 62 % [11]. octréoscan et EE sont complémentaires, comme nous l'avons montré dans une série de SZE sporadiques avec gastrinomes duodénaux et envahissement ganglionnaire tumoral : la réalisation couplée de l'octréoscan et de l'EE a augmenté la détection tumorale de façon extrêmement sensible pouvant amener le taux de détection à 90 % [11].

A l'inverse de l'EE, l'octréoscan ne peut pas mesurer et localiser de façon précise les tumeurs bien que ce soit des données fondamentales pour poser les indications chirurgicales. Cependant, l'octréoscan seul donne des informations majeures pour apprécier la dissémination de la maladie ; c'est la principale indication de l'octréoscan.

Dans notre série de 18 patients avec SZE-NEM I, l'octréoscan a eu un impact décisif pour le traitement de 22 % de ces patients démontrant essentiellement la présence de tumeurs qui n'avaient pas été précédemment décelées. Ces tumeurs le plus souvent correspondaient à des MH ou des « carcinoïdes » pulmonaires ou thymiques.

D'une manière générale, dans le SZE, l'octréoscan modifie le traitement dans une proportion allant de 32 à 47 % des patients avec SZE. L'octréoscan doit donc être pratiqué systématiquement chez les patients porteurs d'un SZE qu'il soit ou pas associé à une NEM I.

Traitement du (des) gastrinome(s)

Utilisant des critères stricts (retour à la normale des valeurs de gastrinémie à l'état basal et sous secrétine, retour à la normale de la secrétion acide en basale et sous secrétine, négativité des explorations d'imagerie médicale) il a été bien établi que la chirurgie ne guérit jamais le SZE chez ces patients [13]. La seule façon d'obtenir une guérison qui soit définitive chez ces patients serait de pratiquer une duodénopancréatectomie totale mais cette intervention majeure est déconseillée par les chirurgiens qui font autorité dans ce domaine [12, 14] en raison de la morbidité et de la mortalité qui sont élevées dans ces situations.

La chirurgie vise d'abord à réséquer les tumeurs qui mettent en jeu le pronostic vital, comme les insulinomes, et ensuite de réduire le risque de métastases hépatiques secondaires [9]. Deux séries rétrospectives récentes conduites essentiellement chez

des patients avec un SZE sporadique ont suggéré en effet que la chirurgie pouvait réduire le risque de MH métachrones.

Un travail récent multicentrique mené à Bichat par notre équipe chez 77 patients avec SZE-NEM I (sans MH synchrones au moment du diagnostic) a montré en effet que les MH se développaient dans une proportion de 10 % après un suivi médian de 7,2 années et que la chirurgie n'avait malheureusement pas d'influence significative sur le développement de ces MH non plus que sur la survie des patients [9]. Le seul paramètre associé au risque de développement de MH métachrones était la taille supérieure ou égale à 3 cm des lésions pancréatiques primaires.

Les MH se sont développées chez 36 % des patients qui avaient des tumeurs de grande taille et chez moins de 6 % chez ceux qui, au contraire, avaient des tumeurs plus petites. Ceci suggère donc très fortement que les tumeurs pancréatiques de grande taille (égales ou supérieures à 3 cm) devraient être réséquées. Cependant, dans notre expérience toutes les grosses tumeurs avaient été réséquées avant le développement des MH métachrones et tous les malades qui ont développé des MH métachrones avaient été opérés précédemment [9]. Ainsi, puisque les MH se développement rarement quand les tumeurs pancréatiques primaires mesurent moins de 3 cm, la chirurgie ne devrait pas être pratiquée systématiquement.

D'autres études sont cependant nécessaires pour évaluer si la chirurgie du pancréas ne pourrait pas être limitée aux gastrinomes dont la taille augmenterait au cours d'évaluation successives (8-12 mois d'intervalle).

Ainsi, en accord avec le groupe de RT Jensen au NIH à Washington (12), notre recommandation actuelle, au regard de la chirurgie dans le SZE-NEM I, est de réséquer uniquement les insulinomes associés et les tumeurs pancréatiques de taille égale ou supérieure à 3 cm et d'éviter une chirurgie agressive, particulièrement la duodéno-pancréatectomie chez les autres patients parce qu'une gastrectomie totale peut toujours être nécessaire dans le cas de développement d'EC-Lomes multiples de l'estomac.

Traitement des métastases hépatiques (MH)

Les MH, mais pas les ganglions lymphatiques métastatiques, restent les déterminants du pronostic les plus péjoratifs pour la survie et soulèvent les options thérapeutiques les plus difficiles [2, 13, 14]. La chirurgie est la meilleure option lorsqu'elle est possible ([5]. Selon JA Norton [14], les MH localisées méritent la résection, les localisations secondaires bilatérales devraient faire envisager une transplantation hépatique à condition qu'il n'y ait pas de dissémination extra-hépatique et que ceci puisse être réalisé sans une mortalité péri-opératoire excessive.

Une chirurgie en deux temps des MH a été récemment proposée par une équipe parisienne afin de réaliser une exérèse la plus exhaustive possible des MH avec un risque minimum d'insuffisance hépato-cellulaire [16]. Les principes de cette chirurgie sont d'enlever séparemment les métastases localisées dans les lobes gauche et

droit et d'entraîner l'hypertrophie des segments hépatiques destinés à être conservés par une ligature des branches contro-latérales de la veine porte.

Habituellement la première étape chirurgicale consiste à enlever la tumeur primitive et toutes les métastases qui sont localisées dans le lobe gauche du foie ainsi que les métastases du lobe droit pour celles qui sont facilement et sans risque réséquables. La branche droite de la veine porte est aussi liée au cours de ce temps au niveau du pédicule hépatique pour entraîner l'atrophie du lobe droit et une hypertrophie compensatrice du lobe gauche. Cette hypertrophie compensatrice entraîne presque un doublement de la taille du lobe gauche. La deuxième étape chirurgicale consiste à enlever toutes les métastases restantes du foie droit grâce à une hépatectomie droite étendue [16].

Les chimiothérapies spécifiques (Streptozotocine-5FU ou Streptozotocine Adriamycine) n'ont été capables que d'apporter des rémissions de courte durée dans un nombre limité de cas ; il en est de même des chimio-embolisations.

Un traitement au long terme par l'octréotide cependant semble avoir été récemment montré comme étant capable d'obtenir une stabilisation tumorale mais le suivi dans cet essai qui ne porte que sur 14 patients avec MH et tout type de gastrinome (sporadique ou SZE-NEM I) est encore trop court pour en tirer des conclusions définitives [17]. L'irradiation interne avec l'octréotide marqué à l'ytrium 90 est aussi une option prometteuse actuellement en cours d'évaluation (essai européen Novartis) : les résultats préliminaires s'annoncent bien [18].

Pronostic du SZE-NEM1

En l'absence de MH synchrones et pourvu que les SZE-NEM I soient traités de façon adéquate et régulièrement suivis, le pronostic chez ces patients est excellent et probablement meilleur que dans les formes sporadiques de SZE [2,9,12,14]. La probabilité de ne pas développer de MH métachrones chez les SZE-NEM I est de 96 % (IC 95 % 88-100) à 10 et 15 ans [9].

BIBLIOGRAPHIE

[1] Mignon M., Ruszniewski P., Podevin P., Sabbagh L., Cadiot G., Rigaud D., Bonfils S. — Current approach to the management of gastrinoma and insulinoma in adults with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg,* 1993, *17*, 489-497.

[2] Weber H.C., Venzon D.J., Lin J.T., Fishbein V.A., Orbuch M., Strader D.B., Jensen R.T. — Determinants of metastastic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome : a prospective long-term study. *Gastroenterology,* 1995, *108*, 1637-1649.

[3] Benya R.V., Metz D.C., Venson D.J., Fishbeyn V.A., Strader D.B., Orbuch M., Jensen R.T. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Med,* 1994, *97*, 436-444.

[4] Cadiot G., Houillier P., Allouch A., Paillard M., Mignon M., Gresze — Interest of the oral calcium tolerance test in the early diagnosis of primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gut,* 1996, *39*, 273-278.

[5] Ross N.S., Aron D.C. — Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med,* 1990, *323,* 1401-1405.

[6] Chanson P., Cadiot G., Murat A., Genem 1 — Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1 : MEN-1. *Horm Res,* 1997, *47,* 211-220.

[7] Lehy T., Cadiot G., Mignon M., Ruszniewski P., Bonfils S. — Influence of multiple endocrine neoplasia type 1 on gastric endocrine cells in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut,* 1992, *33*, 1275-1279.

[8] Cadiot G., Laurent-Puig P., Thuile B., Lehy T., Mignon M., Olschwang S. — Is the multiple endocrine neoplasia type 1 gene a suppressor for fundic argyrophil tumors in the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology,* 1993, *105,* 579-582.

[9] Cadiot G., Vuagnat A., Doukhan I., Murat A., Bonnaud G., Delemer B., Thiefin G., Beckers A., Veyrac M., Proye C., Ruszniewski P., Mignon M. — Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. The experience of GENEM and GRESZE. *Gastroenterology,* 1999, *116,* 286-293.

[10] Gibril F., Reynolds J.C., Doppman J.L., Chen C.C., Venzon D.J., Termanini B., Weber H.C., Stewart C.A., Jensen R.T. — Somatostatin receptor scintigraphy : its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. *Ann Inter Med,* 1996, *125*, 26-34.

[11] Cadiot G, Lebtahi R, Sarda L, Bonnaud G, Marmuse JP, Vissuzaine C, Le Gulludec D, Ruszniewski P, Mignon M. — Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by Somatostatin receptor scintigraphy. *Gastroenterology* 1996, *11,* : 845-854.

[12] Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R., Venzon D.J., Doppman J.L., Jensen R.T. — Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med,* 1999 , 341, 635-644.

[13] Mignon M.— Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion,* 2000, *62* : 51-58.

[14] Norton J.A. — Surgical treatment of gastrointestinal endocrine tumors. In Recent Advances in the Pathophysiology and Management of Inflammatory Bowel Disease and Digestive Endocrine Tumors. M. Mignon, JF Colombel Editors, *John Libbey Eurotext*, Paris 1999, 248-259.

[15] Que F.G, Nagorney D.M, Batts K.P, Linz L.J, Kvols L.K. — Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am. J. Surg,* 1995, 169 : 36-43.

[16] Farges O., Belghiti J.— Options in the resection of endocrine tumours liver metastases. In Recent Advances in the Pathophysiology and Management of Inflammatory Bowel Disease and Digestive Endocrine Tumors. M. Mignon, JF Colombel Editors, *John Libbey Eurotext*, Paris 1999, 335-339.

[17] Shojamanesh H., Gibril F., Loule A., Ojeaburu J.V, Bashir S., Abou-Saif A., Jensen R.T. — Prospective Study of the Antitumor Efficacy of Long-Term Octreotide Treatment in Patients with Progressive Metastatic Gastrinoma. *Cancer,* 2002 ; *94*, 331-343.

[18] Krenning E.P., Valkema R., Pauwels S., Breeman W.A.P, Bakker W.H., de Herder W.W., Kwekkeboom D.J., de Jong M.— Radiolabeled somatostatin analogue(s) : peptide receptor scintigraphy and radionucleide therapy. In Recent Advances in the Pathophysiology and Management of Inflammatory Bowel Disease and Digestive Endocrine Tumors. M. Mignon, JF Colombel Editors, *John Libbey Eurotext,* Paris, 1999, 220-228.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1249-1260, séance du 21 octobre 2003

DISCUSSION

M. René MORNEX

Existe-t-il des gastrinomes ectopiques ? Le gastrinome est-il le plus souvent la première expression de la maladie ?

Des gastrinomes ectopiques existent : ovaires, pylore, vésicule biliaire, myocarde et même des primitifs hépatiques, péritoine. L'hyperparathyroïdisme primaire ou une hypoglycémie organique peuvent être les premières manifestations alors que le SZE n'a pas encore fait parler de lui : s'en méfier tout particulièrement s'il existe un ulcère digestif haut et/ou une diarrhée.

M. Claude DREUX

Vous avez signalé la présence de cellules entérochromaffines secrétant de l'histamine dans les syndromes de Z.E. N'existe-t-il pas également des sécrétions de sérotonine, comme dans les tumeurs carcinoïdes du grêle, qui pourraient être responsables des diarrhées observées fréquemment dans les Z.E. ? N'y aurait-il pas d'association de ces tumeurs à celles du Z.E. dans le cadre des NEM de type 1 ?

Les cellules qui secrètent l'histamine sont exclusivement localisées dans le fundus gastrique. Ces cellules sont en effet satellites des cellules acido-sécrétrices et appelées EC-L (entérochromaffines-like pour les différencier des cellules à sérotonine). La prédisposition génétique (altération du gène ménine) est associée à l'hypergastrinémie pour que se développent les carcinoïdes fundiques, mieux appelées EC-lomes.

M. Michel BOUREL

Quelle hérédité imaginez-vous pour les NEM I ? Pourquoi un pronostic si différent selon la localisation viscérale de la NEM 1 ? Quelle expression thérapeutique avec l'octréotide radioactive ?

Le mode de transmission de la NEM 1 est autosomique dominant, la pénétrance est très forte. Je n'ai pas d'explication définitive à la deuxième question de Monsieur Bourel : peut-être est-ce en rapport avec le délai diagnostique ? Pour l'instant, l'octréothérapie métabolique ou irradiation interne avec l'octréotide marquée à l'Indium puis à l'Ytrium n'a fait l'objet que d'essais préliminaires ; les malades concernés étaient souvent en fin d'évolution clinique : les résultats sont encourageants. Le Lutétium, comme nouveau marqueur, ou l'association Ytrium – Lutetium devrait permettre de réelles avancées thérapeutiques.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1249-1260, séance du 21 octobre 2003

M. Michel HUGUIER

Quelle place pour l'échographie per-opératoire ?

L'exploration per-opératoire comporte toujours une échographie du foie et de la région duodénopancréatique mais aussi une endoscopie digestive haute pour repérer par transillumination les gastrinomes de la sous-muqueuse duodénale souvent très petits. L'expérience du chirurgien de ce type de tumeur est aussi primordiale.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1261-1276, séance du 21 octobre 2003

Mécanismes moléculaires de la formation de la bile et des maladies cholestatiques

Molecular pathogenesis of bile formation and cholestatic diseases

Raoul POUPON*

RÉSUMÉ

La fonction biliaire est une fonction hépatospécifique, résultat d'un transport vectoriel de substrats endogènes et exogènes à travers trois compartiments en série : espace vasculaire, espace cellulaire (hépatocytaire) et espace biliaire. La fonction biliaire est vitale pour l'organisme. Elle assure en effet, l'homéostasie lipidique, en particulier l'homéostasie du cholestérol, l'élimination des endo- et xénobiotiques potentiellement toxiques, produits de dégradation de l'hémoglobine sous forme de bilirubine, produits de dégradation des bactéries (endotoxines), et l'élimination de nombreux médiateurs de l'inflammation. La bile est élaborée initialement dans les cellules parenchymateuses hépatiques (hépatocytes), puis modifiée par des mécanismes de sécrétion et de réabsorption des cholangiocytes (cellules épithéliales biliaires). Elle conditionne la digestion et l'absorption intestinales. Le principal déterminant de la formation de la bile est un processus de filtration osmotique dû au transport actif des acides biliaires et de solutés osmotiquement actifs. Les transporteurs membranaires assurant la formation de la bile sont maintenant en grande partie identifiés. L'expression de ces transporteurs membranaires est régulée à la fois par des mécanismes transcriptionnels et post-traductionnels. La régulation transcriptionnelle est sous le contrôle de récepteurs nucléaires activés par des ligands dont les principaux sont les acides biliaires, stéroïdes synthétisés dans l'hépatocyte à partir du cholestérol. Les maladies cholestatiques constituent un groupe de maladies d'origine génétique ou résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et de l'environnement. Les maladies génétiques monogéniques démembrées au cours des dernières années illustrent le rôle crucial des transporteurs membranaires dans la fonction biliaire. Les maladies biliaires cholestatiques ont en commun de progresser vers la cirrhose pouvant justifier la transplantation hépatique. Au cours de ces maladies, les acides biliaires et les médiateurs de l'inflammation modulent

* Chef du Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, AP Hôpitaux de Paris
184, rue du Faubourg Saint-Antoine — 75571 Paris Cedex 12
Professeur des Universités, UFR Saint-Antoine, Univ. Paris 6
INSERM U.402

Tirés-à-part : Professeur POUPON à l'adresse ci-dessus.
Article reçu le 22 avril 2003, accepté le 2 juin 2003.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1261-1276, séance du 21 octobre 2003

l'expression des gènes contrôlant les transporteurs biliaires et certains récepteurs nucléaires. Cette régulation peut être considérée comme une réponse adaptative et pouvant contribuer à la variabilité phénotypique de ces pathologies. Le traitement de ces maladies repose actuellement sur l'administration de l'acide ursodésoxycholique et sur la transplantation hépatique en cas d'échec de ce traitement médical. Les progrès récents devraient aboutir à la mise au point de nouveaux médicaments ciblés sur les anomalies moléculaires caractéristiques de ces entités pathologiques.

MOTS-CLÉS : CHOLESTASE. INFLAMMATION. GÉNÉTIQUE. ACIDES ET SELS BILIAIRES. CHOLESTÉROL. XENOBIOTIQUES. RÉCEPTEURS CYTOPLASMIQUE ET NUCLÉAIRE.

SUMMARY

Biliary function is a vital function of the liver which results from the vectorial transport of endogenous and exogenous substrates through three compartments sequentially : the vascular space, the cellular space and the biliary space. The biliary function is responsible for the homeostasis of lipid metabolism in particular of cholesterol metabolism, the elimination of toxic endo— and xenobiotics such as (bilirubin, lipid bacteria products (endotoxin)) and several inflammatory mediators. Bile elaborated in canaliculi, is modified by cholangiocytes through secretion and absorption. Bile is essential for the intestinal digestion and absorption of nutriments. The main determinant of bile formation is an osmotic filtration process resulting from active transport of bile acids and other osmotic solutes (glutathion). Most of the membrane transporters ensuring bile formation have now been identified. The expression of these membrane transporters is regulated through transcriptional and post-traductional mechanisms. Transcriptional regulation is under the control of nuclear receptors activated by ligands such as bile acids, which act as endogenous steroids synthesized from cholesterol in hepatocytes. Cholestatic liver diseases comprise genetic diseases resulting from the complex interaction between genetic and environmental factors. Monogenic cholestatic diseases recently identified illustrate the key role of membrane transporters in biliary function. Bile acids and inflammatory mediators are potent modulators transporters and nuclear receptor genes and thus trigger an adaptative response to cholestasis. The extent of this adaptative response could explain the compelling phenotypic variability of cholestatic diseases in childhood and adults. The firstline medical treatment is currently ursodeoxycholic acid and in case of failure of this medical treatment, liver transplantation is required. Recent progress in the molecular pathogenesis of bile formation and cholestatic liver diseases is expected to provide the design of drugs targeted to the molecular abnormalities typical of cholestatic diseases.

KEY-WORDS : CHOLESTASIS. INFLAMMATION. GENETICS. BILE ACIDS AND SALTS. CHOLESTÉROL. XENOBIOTICS. RECEPTORS, CYTOPLASMIC AND NUCLEAR.

INTRODUCTION

La fonction biliaire est une fonction hépatospécifique dont le rôle est d'assurer l'élimination des xénobiotiques et de certains endobiotiques potentiellement toxiques comme la bilirubine, le cholestérol et leurs produits de dégradation les acides

biliaires primaires ou secondaires. Cette fonction est assurée par le transport vectoriel de substrats à travers trois compartiments disposés en série : l'espace vasculaire, l'espace hépatocytaire et l'espace biliaire. L'espace vasculaire est constitué par les sinusoïdes dont le volume total est équivalent au volume hépatocytaire. Les hépatocytes sont des cellules polarisées comprenant une membrane basolatérale en contact avec le sang sinusoïdal et un pôle luminal délimitant un espace clos de 2 à 3 μ, le canalicule biliaire. Les canalicules biliaires ont une longueur totale d'environ 2 kms et rejoignent les canaux biliaires interlobulaires, puis septaux et segmentaires, bordés par les cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes. La bile est élaborée initialement par les hépatocytes dans le canalicule biliaire. Elle est ensuite modifiée par les cholangiocytes par l'intermédiaire de mécanismes de de sécrétion et de réabsorption, au cours de son passage dans les canaux biliaires. Le principal déterminant de la formation de la bile est un processus de filtration osmotique. Les solutés actifs d'un point de vue osmotique sont transportés au pôle canaliculaire des hépatocytes par des mécanismes de transport requérant de l'énergie. On distingue classiquement deux fractions dans la sécrétion biliaire, la fraction dépendante des acides biliaires et la fraction indépendante. Cette dernière est assurée par le transport du glutathion dans les canalicules, du chlore, du bicarbonate et de l'eau dans les canaux biliaires.

LES TRANSPORTS HÉPATOBILIAIRES

La Figure 1 et le Tableau 1 listent les principaux transporteurs membranaires qui déterminent la fonction biliaire. Ils ont été clonés à partir du foie humain et du foie de rongeur. Plusieurs revues récentes font le point sur la fonction et la régulation de ces protéines membranaires de transport [1-3]. En bref, ces transporteurs sont pour certains d'entre-eux des membres de la famille des « Solute Carriers » (SLCs) dont le rôle est d'assurer le transport vectoriel des acides biliaires et des solutés organiques du sang portal vers l'hépatocyte. Les substrats de ces solutes carriers sont non seulement des endo- ou xénobiotiques mais également des médiateurs de l'inflammation (cytokines, leucotriènes...). Ces transporteurs comprennent les membres de la famille des OATP (organic anion transporter (SLC21) et NTCP (SLC10A1). Ils assurent la captation hépatocytaire des acides biliaires, de la bilirubine et de la majorité des xénobiotiques. L'exportation de l'hépatocyte vers l'espace canaliculaire est assurée par plusieurs transporteurs de la membrane canaliculaire appartenant à la superfamille ABC (ATP Binding Cassette). Ces transporteurs requièrent de l'énergie fournie par l'ATP. Les principaux transporteurs ABC sont MDR1 (ABCB1), BSEP (ABCB11) principal transporteur des acides biliaires, MRP2 (ABCC2) responsable du transport de la bilirubine conjuguée et du glutathion (c'est le principal déterminant de la fraction indépendante de la bile), MDR3 (ABCB4) responsable du transport des phospholipides. Certains transporteurs des acides biliaires et des solutés organiques sont également présents dans les cholangiocytes en particulier, ASBT (Apical Bile Salt Transporter) (SLC10A2). Situé sur la mem-

TABLEAU 1. — Nomenclature, localisation et fonctions des principaux transporteurs hépatocytaires et cholangiocytaires et des facteurs de transcription impliqués dans l'homéostasie biliaire.

Noms	Nomenclature	Fonctions
Transporteurs membranaires basolatéraux de l'hépatocyte		
Sodium-taurocholate cotransporting polypeptide	**NTCP** (SLC10A1)	Principal transporteur des acides biliaires dépendant du sodium
Organic-anion-transporting polypeptides	**OATPs** (SLC21A)	Transporteurs de nombreux anions organiques et de solutés organiques amphipathes, indépendants du sodium
Multidrug-Resistance-Membrane Transporter 3	**MRP3 (ABCC3)**	Transporteur multispécifique peu exprimé dans le foie normal mais fortement surexprimé au cours des cholestases
Transporteurs canaliculaires		
Multidrug-resistance-1	**MDR1** (ABCB1)	Excrétion ATP-dépendante de nombreux cations organiques et xénobiotiques
Multidrug-resistance-3 P-glycoprotein	**MDR3** (ABCB4)	Translocation ATP-dépendante de la phosphatidylcholine
Multidrug-resistance-associated protein 2	**MRP2** (ABCC2)	Transporteur ATP-dépendant de nombreux anions organiques, principal transporteur de la bilirubine et du glutathion
Bile salt export pump	**BSEP** (ABCB11)	Transporteur canaliculaire ATP-dépendant des acides biliaires
Anion exchanger isoform 2	**AE2** (SLC4A2)	Echangeur chlore-bicarbonate assurant la sécrétion de bicarbonate
Transporteurs cholangiocytaires		
Apical sodium-dependent bile salt transporter	**ASBT** (SLC10A2)	Pourrait faciliter l'extraction des acides biliaires de la bile en cas de cholestase.
Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator	**CFTR** (ABCC7)	Canal chlore dépendant de l'AMPc
Chloride-bicarbonate anion exchanger isoform 2	**AE2** (SLC4A2)	Echangeur chlore-bicarbonate permettant la sécrétion de bicarbonate
Transporteurs intestinaux		
Récepteurs nucléaires		
Organic anion transporting polypeptide 3-	**OATP4 (SLC21A7)**	Captation sodium dépendante des acides biliaires
Apical Sodium-Dependent Bile Salt Transporter	**(ABST) (SLC102)**	Principal transporteur des acides biliaires dans l'iléon
Multidrug associated Protein 3	**MRP3 (ABCC3)**	Exprimé dans la membrane basolatérale des entérocytes de l'iléon et du côlon. Pourrait permettre le passage des acides biliaires dans la circulation portale.
Récepteurs nucléaires		
Farsenoid X activated receptor	**FXR** (NR1H4)	Gènes cibles CYP7A1, NTCP, BSEP, SHP, MRP2, IBAP
Pregnane X receptor/Steroid X receptor	**PXR/SXR** (NR1I2)	Gènes cibles CYP3A, MRP2
Liver X receptor alpha	**LXRalpha** (NR1H3)	ABCA1, CYP7A1, ABCG8, ABCG5… NFkappaB, COX2, IL6

brane luminale, sa fonction serait de réabsorber les acides biliaires de la bile en amont d'un obstacle sur les voies biliaires. Ce transporteur a été initialement identifié à la membrane apicale des cellules épithéliales de l'intestin grêle terminal où se fait la réabsorption active des acides biliaires. MDR1 (ABCB1) est également

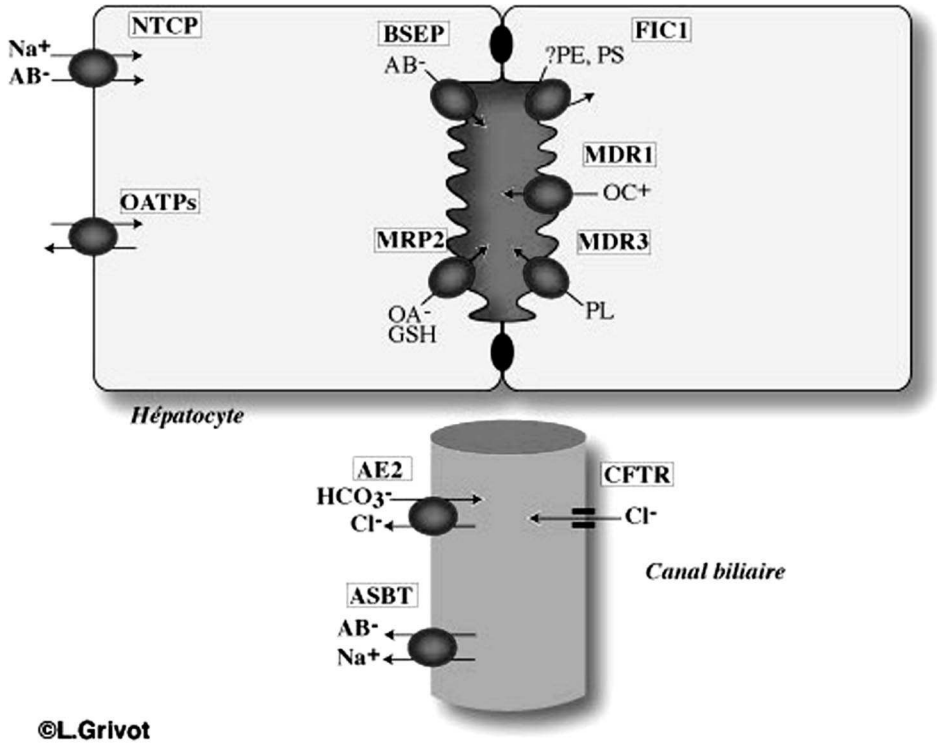


FIGURE 1. — Localisation des principaux transporteurs hépatobiliaires.

présent sur la membrane luminale des cholangiocytes et des cellules épithéliales de l'intestin grêle. Deux transporteurs CFTR (ABCC7) et AE2 (SLC4A2) situés sur la membrane luminale des cholangiocytes ont pour fonction d'assurer la sécrétion biliaire de bicarbonate.

Toutes ces protéines exprimées de façon constitutive par l'hépatocyte ou les cholangiocytes subissent une régulation transcriptionnelle et post-traductionnelle. La régulation transcriptionnelle est sous le contrôle de récepteurs nucléaires dont les ligands sont les acides biliaires, les oxystérols, la vitamine A et ses dérivés, les xénobiotiques.

LES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

Les récepteurs nucléaires constituent une superfamille de facteurs de transcription activés par des ligands. Ils ont la propriété de réguler l'expression d'un grand nombre de gènes impliqués dans le développement, la physiologie et la toxicologie (4,8). Ces protéines contiennent une partie centrale hautement conservée faite

d'environ 70 acides aminés qui constituent le motif de liaison à l'ADN, disposés sous forme de 2 modules en doigt de zinc, critère qui définit cette superfamille de récepteurs. La partie C terminale comprend un domaine de liaison aux ligands moins conservé, responsable de la liaison aux hormones ou aux molécules hydrophobes, de la capacité de dimérisation et d'activation dépendante du ligand. A quelques exceptions près, ces récepteurs résident dans le noyau et se trouvent liés à des séquences d'ADN spécifique situées dans les régions flanquant 5′des gènes régulés par des récepteurs. En l'absence de ligand, ces récepteurs sont associés à des corépresseurs qui maintiennent le gène dans un état « off ». Une fois la liaison réalisée avec le ligand lipophile ou l'hormone, ces récepteurs nucléaires subissent des modifications conformationnelles avec relargage du corépresseur, liaison à une protéine coactivatrice qui permet l'interaction avec la machine transcriptionnelle du gène cible.

Les principaux récepteurs nucléaires impliqués dans l'homéostasie des acides biliaires est l'élimination des endo et xénobiotiques, sont le farnésoïd X réceptor (FXR), le Pregnand X Receptor (PXR), dont l'homologue humain est Steroid et Xenobiotic Receptor (SXR), Constitutive Androstane Receptor (CAR) et le Liver XR (LXR •α et β).

INTERACTION RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES-GÈNES DES TRANSPORTEURS RÉGULATION PAR LES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

Les principaux ligands de FXR sont les acides biliaires hydrophobes, en particulier l'acide biliaire primaire de l'homme, l'acide chénodésoxycholique. La Figure 2 schématise le rôle de FXR dans l'homéostasie des acides biliaires. La liaison de FXR à son ligand, l'acide biliaire, entraîne une diminution de l'expression de NTCP ainsi que de CYP7A1 et de CYP8B1 respectivement la 7-alpha et 12-alphahydroxylase responsable de la synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol dans l'hépatocyte. La liaison de l'acide biliaire à FXR et sa fixation sur les gènes cibles entraînent également une augmentation de la transcription et de l'expression de BSEP. Ainsi, FXR est le régulateur de la concentration intrahépatocytaire des acides biliaires. La fonction de FXR a, par ailleurs, été précisée à l'aide de souris knock-out pour ce facteur de transcription. Ces souris ont une accumulation d'acides biliaires dans le foie et dans le sang. Cette accumulation s'accentue avec l'âge et entraîne progressivement une atteinte hépatique qui devient sévère si les souris reçoivent un régime enrichi en acide cholique [9, 10].

SXR/PXR ont pour principaux ligands, certains xénobiotiques en particulier la rifampicine et les acides biliaires hydrophobes comme le lithocholate. Les principaux gènes cibles de PXR sont CYP3A4 et MRP2. Le CYP3A4 est responsable de l'hydroxylation et donc de l'élimination des acides biliaires hydrophobes. Les souris knock-out pour PXR sont incapables de métaboliser un grand nombre de médica-

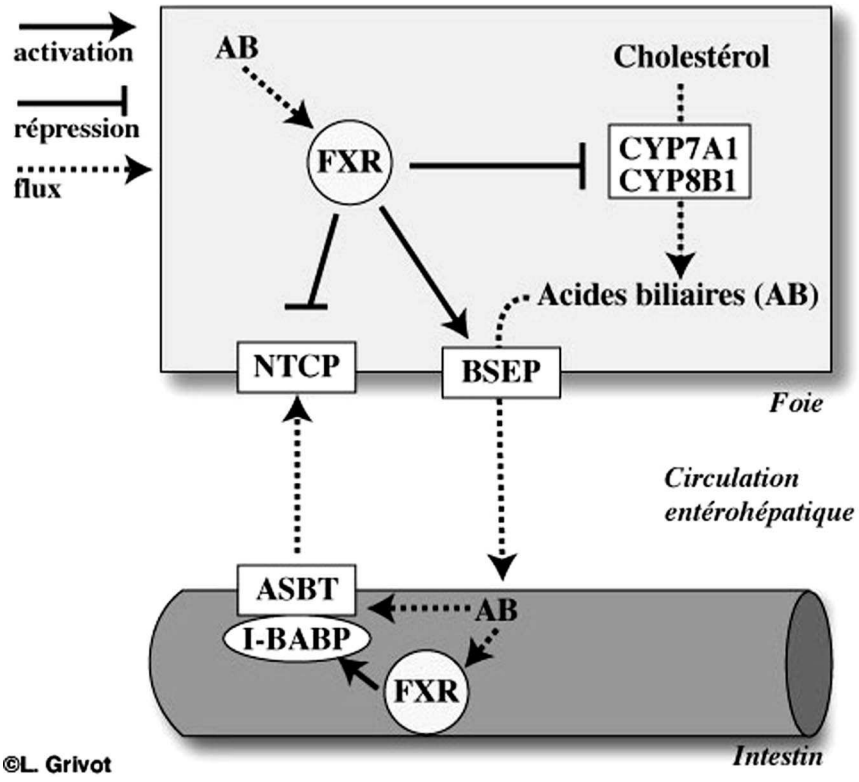


FIGURE 2. — Régulation de l'homéostasie biliaire par le récepteur nucléaire FXR.

ments et développent une atteinte hépatique sévère du fait d'un défaut de détoxification de l'acide lithocholique. PXR comme FXR a donc un rôle physiologie protecteur contre l'excès d'acides biliaires dans les cellules hépatiques [11-17].

CAR est un récepteur aux xénobiotiques dont les principales fonctions sont de réguler le métabolisme de la bilirubine et des médicaments. Ce facteur de transcription est actif de façon constitutive. Bien qu'activé par le phénobarbital, ce médicament n'est pas un ligand de CAR mais permet sa translocation du cytoplasme vers le noyau. Les principaux gènes cibles hépatocytaires de CAR sont les cytochromes 2B, 2C, 3A et 4A. CAR induit par ailleurs l'expression de l'ensemble des protéines impliquées dans la clairance la bilirubine. CAR est activé par les taux élevés de bilirubine intrahépatocytaire. Autrement dit, la bilirubine induit sa propre clairance. L'induction du cytochrome P450 par CAR est en principe une réponse protectrice vis-à-vis de certains xénobiotiques. Cependant, dans certains cas, l'activation de CAR aboutit comme cela est attendu à une production de métabolites

toxiques. C'est ainsi que l'utilisation d'agonistes inverses de CAR permet d'inhiber la toxicité induite par l'acétaminofène [17].

LXR constitue une classe de récepteurs nucléaires activés par les oxystérols. LXR alpha et bêta régule l'expression des gènes impliqués dans l'homéostasie lipidique. LXR est exprimé non seulement dans le foie mais également dans d'autres tissus en particulier les macrophages, où les oxystérols sont présents du fait d'une internalisation des LDL oxydés ou générés *in situ* à partir de modifications du cholestérol. Les gènes hépatiques cibles de LXR sont CYP7A1, ABCG5, ABCG8 (gènes impliqués dans le transport du cholestérol de l'hépatocyte vers le canalicule et impliqués dans la régulation l'absorption digestive du cholestérol et de l'efflux du cholestérol des macrophages). Au cours de la cirrhose biliaire primitive et des maladies inflammatoires des voies biliaires, les perturbations du métabolisme lipidique affectent environ 30 à 40 % de l'ensemble des malades. Dans le contexte de ces maladies inflammatoires, il est intéressant de noter que les ligands de LXR ont aussi pour effet d'inhiber l'expression des médiateurs de l'inflammation comme la NO synthase, la cyclooxygénase 2, et l'interleukine 6 dont l'expression est augmentée dans les maladies inflammatoires biliaires. Les souris LXR knock-out (LXR alpha -et LXR bêta-) ont été l'objet d'études portant sur le métabolisme du cholestérol et des acides biliaires. Le foie de ces souris accumule du cholestérol et peut développer une cirrhose. Cependant, l'étude fine de la fonction hépatobiliaire chez ces animaux est mal connue [18-24].

PHYSIOPATHOLOGIE ET ÉTIOLOGIE DES MALADIES BILIAIRES INFLAMMATOIRES

Dans l'état actuel de nos connaissances, ces maladies sont associées à des défauts de la sécrétion canaliculaire hépatocytaire ou à des anomalies des fonctions des cellules bordant les canaux biliaires, les cholangiocytes. Les maladies cholestatiques d'origine hépatocytaire résultent de mutations génétiques ou d'altération secondaire à des médicaments, à des toxiques ou à des infections virales. Les cholangiopathies sont représentées chez l'enfant principalement par la mucoviscidose, le syndrome d'Alagille, et les cholestases familiales progressives alors que les cholangiopathies de l'adulte sont principalement représentées par la cirrhose biliaire primitive et les cholangites sclérosantes, un ensemble de maladies inflammatoires associées très fréquemment à des entérocolites inflammatoires. Quelle que soit l'origine de la maladie, génétique ou acquise, ces maladies s'accompagnent de modifications de l'expression de la fonction des protéines régulant la fonction biliaire et l'homéostasie des acides biliaires et des lipides.

Mutations génétiques responsables des cholestases familiales progressives

Les mutations de plusieurs transporteurs ABC sont considérés comme responsables des cholestases familiales progressives (PFIC) chez l'enfant [25, 26]. Ainsi les

mutations d'un gène codant pour la protéine FIC1 présente dans la membrane canaliculaire et dans les cholangiocytes mais aussi dans le pancréas et l'intestin, est responsable de la maladie de Byler. Ce gène et la protéine n'ont pas été listés dans le texte plus haut car le rôle de la protéine FIC1 est mal connue. La cholestase familiale progressive de type 2 est également une maladie cholestatique sévère, conduisant à l'insuffisance hépatique. Des mutations de la protéine BSEP sont responsables du phénotype clinique de ces patients. Environ 30 mutations différentes ont été décrites. La cholestase familiale de type 3 est secondaire à des mutations du gène MDR3. La protéine est absente ou faiblement exprimée dans le foie de ces patients. Au cours de cette maladie cholestatique, il existe une inflammation et une altération importantes des petites voies biliaires comme au cours de la cirrhose biliaire primitive. La bile de ces patients est caractérisée par une concentration très basse en phospholipides. L'étude de ce gène nous a permis également de montrer qu'il était responsable d'une maladie de l'adulte jeune associant une microlithiase biliaire et une cholangiopathie parfois responsable d'atteinte hépatique sévère [27]. Les mutations de CFTR sont responsables d'un défaut de sécrétion de chlore par les cholangiocytes avec pour résultat une cholestase et une inflammation des voies biliaires touchant environ 10 à 20 % des patients ayant une mucoviscidose. Nous avons rapporté récemment le rôle aggravant potentiel des mutations de CFTR dans certaines formes de maladies inflammatoires des voies biliaires de l'adulte [28].

Ces exemples montrent que des altérations importantes des gènes codant les protéines régulant la fonction biliaire sont responsables de maladies sévères chez l'enfant, plus rarement chez l'adulte jeune suggérant que des altérations génétiques ou des polymorphismes pourraient expliquer l'expression phénotypique des maladies biliaires inflammatoires de l'adulte et en particulier de la cirrhose biliaire primitive.

Régulation et adaptation des transporteurs hépatobiliaires dans les modèles expérimentaux cholestases expérimentales et acquises chez l'homme

Il existe de plus au cours des maladies cholestatiques, une modification d'expression des transporteurs biliaires, qui peut être considérée comme un mécanisme de protection. [29-32].

S'agissant des transporteurs basolatéraux, dans toutes les formes de cholestase, il est observé une diminution de l'expression de NTCP aboutissant ainsi à une diminution de la captation des acides biliaires.

S'agissant des transporteurs canaliculaires, il a été montré que MDR1, le transporteur des cations organiques (colchicine, ciclosporine, doxarubicine, tamoxifène, tacrolimus etc..) est up-régulé au cours des maladies cholestatiques. L'expression hépatique de MDR3 dans les modèles expérimentaux est peu modifiée. L'expression de BSEP et généralement de MRP2 au pôle canaliculaire est longtemps conservée. Autrement dit, l'adaptation des transporteurs a pour but de préserver l'hépatocyte

de l'accumulation intrahépatocytaire de toxiques qu'ils soient endogènes ou exogènes.

S'agissant des transporteurs intestinaux, des études préliminaires indiquent que MRP2 et MDR1 sont diminués dans l'intestin après cholestase par ligature section chez le rat. Les modifications de ASBT responsable de la réabsorption des acides biliaires sont controversées, mais les acides biliaires augmentent l'expression d'IBAP, protéine de liaison des acides biliaires à l'intérieur de l'entérocyte.

Le mécanisme de la régulation adaptative des transporteurs biliaires constitue une thématique émergente dont l'intérêt est évident puisque la connaissance de ces mécanismes ouvre la voie à des thérapeutiques médicales adaptées à chaque situation. L'état de nos connaissances peut être résumé de la manière suivante : au cours de la ligature section du cholédoque qui entraîne une cholestase, les transcrits de FXR et de RXR sont diminués et sont considérés comme responsables de la diminution de NTCP. Les agonistes de la protéine FXR augmentent l'expression de BSEP, MRP2 et MDR3. Les modifications des transcrits de PXR au cours des maladies cholestatiques ainsi que ceux de LXR ne sont pas connus. L'acide ursodésoxycholique et la rifampicine, des ligands de SXR ont un effet bénéfique dans les maladies cholestatiques suggérant que ce facteur de transcription ou ses modifications ont un rôle clé dans l'expression clinique de ces maladies.

Les cholestases sont en outre associées à des modifications importantes du cytosquelette des hépatocytes : désorganisation des microtubules, augmentation des filaments intermédiaires et accumulation des microfilaments d'actine dans le domaine péricanaliculaire [33]. Ces modifications du cytosquelette expliquent la perte de la structure normale du canalicule biliaire et de ses microvillosités [34]. Le ciblage des composants membranaires, la transcytose et l'exocytose canaliculaire sont également perturbées expliquant la rétention des transporteurs canaliculaires à la surface basolatérale des hépatocytes. Ces vésicules contiennent en effet les protéines de transport synthétisées dans le noyau et vectorisées au canalicule. L'accumulation de ces vésicules dans la région péricanaliculaire est une caractéristique morphologique dans de nombreuses formes de cholestase. L'accumulation des acides biliaires en particulier, l'acide chénodésoxycholique, inhibe la fonction des protéines motrices telles que la kinésine et la dynéine qui permettent à ces vésicules de se mouvoir le long des microtubules et ainsi atteindre le pôle luminal [35]. Un nombre réduit de transporteurs fonctionnels présents à la membrane canaliculaire contribue ainsi à aggraver la cholestase. La signalisation calcium-dépendante dans et entre les hépatocytes est perturbée en cas de cholestase [36]. Les protéines des gap-jonctions (conexine 32 et 36) disparaissent en 24 heures après ligature de la voie biliaire principale chez le rat et est associée à une diminution de la migration des vagues calciques entre les hépatocytes [37]. On pense que ce phénomène est responsable de la diminution du micropéristaltisme canaliculaire qui, normalement, constitue une force motrice facilitant la propulsion de la bile du canalicule vers les ductules biliaires situés dans les espaces porte.

Applications thérapeutiques et perspectives

Le principal traitement des maladies cholestatiques est l'acide ursodésoxycholique le 7bêta épimère de l'acide chénodésoxycholique, un acide biliaire présent en très petite quantité chez l'homme et aux propriétés déconcertantes [39-42]. La base rationnelle de l'utilisation de cet acide biliaire reposait sur l'hypothèse que la cholestase et l'accumulation des acides biliaires hydrophobes dans le foie, du fait de l'inflammation et de la destruction des cholangiocytes étaient en grande partie responsables de l'évolution des maladies cholestatiques vers la cirrhose, et l'insuffisance hépatocellulaire terminale requérant la transplantation hépatique. Cette hypothèse a été testée dans les essais thérapeutiques contrôlés et ils ont montré effectivement que cet acide biliaire particulier stoppait ou ralentissait l'évolution de nombreuses maladies cholestatiques en particulier, la cirrhose biliaire primitive. Ce traitement est de ce fait considéré comme le traitement de référence de la cirrhose biliaire primitive et certaines applications sont étendues à des maladies cholestatiques telles que les cholangites sclérosantes primitives, certaines cholestases familiales progressives, la mucoviscidose, la cholestase gravidique, la cholestase de la nutrition parentérale et certaines cholestases médicamenteuses.

Le mécanisme d'action de l'acide ursodésoxycholique est complexe [43-44]. Cet acide biliaire entraîne une déplétion des acides biliaires endogènes hydrophobes dans le foie et les cholangiocytes, les protégeant ainsi de l'action toxique de ces stéroïdes. En outre, l'acide ursodésoxycholique diminue la réabsorption iléale des acides biliaires. Une des propriétés particulières de l'acide ursodésoxycholique est représentée par ses propriétés anti-apoptotiques [45, 46]. Que celle-ci soit déclenchée par des agents tels que certaines cytokines, les acides biliaires hydrophobes ou certains xénobiotiques. L'acide ursodésoxycholique augmente l'activité canaliculaire des protéines chargées du transport des acides biliaires, de l'hépatocyte vers la bile, en modulant l'activité MAPkinase et protéine kinase C [47, 48]. En outre, l'acide ursodésoxycholique est un agoniste du récepteur nucléaire PXR (Pregnane X Receptor) et de son homologue humain SXR (Steroid Xenobiotic Receptor) [11-14, 49]. D'autres mécanismes pourraient expliquer les effets bénéfiques de l'acide ursodésoxycholique, diminution de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité sur les hépatocytes et cholangiocytes, augmentation de l'expression et de l'activité de l'échangeur AE2 dans le foie, diminution de l'activité des gènes de l'inflammation (NO synthase, Cox2...)

La connaissance de plus en plus précise des transporteurs hépatobiliaires et des récepteurs nucléaires ouvre la voie à la chimiogénomique qui devrait permettre le développement d'agonistes ou d'antagonistes spécifiques des altérations observées au cours des maladies cholestatiques. Ainsi s'ouvre de nouvelles voies thérapeutiques qui devraient diminuer la morbidité, la mortalité de ces maladies invalidantes ainsi que le nombre de transplantations hépatiques réalisées dans ces indications.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Jansen P.L. — Foreword : from classic bile physiology to cloned transporters. *Semin Liver Dis* 2000, *20*, 245-250.

[2] Meier P.J., Stieger B. — Bile salt transporters. *Annu Rev Physiol* 2002, *64*, 635-661.

[3] Trauner M., Meier P.J., Boyer J.L. — Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998 ; *339*, 1217-1227.

[4] Chauwla A., Repa J.J., Evans R.M., Mangelsdorf D.J. — Nuclear receptors and lipid physiology : opening the X-files. *Science* 2001, *294*, 1866-1870.

[5] Olefsky J.M. — A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. *Cell* 1999, *97*, 161-163.

[6] Ofefsky J.M. — Nuclear receptor minireview series. *J Biol Chem* 2001, *276*, 36863-36864.

[7] Karfen S.J. — Nuclear receptor regulation of hepatic function. *J Hepatol* 2002, *36*, 832-850.

[8] Makishima M., Okamoto A.Y., Repa J.J., Tu H., Learned R.M., Lul A. — Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999, *284*, 1362-1365.

[9] Kast H.R., Nguyen C.M., Sinal C.J., Jones S.A., Laffitte B.A., Reue K. — Farnesoid X-activated receptor induces apolipoprotein C-II transcription : a molecular mechanism linking plasma triglyceride levels to bile acids. *Mol Endocrinol* 2001, *15*, 1720-1728.

[10] Sinal C.J., Tohkin M., Miyata M., Ward J.M., Lambert G., Gonzalez F.J. — Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000, *102*, 731-744.

[11] Xie W., Radominska-Pandya A., Shi Y., Simon C.M., Nelson M.C., Ong E.S. — An essential role for nuclear receptors SXR/PXR in detoxification of cholestatic bile acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, *98*, 3375-3380.

[12] Staudinger J., Liu Y., Madan A., Habeebu S., Klaassen C.D. — Coordinate regulation of xenobiotic and bile acid homeostasis by pregnane X receptor. *Drug Metab Dispos* 2001, *29*, 1467-1472.

[13] Staudinger J.L., Goodwin B., Jones S.A., Hawkins-Brown D., Mackenzie K.I., Latour A. — The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, *98*, 3369-3374.

[14] Kliewer S.A., Willson T.M. — Regulation of xenobiotic and bile acid metabolism by the nuclear pregnane X receptor. *J Lipid Res* 2002, *43*, 359-364.

[15] Synold T.W., Dussault I., Forman B.M. — The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nat Med* 2001, *7*, 584-590.

[16] Schuetz E.G., Strom S., Yasuda K., Lecureur V., Assem M., Brimer C. — Disrupted bile acid homeostasis reveals an unexpected interaction among nuclear hormone receptors, transporters, and cytochrome P450. *J Biol Chem* 2001, *276*, 39411-39418.

[17] Xie W., Yeuh M.F., Radominska-Pandya A., Saini S.P., Negishi Y., Bottroff B.S. — Control of steroid, heme, and carcinogen metabolism by nuclear pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ; *100*, 4150-4155.

[18] Fu X., Menke J.G., Chen Y., Zhou G., macnaul K.L., Wright S.D. — 27-hydroxycholesterol is an endogenous ligand for liver X receptor in cholesterol-loaded cells. *J Biol Chem* 2001, *276*, 38378-38387.

[19] Peet D.J., Turley S.D., Ma W., Janowski B.A., Lobaccaro J.M., Hammer R.E. — Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Cell* 1998, *93*, 693-704.

[20] Song C., Hiipakka R.A., Liao S. — Selective activation of liver X receptor alpha by 6alpha-hydroxy bile acids and analogs. *Steroids* 2000, *65*, 423-427.

[21] Repa J.J., Mangelsdorf D.J. — The liver X receptor gene team : potential new players in atherosclerosis. *Nat Med* 2002, *8*, 1243-1248.

[22] Wittenburg H., Carey M.C. — Biliary cholesterol secretion by the twinned sterol half-transporters ABCG5 and ABCG8. *J Clin Invest* 2002, *110*, 605-609.

[23] Graf G.A., Li W.P., Gerard R.D., Gelissen I., White A., Cohen J.C. — Coexpression of ATP-binding cassette proteins ABCG5 and ABCG8 permits their transport to the apical surface. *J Clin Invest* 2002, *110*, 659-669.

[24] Yu L., Li-Hawkins J., Hammer R.E., Berge K.E., Horton J.D., Cohen J.C. — Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest* 2002, *110*, 671-680.

[25] Jacquemin E., Hadchouel M. — Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 1999, *31*, 377-381.

[26] Jansen P.L., Muller M. — The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis. *Gut* 2000, *47*, 1-5.

[27] Rosmorduc O., Hermelin B., Poupon R. — MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001, *120*, 1459-1467.

[28] Girodon E., Sternberg D., Chazouilleres O., Cazeneuve C., Huot D., Calmus Y. — Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene defects in patients with sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002, *37*, 192-197.

[29] Bohan A., Boyer J.L. — Mechanisms of hepatic transport of drugs : implications for cholestatic drug reactions. *Semin Liver Dis* 2002, *22*, 123-136.

[30] Lee J., Boyer J.L. — Molecular alterations in hepatocyte transport mechanisms in acquired cholestatic liver disorders. *Semin Liver Dis* 2000, *20*, 373-384.

[31] Lee J., Azzaroli F., Wang L., Soroka C.J., Gigliozzi A., Setchell K.D. — Adaptive regulation of bile salt transporters in kidney and liver in obstructive cholestasis in the rat. *Gastroenterology* 2001, *121*, 1473-1484.

[32] Zollner G., Fickert P., Zenz R., Fuchsbichler A., Stumptner C., Kenner L. — Hepatobiliary transporter expression in percutaneous liver biopsies of patients with cholestatic liver diseases. *Hepatology* 2001, *33*, 633-646.

[33] Phillips M.J., Poucell S., Oda M. — Mechanisms of cholestasis. *Lab Invest* 1986, *54*, 593-608.

[34] Fallon M.B., Brecher A.R. Balda M.S., Matter K. Anderson J.M. — Altered hepatic localization and expression of occludin after common bile duct ligation. *Am J Physiol* 1995, *269*, C1057-C1062.

[35] Marks D.L., LaRusso N.F., MC Niven M.A. — Isolation of the microtubule-vesicle motor kinesin from rat liver : Selective inhibition by cholestatic bile acids. *Gastroenterology* 1995, *108*, 824-833.

[36] Beuers U., Nathanson M.H., Isales C.M., Boyer J.L. — Tauroursodeoxycholic acid stimulates hepatocellular exocytosis and mobilizes extracellular Ca++ mechanisms defective in cholestasis. *J Clin Invest* 1993, *92*, 2984-2993.

[37] Fallon M.B., Nathanson M.H., Mennone A., Saez J.C., Burgstahler A.D., Anderson J.M. — Altered expression and function of hepatocyte gap junctions after common bile duct ligation in the rat. *Am J Physiol* 1995, *268*, C1186-C1194.

[38] Poupon R., Chrétien Y., Poupon R.E., Ballet F., Calmus Y., Darnis F. — "Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis ? " *Lancet* 1987, *8537*, 834-836.

[39] Poupon R.E., Balkau B., Eschwege E., Poupon R. — A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC study Group. *N Engl J Med*, 1991, *324*, 1548-1854.

[40] Poupon R.E., Poupon R., Balkau B. — Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1994, *330*, 1342-1347.

[41] Poupon R.E., Lindor K.D., Cauch-Dudek K., Dickson E.R., Poupon R., Heathcote E.J. — Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997, *113*, 884-890.

[42] Poupon R., Poupon R.E. — Ursodeoxycholic acid therapy of chronic cholestatic conditions in adults and children. *Pharmacol Ther* 1995 ; *66*, 1-15.

[43] Paumartner G., Beuers U. — Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease : mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002, *36*, 525-531.

[44] Rodrigues C.M., Fan G., Wong P.Y., Kren B.T, Steer C.J. — Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med* 1998 ; *4*, 165-178.

[45] Rodrigues C.M., Fan G., Ma X., Kren B.T., Steer C.J. — A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation. *J Clin Invest* 1998 ; *101*, 2790-2799.

[46] Kurz A.K., Graf D., Schmitt M., Vom Dahl S., Haussinger D. — Tauroursodesoxycholate-induced choleresis involves p38(MAPK) activation and translocation of the bile salt export pump in rats. *Gastroenterology* 2001, *121*, 407-419.

[47] Beuers U., Bilzer M., Chittattu A., Kullak-Ublick G.A., Keppler D., Paumgartner G. — Tauroursodeoxycholic acid inserts the apical conjugate export pump, Mrp2, into canalicular membranes and stimulates organic anion secretion by protein kinase C-dependent mechanisms in cholestatic rat liver. *Hepatology* 2001, *33*, 1206-1216.

[48] Sonoda J., Xie W., Rosenfeld J.M., Barwick J.L., Guzelian P.S., Evans R.M. — Regulation of a xenobiotic sulfonation cascade by nuclear pregnane X receptor (PXR). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, *99*, 13801-13806.

[49] Wei P., Zhang J., Egan-Hagley M., Liang S., Moore D.D. — The nuclear receptor CAR mediates specific xenobiotic induction of drug metabolism. *Nature* 2000, 407, 920-3.

[50] Zhang J., Huang W., Chua S.S., Moore D.D. — Modulation of acetaminophen toxicity by the xenobiotic receptor CAR. *Science* 2002, 298 : 422-4.

[51] Huang W., Zang J., Chua S.S., Qatani M., Han Y., Greanata R., Moore D.D. — Induction of bilirubin clearance by the constitutive androstane receptor (CAR). *PNAS* 2003, 100, 4156-61.

DISCUSSION

M. Michel BOUREL

A propos de l'acide ursodésoxycholique : Quelle responsabilité dans l'émergence du cancer colorectal ? Quelle nécessité d'y ajouter d'autres molécules et dans quelles circonstances ? A propos des transporteurs membranaires, quel mode de transmission familiale des cholestases progressives familiales ?

L'administration orale prolongée d'acide ursodésoxycholique diminue l'absorption iléale des acides biliaires endogènes, l'acide cholique et chénodésoxycholique. En outre,

l'acide ursodésoxycholique est en partie métabolisé par la flore intestinale dans le colon en acides chénodésoxycholique et lithocholique. Il existe des arguments épidémiologiques et expérimentaux suggérant le rôle des acides biliaires dans la carcinogénèse colorectale. En d'autres termes, lorsque l'acide ursodésoxycholique a été introduit en thérapeutique humaine, on pouvait craindre la possibilité de survenue plus fréquente d'adénomes ou de cancers colorectaux. Cependant, très rapidement il a été montré que l'acide ursodésoxycholique diminuait de façon marquée la carcinogénèse colorectale chimio-induite. Trois études publiées entre 2001 et 2003 montrent que le traitement prolongé par l'acide ursodésoxycholique diminue significativement l'incidence des dysplasies sévères et des cancers colorectaux au cours de la cholangite sclérosante et diminue la récidive des adénomes colorectaux au cours de la cirrhose biliaire primitive. Les études préliminaires montrent également que l'effet anti-carcinogène de l'acide ursodésoxycholique pourrait se manifester également vis-à-vis du cholangiocarcinome, — complication fréquente des cholangites sclérosantes primitives. S'agissant du traitement de la cirrhose biliaire primitive, l'acide ursodésoxycholique entraine une rémission de cette maladie dans 30 à 40 % des cas et une progression de la survie sans transplantation. Cependant, certaines formes très actives de la maladie peuvent évoluer vers l'insuffisance hépatique et le recours à la transplantation est nécessaire. Dans ces formes, il est souvent nécessaire d'associer la Prednisone voire l'Azathiopine et le Mycophénolate Mofétil. Les cholestases familiales constituent un groupe de maladies rares autosomales récessives dont l'incidence est estimée à 1/100 000. Les cholestases familiales de type 1 et 2 représentent 2/3 des cas et les cholestases familiales de type 3 1/3 des cas.

M. Raymond ARDAILLOU

Quel est le rôle des enzymes intervenant dans la synthèse des acides biliaires ? Leur dysfonctionnement est-il impliqué en pathologie hépatique ? Quels sont les facteurs contrôlant la progression de la sclérose hépatique au cours des maladies biliaires ?

La synthèse des acides biliaires fait intervenir une quinzaine d'enzymes, principalement des cytochromes, localisés dans les hépatocytes. Certaines formes très rares de cholestase familiale progressive relèvent de l'absence d'une de ces enzymes. Le diagnostic ne peut être fait que par une analyse chromatographique et en spectrométrie de masse des acides biliaires dans le sang, ou mieux les urines de ces enfants. Jusqu'à présent, il n'a pas été mis en évidence chez l'adulte jeune de pathologie biliaire relevant d'anomalies enzymatiques de la synthèse des acides biliaires. Cependant, il est probable qu'une analyse systématique des cholestases inexpliquées observées chez l'adulte jeune pourrait mettre en évidence de telles anomalies. Les facteurs contrôlant la progression de la fibrose hépatique au cours des maladies biliaires font l'objet d'études expérimentales dans notre unité INSERM. Deux types cellulaires sont activés au cours des maladies biliaires, en premier lieu les fibroblastes juxtacanalaires des espaces portes et d'autre part les cellules étoilées présentes dans le sinusoïde hépatique. L'un des médiateurs mis en jeu ayant une importance semble-t-il capitale est le PDGF et son récepteur thyrosine kinase. Un autre mécanisme mis en jeu est l'ischémie et l'hypoxie. En effet, au cours des maladies biliaires, l'inflammation entraine des lésions artériolaires et veinulaires responsables d'un défaut de perfusion hépatique, responsable lui-même d'un remodelage parenchymateux associé à une activation des cellules impliquées dans la synthèse du collagène. Comme en pathologie rénale ou d'autres circonstances, la connaissance des mécanismes biologiques de la fibrose et de son développement a des implications importantes pour les traitements futurs.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1261-1276, séance du 21 octobre 2003

M. Alain LARCAN

Pouvez-vous préciser les mécanismes en cause susceptibles d'expliquer les cholestases gravidiques récidivantes et de la cholestase récurrente bénigne ? Quels sont les mécanismes en cause dans les cholestases après ischémie ou pertrubations microcirculatoires.

Les cholestases gravidiques se caractérisent par la survenue de cholestase (prurit, élévation marquée des acides biliaires sériques) survenant dans le dernier trimestre de la grossesse, et pouvant aboutir à la mort in utero du fœtus ou à une prématurité. Les cholestases gravidiques sont en partie dues à des anomalies des gènes responsables de la synthèse des protéines de transport des acides biliaires dans le foie. C'est ainsi que les mutations du gène MDR3 et de BSEP ont pu être mises en évidence dans certaines cholestases gravidiques. D'autres cholestases gravidiques pourraient être dues à des anomalies du transport des métabolites de la progestérone et des oestrogènes avec comme conséquence un arrêt de la sécrétion biliaire. La cholestase récurrente bénigne (« maladie de Summerskill ») est une entité clinique au cours de laquelle des mutations faux sens du gène PFIC1 (le même gène en cause dans la maladie de Byler ou cholestase failiale de type 1 du nouveau-né). Au cours des états de choc et des hépatites ischémiques se développe fréquemment une cholestase marquée. Celle-ci pourrait être due à l'effet conjoint de l'hypoxie, de l'ischémie et des effets des endotoxines. En effet, la combinaison d'ischémie et d'endotoxinémie entraine expérimentalement, non seulement une nécrose hépatique mais une cholestase marquée. Dans ces circonstances, il est en effet mis en évidence une diminution de la quantité et de l'activité des transporteurs canaliculaires responsables de la sécrétion canaliculaire de la bilirubine, du glutathion et des acides biliaires.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1277-1284, séance du 14 octobre 2003

Séance thématique
« Le diabète sucré à l'aube du troisième millénaire »

Diabetes mellitus at the dawn of the third millenium

Introduction
La situation actuelle de la maladie diabétique

Maurice GUENIOT*

Le diabète sucré, maladie chronique, est bien connu et défini depuis le début du siècle passé. Nous nous devons de rappeler, puisque cette journée se déroule à l'Académie nationale de médecine, que ce fut Lancereaux, devenu ensuite notre président en 1903, qui choisit cette tribune pour présenter le 13 novembre 1877, le mémoire où il démontrait l'origine pancréatique du diabète. Ce travail clinique intervenait dix ans avant la spectaculaire démonstration expérimentale par Von Mering et Minkowki en 1889, puis pendant tout le siècle qui vient de se terminer on a vu se développer, surtout pendant ses dernières décades, une augmentation considérable de nos connaissances et de nos moyens y compris diagnostiques et thérapeutiques ; et ces progrès ne cessent actuellement de se poursuivre. Cette journée a simplement pour but, sans traiter l'historique, de faire le point sur les aspects récents. Sur un plan général un premier problème se pose, c'est celui de la fréquence du diabète. Il est manifeste que celle-ci a augmenté de façon particulièrement importante. L'opinion publique elle-même en a été frappée au point que les médias emploient volontiers l'expression d'« épidémie du diabète », terme évidemment tout à fait impropre pour ce genre de pathologie.

Qu'en est-il exactement et quelles sont les données chiffrées que nous possédons ?

Disons tout de suite que nous disposons d'une surabondance de documentation à l'échelon international avec une avalanche de chiffres recueillis par d'innombrables enquêtes faites dans les pays les plus variés.

Bien entendu ce sont les Américains qui ont mené les premières enquêtes et ceci il y a déjà un demi-siècle ; elles avaient été effectuées en général dans des villes, principalement dans l'Ohio ; les chiffres obtenus étaient très discordants en raison notamment de la forme très diverse de la pyramide des âges dans les collectivités étudiées ; c'était évidemment un biais considérable car le diabète est, comme on le sait depuis longtemps, une maladie prédominante selon l'expression classique dans la seconde moitié de la vie. Puis, quelques années plus tard après s'être occupés des blancs, les

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

Américains se sont intéressés aux Indiens ; le départ a été donné par les Adventistes du 7ème jour, qui ont créé un hôpital à Gouldings en Arizona à l'entrée de Monument Valley pour les Navajos qui sont une des tribus les plus nombreuses du Far-West. La constatation d'un pourcentage élevé de diabétiques a incité à enquêter dans d'autres tribus. L'une est devenue célèbre et est citée partout dans les études de démographie du diabète : c'est celle des Pimas qui vivent dans le désert soñorien au sud de l'Arizona, le long de la frontière mexicaine ; ce sont actuellement les recordmen du monde de la fréquence du diabète avec grosso modo le taux ahurissant de 40 % de diabétiques dans la fraction de population de plus de 40 ans. Il faut cependant ajouter, ce qui est rarement mentionné, que les Pimas forment un groupe humain très spécial au point de vue physiopathologique : la même tranche d'âge présente 20 % de cas de pelvispondylite ankylosante et ils ont une répartition des groupes HLA tout-à-fait particulière. Leur mode de vie actuel est très remarquable car, alors qu'ils étaient sans ressources naturelles et faméliques, ils ont bénéficié de la politique dite de « grande société » du président Johnson avec distribution généreuse par les services fédéraux de bons d'alimentation gratuits accordés en quantité d'où une suralimentation massive survenue presque subitement. J'y ai été il y a quinze ans et j'ai pu constater que cette population était devenue remarquablement obèse à l'inverse de leurs apparentés résidant plus au sud, en territoire mexicain, et toujours faméliques.

Depuis, des études épidémiologiques effectuées dans d'autres parties du monde ont fourni des exemples analogues. Ils sont encore plus probants quand ils portent sur des collectivités très nombreuses. C'est le cas des hindous d'Inde du Sud que le colonisateur anglais a transporté, à la fin du 19ème siècle, comme main d'œuvre dans la région côtière de l'Afrique du Sud, au Natal. Ces gens venaient d'une région où la population avait dans l'ensemble un niveau alimentaire médiocre, une faible longévité et une fréquence réduite de diabète. Depuis, les descendants de ces pauvres coolies immigrés sont devenus en majorité des commerçants et de petits entrepreneurs prospères avec une nourriture abondante contrastant avec celle de leurs ancêtres : et ils présentent un taux de diabète élevé.

Les Anglais se sont intéressés à ce phénomène car ils ont un nombre considérable d'immigrés venant de l'Inde. Un auteur anglais, Simmons a procédé à Coventry à un dépistage glycémique sur une population de 10.000 habitants comptant 4.500 indiens et 5.500 anglais autotochnes : au total la prévalence du diabète a été à peu près trois fois supérieure chez les indiens vivant au Royaume-Uni par rapport aux anglo-saxons.

De cette masse d'enquêtes il résulte trois constatations :

— l'élément génétique joue un rôle important dans l'apparition du diabète et sa fréquence est répartie très inégalement suivant les populations.

— la suralimentation avec sa conséquence la plus habituelle l'obésité est un élément très important dans la genèse du diabète.

— Enfin, l'accroissement de la longévité aboutit inévitablement à l'apparition progressive de nouveaux cas de diabète. Cet élément joue dans les populations européennes qui ont une médecine très développée et assume un rôle plus important encore que les deux précédents.

Il reste à connaître quelle a pu être l'évolution de cette augmentation de fréquence du diabète au cours du dernier quart de siècle écoulé. Hélas, malgré l'abondance des statistiques de dépistage pratiquées un peu partout sur la planète nous ne possédons que très peu d'études de ce genre. La plus intéressante que nous connaissions, car elle porte sur un espace de temps de 20 ans est due à un diabétologue italien Devoti, qui l'a publiée en 1998. Elle est d'autant plus importante, pour nous français, qu'elle a été effectuée sur une population aux caractéristiques très voisines de la nôtre, celle de la petite république de Saint-Marin. La prévalence du diabète dans cet espace de temps est passée de 1,4 % à 1,8 %. La nôtre n'atteignait pas 2 % à cette époque, puis comme partout elle a nettement augmenté depuis.

Combien en ce début de 3ème millénaire y a-t-il de diabétiques en France ? Poser la question suscite de nombreuses réponses qui ont l'inconvénient d'être peu utilisables faute d'études comparatives dans le temps.

Heureusement, depuis 1998 des organismes officiels ont fait l'effort de s'attaquer à cet aspect du problème. En 1998, le Haut Comité de la Santé Publique publiait le rapport de son groupe de travail « Diabète » qui faisait état d'un nombre de diabétiques compris entre 1,2 et 1,5 millions dont 8 % de diabète du type 1, c'est-à-dire insulinodépendant . Puis la Caisse Nationale d'Assurance maladie des salariés (CNAM) a réalisé des enquêtes successives : en fin 1999 elle recensait environ 1.800.000 diabétiques à savoir 3,06 % de la population métropolitaine (cette dernière précision est de trop car la CNAM ne couvre pas toute cette population) puis en mai 2002 l'Institut de Veille Sanitaire qui s'était associé à la CNAM faisait état de 2 millions de diabétiques traités en France métropolitaine soit une prévalence de 3 %.

Nous pouvons ainsi mesurer grosso modo l'importance que la maladie diabétique a acquise actuellement dans notre pays. Certes, cela est dû à l'initiative des ouvriers de la 11ème heure que sont les grands organismes nationaux qui ont entrepris de la calculer. Mais sans chercher à les critiquer il faut bien remarquer qu'il reste encore dans les chiffres publiés des incertitudes de l'ordre de la centaine de milliers de malades. Pour répondre aux nécessités budgétaires il sera nécessaire d'affiner un peu plus le recueil des données.

Qui plus est, il convient de savoir exactement quelle est la réalité médicale que recouvrent tous ces chiffres ? Ceci nous amène à envisager un problème que nous avons étudié depuis de longues années avec mon équipe de la faculté de médecine de Necker, c'est celui de la demande en matière de santé. Dans le diabète il revêt une importance exceptionnelle.

Schématiquement nous avons montré par des exemples chiffrés qu'il faut distinguer deux catégories numériquement très différentes : celles de la « demande potentielle » et de la « demande réelle ».

La notion de demande potentielle repose sur le nombre total de cas d'une maladie existant dans une population : si tous étaient diagnostiqués et traités ce sont eux qui formeraient cette demande. C'est évidemment une notion théorique sauf dans quelques circonstances où tous les patients sont enregistrés et suivis comme par exemple les accidents du travail. C'est généralement elle seule qui est recensée dans la majorité des innombrables enquêtes de dépistage effectuées un peu partout depuis un quart de siècle, dans les maladies les plus variées. Elle recouvre une notion théorique de « besoins de soins » qui n'aboutissent pas forcément à des réalisations effectives.

La demande réelle est celle qui se concrétise médicalement : elle se mesure par le nombre de patients qui, le diagnostic posé, se soumettent à un traitement effectif. C'est leur phalange qui intéresse principalement l'économie de la santé ; ce nombre est même le seul qui concerne l'assurance-maladie et sur laquelle elle peut baser ses prévisions.

Or, pendant de longues années très peu des campagnes de dépistage du diabète se sont souciées de ce problème. Citons une enquête effectuée en Angleterre à Bedford sur 25.000 sujets de plus de 21 ans ; une enquête de contrôle faite 7 ans après ne retrouvait que 108 diabétiques soit seulement les deux tiers de ceux précédemment dépistés ; et seulement 24 d'entre eux étaient traités pour leur diabète.

En réalité en plus de cette division schématique il existe une catégorie intermédiaire : c'est celle des patients chez qui le diagnostic a été posé mais qui ne font peser sur l'assurance-maladie qu'une demande réduite et insuffisante. La chose est fréquente dans les maladies chroniques et l'exemple du diabète est caractéristique à cet égard. Si la majorité des diabétiques se soumettent à un traitement efficace et sont suivis régulièrement, il existe chez les diabétiques non insulino-dépendants une minorité importante qui se traite insuffisamment avec des doses trop faibles d'hypoglycémiants de synthèse et une surveillance chimique et biologique beaucoup trop clairsemée ; d'autres, par lassitude, abandonnent tout traitement au bout de quelques années ou ne se soignent que de façon intermittente. Certains même se refusent à tout traitement et ne suivent aucun régime se bornant au maximum à remplacer le sucre par un édulcorant de synthèse dans leur café matinal. Cette « sous médicalisation » qui est du seul fait des malades aboutit à une demande réellement basse non seulement par rapport à la demande potentielle mais aussi par comparaison à ce qu'est la demande réelle dans beaucoup d'autres maladies.

Cette « sous-médication » des diabétiques a préoccupé depuis très longtemps les diabétologues. Déjà en 1955 Raoul Boulin et moi-même avions donné ce sujet de thèse à Michel Dursent ; celui-ci grâce à l'aide de Charles Berlioz avait pu enquêter sur les dossiers des 3 années précédentes de la Sécurité Sociale de Paris. Les résultats étaient consternants avec une surveillance biologique dérisoire, certains diabétiques

n'ayant qu'une seule glycémie à jeun dans l'année et la surveillance ophtalmologique étant nulle chez une majorité de malades. Or, il s'agissait de la population parisienne qui avait pourtant plus de facilité que la majorité des assurés sociaux et l'on pouvait avoir les plus vives inquiétudes sur ce qui se passait dans les populations rurales.

Ceci m'avait incité 25 ans après à refaire avec Claude Rossignol et notre équipe de la faculté de médecine de Necker et de la CANAM une enquête plus étendue en prenant une population répartie sur tout le territoire national, celle des commerçants et artisans. Nous avions recueilli 2.100 diabétiques repérés parce qu'ils bénéficiaient du remboursement à 100 %. La situation s'était spectaculairement améliorée mais il persistait une insuffisance nette de la fréquence et parfois même de l'existence de la surveillance ophtalmologique.

25 ans plus tard, dans les trois dernières années du 20ème siècle la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) appuyée par l'Institut de Veille Sanitaire a lancé de grandes enquêtes à l'échelon national sur ce sujet. Bien heureusement la situation française s'était encore améliorée mais il persistait toujours des carences non négligeables. Ainsi dans l'étude de 1999 sur 650.000 diabétiques de type 2 ayant un traitement oral, 50 % seulement avaient eu un dosage d'hémoglobine glyquée au cours des six derniers mois. Le taux des mêmes diabétiques ayant été remboursés d'au moins un acte d'ophtalmologiste libéral sur une période d'un an n'était que de 41,5 %. Il persistait donc encore un net décalage entre la réalité des pratiques et les recommandations de bonnes pratiques. Et pourtant de gros efforts de propagande ont été faits auprès des omnipraticiens et aussi des assurés. Il est probable qu'il faudrait faire un effort supplémentaire auprès de l'opinion publique essentiellement par la télévision. Aux Etats-Unis les diverses chaînes accordent souvent des minutes gratuites aux associations de malades. Ce serait semble-t-il les associations de diabétiques et aussi les réseaux de santé qui se développent actuellement qui sont les mieux placés pour obtenir par de telles aides un complément d'amélioration de la situation que nous venons de présenter.

Tout ceci nous amène à envisager un autre aspect de la diabétologie. Quelle est la place du diabétique dans la société ?

Les diabétiques comme nous venons de le voir forment non seulement une catégorie beaucoup plus nombreuse que celle d'autres affections chroniques mais présentent un aspect très différent de celles-ci. Certes, il faut différencier nettement les diabétiques du type « insulino-dépendant » de ceux du type 2 équilibrés par un traitement beaucoup plus simple basé uniquement sur l'association d'un régime alimentaire et de la prise orale de médicaments hypoglycémiants ; mais hormis le cas de complications dégénératives ce ne sont pas des handicapés. L'immense majorité est maintenue en activité et en santé normale par le traitement : c'est ce que mon maître Raoul Boulin appelait il y a un demi-siècle « la santé insulinienne » du diabétique : on transposerait actuellement cette formule en disant « la santé médicamenteuse ».

Or, nous venons de voir que leur nombre est actuellement très considérable sans commune équivalence avec aucune autre maladie chronique ayant une individualité strictement définie. Du fait de ce nombre, la population des diabétiques représente chez nous, comme dans la plupart des pays occidentaux un véritable « marché », au sens économique du terme. Certains pays voisins l'ont déjà compris : citons un seul exemple celui de l'Angleterre où est diffusée une liste des restaurants dont la carte comporte des « menus pour diabétiques ». On s'étonne que rien d'analogue n'ait pu être obtenu des compagnies aériennes pour les repas servis sur les longs courriers.

Mais la notion la plus importante est qu'à la différence de la plupart des malades chroniques le diabétique est un individu très particulier : c'est un « malade actif ». En effet on possède des thérapies très efficaces et les patients peuvent se soigner et éviter longtemps la plupart des complications qui jadis les rendaient trop souvent plus ou moins invalides : cécité, amputations des membres inférieurs etc. Dans l'immense majorité des cas les diabétiques peuvent mener une vie professionnelle sociale et familiale normale, mais outre cet élément personnel, sur le plan de la collectivité cela comporte un aspect économique très important que nous avons souligné dans des travaux antérieurs. :

— d'une part, le diabétique qui travaille est un citoyen productif dont l'existence est bénéfique pour la collectivité tant par son travail que par les impôts qu'il paie,

— qui plus est, il rapporte aussi des cotisations à la sécurité sociale ce qui le différencie profondément de la plupart des autres malades chroniques qui ne fournissent aucun effort mais représentent seulement une charge financière. Certes on peut objecter que le diabétique actif fait supporter aussi à la collectivité le coût de son traitement ambulatoire. Mais précisément une enquête nationale que nous avons faite, il y a quelques années avec Claude Rossignol et notre équipe de Necker et de la CNAM, a montré que le traitement ambulatoire du diabète, surtout pour le type 2, est peu coûteux quelles qu'en soient les modalités. Aussi la collectivité se trouve largement bénéficiaire. C'est un argument que les associations de diabétiques n'ont à mon sens pas fait valoir auprès des pouvoirs publics pour en obtenir des contreparties.

La situation économique que nous venons de décrire a servi aux diabétiques allemands pour obtenir un avantage fiscal du gouvernement fédéral. Ils ont argué que le régime alimentaire qui fait partie intégrante du traitement, et ceci de façon permanente, leur imposait une dépense importante par comparaison avec l'alimentation de l'ensemble des citoyens : en effet il supprime ou rationne des aliments bon marché : sucre, plats à base de farine, pâtes alimentaires, féculents etc. et les oblige par contre à acheter une plus grande quantité d'aliments coûteux : légumes verts, poissons, viande etc. Ceci a abouti à une décision fixant chaque année par décret du Ministre des Finances une somme forfaitaire que le diabétique allemand officiellement reconnu par l'autorité sanitaire peut déduire du total de ses revenus soumis à l'impôt. Quelques diabétiques français ayant appris la chose ont élaboré un dossier

recensant très précisément les prix et les quantités des denrées concernées. S'appuyant sur ce dossier qui était fort bien fait ils ont fait une demande au Ministère des Finances. Je ne vous étonnerai pas en vous disant que cette démarche a été un échec complet.

Je viens de dire un mot du coût du diabète. Plusieurs publications récentes ont donné sur ce point des chiffres absurdement élevés. En fait, il faut faire une distinction complète entre le diabète insulino-dépendant dont certaines thérapeutiques récentes sont effectivement très coûteuses pour l'assurance-maladie et le diabète type 2 traité par le régime et des médicaments oraux. Avec Claude Rossignol et notre équipe de la CNAM, nous avons été les premiers en France il y a 15 ans à faire une étude de ce type sur les dossiers de 2.097 diabétiques. Donnons en brièvement quelques résultats :

Le diabète étant une maladie ambulatoire, le coût de la surveillance (consultations, actes de biologie et médicaments etc.) était très modeste pour les diabétiques de type 2 à savoir 264 Francs par malade et par mois.

Par contre pour ces diabétiques de type 2 le total des dépenses d'hospitalisation était considérable. Or, en analysant les dossiers on constatait que seule une minorité d'hospitalisations était indispensable : un diabétique peut présenter une appendicite, une fracture du fémur, une infection aiguë, ceci n'est nullement dû à sa maladie et ne doit pas être comptabilisé pêle-mêle avec des causes dues au diabète notamment circulatoires ou oculaires. Ces deux types d'affection doivent être recensés séparément. Mais surtout on constatait que beaucoup d'hospitalisations concernaient des patients ingambes qui faisaient des séjours pas toujours brefs pour mise en observation, équilibration, bilans, etc. Ce troisième chapître augmentait massivement les dépenses d'hospitalisation de diabétiques pour la Sécurité Sociale. Au moment où l'on s'inquiète justement du déficit de celle-ci ce phénomène très coûteux mérite d'être connu mais les récentes enquêtes de la CNAM n'ont pas cherché à le calculer.

Qui plus est il dépasse de beaucoup le domaine du diabète et on peut le retrouver dans bien d'autres secteurs. Ainsi dans une enquête analogue sur la pelvispondylite ankylosante que nous avions faite toujours avec Claude Rossignol à la demande et sous l'égide de Stanislas de Sèze, sur 156 malades 12 avaient été hospitalisés pour des bilans qui auraient pu être effectués à bien moindre frais à l'extérieur. Ces 12 hospitalisations avaient provoqué 52,2 % des dépenses ; autrement dit ces 12 malades avaient à eux seuls coûté plus cher que les 144 autres de l'enquête.

Avec le problème du coût du diabète, je viens d'effleurer le domaine du traitement et je me garde de m'y engager car il va être traité amplement par les orateurs qui vont me succéder. Je me bornerai à attirer l'attention sur un phénomène étrange qui singularise la diabétologie.

Un médecin qui serait tombé il y a un demi-siècle dans un coma exceptionnellement prolongé et se réveillerait ces jours-ci ne reconnaîtrait rien dans la pharmacopée actuelle de la plupart des maladies notamment la psychiatrie, l'hypertension arté-

rielle, des secteurs entiers de la chirurgie et tant d'autres.Par contre, en ce qui concerne la pharmacopée du diabète il ne se sentirait pas trop dépaysé. L'insuline garde un rôle majeur depuis plus de trois quarts de siècle (rappelons que le prix Nobel de Banting et Mac Leod simultané à une introduction immédiate en thérapeutique date de 1923). Certes sa molécule a fait l'objet de travaux remarquables de nombreuses équipes de chimistes mais sous des formes multiples et avec des matériels d'administration variés, y compris les greffes et les cultures d'îlots mais c'est toujours l'insuline qui est la base du traitement du diabète de type 1 ; et parmi ces variétés la NPH de Hagedorn basée sur l'association avec la protéine de truite est sortie à la veille de la seconde guerre mondiale et est toujours utilisée massivement.

La seule nouveauté importante a été la découverte de l'action hypoglycémiante de certains sulfamides. Encore a-t-elle été due au pur hasard constaté par des cliniciens auxquels les fabricants les avaient confiés pour essais contre le bacille d'Eberth et le staphylocoque contre lesquels les premiers sulfamides découverts avant guerre étaient totalement inactifs.Mais là aussi depuis la sortie des premières molécules suivie de l'apparition de nombreuses autres le mécanisme d'action et les indications restent les mêmes. Ainsi le premier sulfamide qui avait été diffusé le carbutamide continue toujours sa carrière. Qui n'a que peu changé depuis l'époque, à la veille de Noël 1954, quand Jacques Servier l'avait apporté pour essai aux deux experts désignés par le Ministre de la Santé, mon Maître Raoul Boulin et moi-même. A peu près à la même période sortaient les biguanides : là aussi la metformine mise a poursuivi sa carrière sans modifications.

Depuis cette époque une seule catégorie de médicament hypoglycémiant de mécanisme original est sortie : c'est celle des inhibiteurs des alpha-glucosidases. Mes ces produits intéressants et d'action modérée ont une diffusion limitée du fait de leurs effets secondaires intestinaux. Plus récemment les Glinides d'action modérée elles aussi ne constituent pas une véritable nouveauté car leur formule chimique a été inspirée de celles des sulfamides hypoglycéniants.Tout récemment on a eu l'espoir de posséder une famille qui pourrait renouveler le traitement du diabète de type 2, mais les Glitazones ont rapidement buté sur l'obstacle d'une toxicité secondaire, hépatique pour la première et l'épée de Damoclès d'inconvénients secondaires pend au dessus des deux suivantes.

Notre médecin imaginaire se réveillant au bout de son sommeil ne serait donc pas trop dépaysé ; seul le secteur des médicaments indispensables comme les hypolipémiants ou le traitement des complications cardio-vasculaires lui demanderait un gros effort de mise au point de ses connaissances.Mais la découverte de produits à la fois maniables et ayant un fort pouvoir hypoglycémiant relève encore de l'espoir et de l'attente.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1285-1295, séance du 21 octobre 2003

Traitement du diabète insulinodépendant : nouveautés thérapeutiques par suppléance électromécanique : vers le pancréas artificiel endocrine

Treatment of type I diabetes : new therapeutics by electromechanical suppleance : towards the artificial endocrine pancreas

Jacques BRINGER *, Guy COSTALAT, Claude JAFFIOL, Éric RENARD

RÉSUMÉ

L'objectif du traitement du diabète est d'obtenir une normalité glycémique prévenant les complications avec la plus faible incidence possible d'hypoglycémies. Il vise dans le même temps à réduire les contraintes horaires quotidiennes liées aux multiples injections et à l'autocontrôle glycémique. L'intermittence des injections et la voie sous cutanée sont toutes deux impropres à l'extrême précision et à la souplesse de régulation requises pour atteindre, chez la plupart des diabétiques, l'excellence recherchée du contrôle glycémique et l'amélioration de la qualité de vie. Les progrès des biomatériaux et de la microélectronique, la mise au point d'insulines stables, permettent aujourd'hui d'implanter une pompe avec une autonomie attendue de fonctionnement de près de 10 ans. Ainsi peut être assurée une perfusion d'insuline par voie péritonéale, de façon continue, prolongée et programmable. Les détecteurs enzymatiques du glucose, utilisant la glucose-oxydase, implantés en intra-vasculaire, mesurent avec exactitude la glycémie en temps réel durant des périodes prolongées allant de 6 à 12 mois. Le couplage de ces deux dispositifs et leur implantation chez le diabétique ont permis de réaliser les premiers essais, sur des périodes de 48 h, d'asservissement automatique de la glycémie en fonction de la variabilité glycémique. La restauration la plus physiologique possible de la fonction insulinique au moyen de cette cellule β artificielle implantée a démontré sa faisabilité et peut être envisagée à plus long terme chez les diabétiques.

MOTS-CLÉS : DIABETE INSULINODEPENDANT. INSULINE. POMPE A INSULINE. GLYCEMIE. PANCREAS ARTIFICIEL.

SUMMARY

The goal of treatment of diabetes mellitus is the achievement of sustained normoglycemia to prevent the complications with the lowest incidence of hypoglycemia. In the same time, it

* CHU Hôpital Lapeyronie, 371 avenue du doyen Gaston GÉRAUD – 34295 Montpellier cedex.

Tirés-à-part : Professeur Jacques BRINGER, à l'adresse ci-dessus.
Article reçu le 6 mai 2003, accepté le 19 mai 2003.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1285-1295, séance du 21 octobre 2003

attempts to reduce the hourly and daily constraints due to multiple injections and self monitoring of glycemia. Both intermittent injections and subcutaneous route are unappropriated to extreme precision and flexibility of regulation requested to reach optimal glycemic control and the best quality of life in most diabetic people. The progress in biomaterials and micro-electronics, the availability of stable insulin solutions have permitted to implant a pump with an awaited functionnal autonomy for 10 years and to perfuse insulin by peritoneal way in a continuous and modulable fashion . The intra-vascular implanted enzymatic glucose sensors, using glucose-oxidase, are abble to measure with good accuracy real-time blood glucose for the duration from 6 to 12 months. The combination of these two linked devices implanted in type 1 diabetic patients has given the opportunity to perform the first trials for periods of 48 hours delivering automated insulin according to glycemic variability. This most physiological restoration of insulin function is feasible and appears to represent a possibility for long term treatment of diabetics.

KEY-WORDS (Index Médicus) : DIABETES MELLITUS, INSULIN-DEPENDENT. INSULIN. INSULIN INFUSION SYSTEM. BLOOD GLUCOSE. PANCREAS ARTIFICIAL.

INTRODUCTION

Plus de 80 ans après la découverte de l'insuline, le traitement du diabète insulinodépendant par multi-injections reste très imparfait. En effet, cette insulinothérapie contraignante ne peut prévenir la survenue et l'évolution des complications chez de nombreux diabétiques. Son intensification, nécessitant quotidiennement de multiples contrôles glycémiques et trois à quatre injections sous cutanées, représente une contrainte importante et induit un risque élevé d'hypoglycémies parfois sévères. Ces constatations montrent que l'insulinothérapie conventionnelle n'est pas satisfaisante pour de nombreux diabétiques qui aspirent à une meilleure qualité de vie grâce à une suppléance insulinique plus performante et moins contraignante. La difficulté de cette approche tient à l'impératif de mimer la sécrétion insulinique pancréatique en visant une extrême précision et une grande réactivité aux variations glycémiques. Cet objectif représente toute la complexité du développement d'une cellule β artificielle qui doit substituer la déficience hormonale avec une modulation instantanée et permanente que ne justifie aucun autre exemple d'hormonothérapie ou d'administration médicamenteuse. Les enregistrements glycémiques nycthéméraux continus et l'expérience quotidienne ont montré que le traitement conventionnel, même mené rigoureusement, s'accompagne souvent d'hypoglycémies infracliniques et d'accès hyperglycémiques rapides. L'intermittence des injections et la voie sous cutanée sont toutes deux impropres à la finesse et à la souplesse de modulation requises pour atteindre l'excellence recherchée du contrôle glycémique.

Le concept à la base du projet de développement d'une cellule β artificielle implantable est de procurer une adaptation permanente de l'insulinémie circulante en fonction de la glycémie, au moyen d'un système de délivrance d'insuline réglé sur la glycémie de chaque instant. La mise au point d'un tel système impose d'implanter chez un diabétique les trois éléments indispensables à son fonctionne-

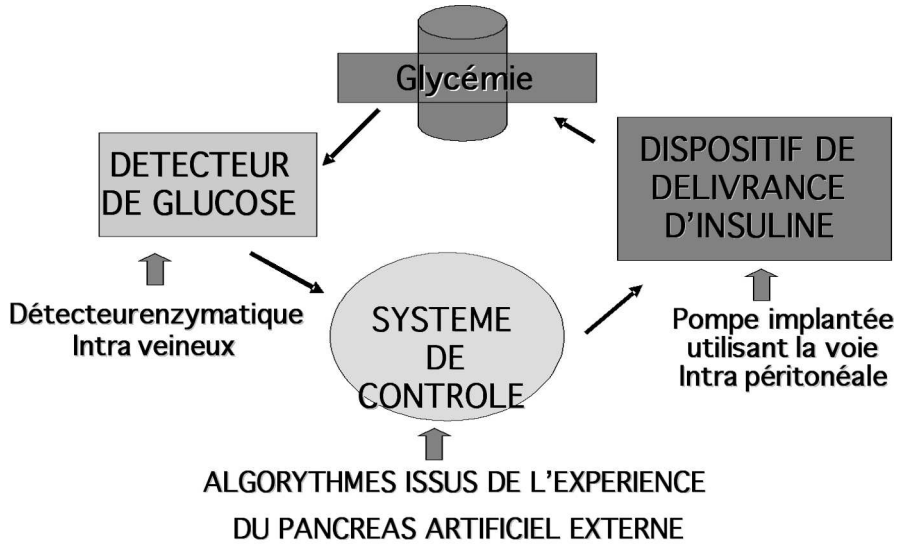


FIG. 1. — Composants nécessaires à la régulation glycémique en « boucle fermée » qui caractérise la cellule b artificielle implantée.

ment : un **dispositif d'administration continue d'insuline** (pompe implantée), un **analyseur** mesurant de façon ininterrompue la glycémie, et un **système de liaison** entre ce dernier et la pompe à insuline capable de moduler son débit en fonction des variations du glucose sanguin. La mise au point de chacune de ces trois composantes du pancréas artificiel représente les étapes naturelles de son développement (Fig. 1).

PREMIÈRE ÉTAPE : DISPOSER D'UNE INSULINOTHÉRAPIE CONTINUE RÉACTIVE ET REPRODUCTIBLE

Pompes portables

La faisabilité et l'efficacité sur le contrôle glycémique de l'insulinothérapie sous cutanée continue au moyen d'une pompe portable a permis un traitement ambulatoire d'une efficacité supérieure aux multi-injections traditionnelles [1].

L'étude randomisée du *Diabetes Control and Complications Trial Research Group* (DCCT) a objectivé une réduction significative du taux d'HbA1c lors de l'infusion sous cutanée d'insuline au moyen d'une pompe portable par comparaison aux multi-injections. Dans ce même essai thérapeutique, il était observé en retour une incidence plus élevée de comas hypoglycémiques et d'épisodes céto acidosiques [2]. Cependant, plusieurs études ont par la suite retrouvé une incidence des hypoglycé-

mies sévères sous pompe bien plus faible (0,10 – 0,39/année-patient) que celle rapportée dans le DCCT (0,54/année-patient) [3]. Une étude prospective non randomisée a ainsi montré que l'administration sous cutanée continue d'insuline par pompe réduisait de plus de 80 % l'incidence des hypoglycémies sévères observées sous multi-injections [4]. Une méta-analyse récente de 12 essais randomisés comparant les pompes injectant l'insuline par voie sous cutanée au traitement intensif par multi-injections indique une amélioration du contrôle métabolique qui se traduit par une baisse significative de l'hémoglobine A1c (HbA1c) et de la glycémie moyenne et par une réduction des hypoglycémies sévères. Dans le même temps, la pompe diminue de 14 % la dose journalière d'insuline. Malgré ces résultats encourageants, l'efficacité et la sécurité du traitement par pompe portable dépendent en premier lieu de la capacité et de la motivation des patients à suivre une éducation. L'observance des règles d'adaptation est le pré-requis d'une modulation souple et réactive des débits insuliniques en fonction de l'autocontrôle glycémique. Ce point est l'élément essentiel à considérer dans l'indication de ce type de traitement.

Les limites de l'insulinothérapie utilisant la voie sous cutanée sont aussi dues à l'inertie inhérente au délai de l'absorption insulinique dans ce tissu qui ne permet pas de répondre instantanément à l'augmentation parfois soudaine des besoins insuliniques. La persistance d'une action résiduelle de l'insuline au niveau des sites sous cutanés, malgré une réduction de la vitesse d'infusion est aussi un problème gênant la prévention des hypoglycémies lorsque la situation exige une brutale baisse de l'insulinémie. La récente disponibilité des analogues de l'insuline ayant une courte durée d'action (insulines LISPRO et ASPART) favorise une meilleure réactivité en réduisant la variabilité glycémique et l'incidence des hypoglycémies.

Ces analogues de courte durée représentent aujourd'hui les préparations insuliniques les mieux adaptées à l'administration sous cutanée par pompe. Le traitement par pompe portable apporte une plus grande flexibilité et moins de contraintes horaires puisque le débit continu d'insuline permet une plus grande liberté dans la programmation des activités et des horaires de repas. Il peut néanmoins être en échec dans des diabètes particulièrement instables liés ou non, aux difficultés de l'observance.

Pompes à insuline implantables

La perfusion continue d'insuline par voie intra péritonéale est le mode d'administration de l'insuline le plus physiologique. Ce site d'infusion favorise l'absorption par le système veineux porte en créant un gradient porto-systémique, source d'un meilleur contrôle de la production hépatique de glucose favorisé par des concentrations d'insuline plus élevées au niveau hépatique [5-7]. Le bénéfice d'une cinétique d'absorption plus rapide et d'un blocage plus efficient de la production hépatique de glucose en période post prandiale a pu être montré au cours de différentes études. Comparée à l'insulinothérapie sous cutanée par pompe utilisant l'insuline ordinaire, la pompe implantée administrant l'insuline par voie péritonéale réduit le taux

d'HbA1c et favorise la stabilité glycémique [8]. Une diminution des hypoglycémies sévères est aussi observée [9]. Le passage d'un traitement par pompe sous cutanée utilisant l'analogue court de l'insuline « lispro » à une pompe implantable infusant l'insuline par voie péritonéale améliore significativement le contrôle métabolique évalué par le taux d'HbA1c et la variabilité glycémique [10].

Malgré ces avantages, le développement des pompes implantables a été chaotique depuis les premières expériences des années 80. Plusieurs raisons l'expliquent et en particulier la survenue d'une agrégation des solutions d'insuline dans la pompe et les occlusions de cathéters [8,11,12]. L'agrégation de l'insuline est responsable des incidents liés à un débit insuffisant de l'insuline. Ces agrégats favorisent aussi les encapsulations de cathéter par prolifération du tissu péritonéal qui peut être activée par la production importante d'anticorps anti insuline retrouvée chez les patients traités par pompe implantable [13-15]. De nouvelles préparations d'insuline ont considérablement réduit la fréquence des problèmes liés au processus d'agrégation de l'insuline [16]. Ces solutions sont stockées dans le réservoir de la pompe rempli tous les 2 à 3 mois par ponction transcutanée. L'évolution des cathéters a aussi contribué à cette amélioration des résultats [17]. L'incidence des occlusions de cathéter est de 15/100 patients année [11]. Dans la moitié des cas, l'obstruction peut être levée par un rinçage du cathéter à partir d'un accès latéral accessible par ponction transcutanée [15]. L'encapsulation du cathéter ne permet pas d'appliquer avec succès cette technique de désobstruction et requiert généralement une intervention chirurgicale par laparoscopie afin de désobstruer ou de remplacer le cathéter.

Malgré ces difficultés, les pompes implantables restent le moyen le plus approprié au traitement du diabète instable : le contrôle métabolique est amélioré, les hypoglycémies sévères sont moins nombreuses et les hospitalisations sont réduites chez les diabétiques mal équilibrés par un traitement insulinique sous cutané [18]. La meilleure réactivité de la voie intra péritonéale d'administration de l'insuline par pompe implantée montre bien qu'elle représente à ce jour la technique convenant le mieux à la mise au point d'un pancréas endocrine artificiel.

DEUXIÈME ÉTAPE : ÉVALUER LA GLYCÉMIE EN CONTINU

Adapter le débit insulinique à tout moment nécessite une information permanente sur le niveau de la glycémie. La difficulté de la mise au point d'un détecteur de glucose tient aux nombreuses conditions qu'il doit remplir pour une application clinique efficiente. Sa fiabilité nécessite précision, sensibilité, spécificité pour le glucose et reproductibilité à long terme. De plus, l'évaluation doit être continue ou discontinue mais à intervalles très rapprochés ne dépassant pas quelques minutes. La biocompatibilité est essentielle car les interactions entre le milieu plasmatique ou interstitiel environnant peuvent modifier l'accès des flux de glucose au détecteur et sa sensibilité. Enfin, son volume doit être suffisamment réduit pour être acceptable. Seul un petit nombre d'analyseurs de glucose répond aujourd'hui à des conditions aussi draconiennes.

Systèmes de mesure du glucose en continu

Différentes technologies ont été développées, parmi elles les détecteurs optiques, l'ionophorèse inverse, les dispositifs de microdialyse et, enfin, les systèmes enzymatiques utilisant la glucose oxydase. Les deux premiers ne peuvent convenir à une mesure continue et réactive du glucose. Les systèmes optiques ont l'avantage de ne pas être invasifs mais n'ont pas atteints une sélectivité suffisante pour le signal glucose. L'ionophorèse inverse fait appel à une extraction transdermique par un courant électrique de basse fréquence appliqué sur la peau. Le signal recueilli est proportionnel à la concentration interstitielle de glucose. Une bonne linéarité est observée entre ce signal et la glycémie. La limite de ce principe est essentiellement due au temps de latence excessif de 20 minutes entre la survenue d'un niveau glycémique donné et la disponibilité retardée de sa mesure. Un délai entre le prélèvement du liquide interstitiel et l'évaluation du glucose est aussi observé avec les techniques de microdialyse où, de surcroît, sont observées des obstructions de tubulure pouvant donner des résultats erronés.

Les détecteurs utilisant la **glucose oxydase** reposent sur le principe de l'oxydation du glucose induite par cet enzyme [19, 20] : glucose + oxygène $\rightarrow$ acide gluconique + H_2O_2. L'application d'un courant électrique sur le milieu de réaction permet de dissocier l'H_2O_2 à l'anode donnant 2H+ et de l'oxygène, libérant ainsi 2 électrons. Le signal électrique généré de la sorte est proportionnel à la quantité de glucose présente dans l'environnement du détecteur. La fiabilité de la mesure doit comporter un certain nombre de pré-requis : absence d'interférence électrochimique, stabilité de l'activité enzymatique dans le temps, maintien de la disponibilité de l'oxygène par rapport au glucose [21-23]. Le couplage du détecteur à la mesure d'oxygène consommé par une électrode placée au sein de la réaction permet de fournir un résultat plus fiable [24]. La différence entre la pression partielle d'oxygène du site de la réaction et celle environnante hors de la réaction, est proportionnelle au glucose oxydé. Ce système, plus invasif, s'avère être le meilleur candidat actuel pour un enregistrement continu du glucose reproductible à long terme.

Le choix du site

Le tissu sous cutané ou le sang circulant sont les deux sites accessibles de mesure du glucose. La pose d'un détecteur de glucose miniaturisé sous la forme d'une aiguille transcutanée est le moyen le plus simple et le moins invasif d'analyser la concentration de glucose dans le liquide interstitiel. Ainsi, le système CGMS (*Continuous Glucose Monitoring System*), développé par MiniMed-Medtronic (Northridge Ca, USA), disponible en clinique [24] offre l'opportunité d'une détermination indirecte de la glycémie. Sa fiabilité a été évaluée chez les diabétiques et les sujets témoins par l'étude des corrélations entre les mesures données par deux détecteurs de glucose identiques implantés chez un même patient. Bien qu'une corrélation élevée soit globalement observée (R = 0,84), 70 % des paires de détecteurs implantés affichent

une différence de concentration de glucose supérieure à 10 %, alors que 7 % des dosages montrent une discordance supérieure à 50 % de la valeur indiquée par l'un des détecteurs. De plus, ces mesures, confrontées à 8 glycémies quotidiennes déterminées dans le sang, ne concordent que pour 65 % des dosages [25]. La détermination du glucose dans le liquide interstitiel sous cutané ne rend donc pas toujours parfaitement compte des variations de la glycémie et nécessite de fréquentes calibrations afin de prendre en compte les dérives éventuelles [26]. En fait, le tissu sous cutané réagit rapidement à la présence de l'aiguille, altérant la libre diffusion du glucose et de l'oxygène et le signal qui en résulte. Ces difficultés expliquent les raisons de la mise au point de détecteurs intra vasculaires. Le choix de l'implantation dans un vaisseau de gros calibre est préférable en raison de son volume dû au couplage de ce détecteur à une électrode mesurant la consommation d'oxygène qui garantit sa fiabilité. Le détecteur de glucose intra vasculaire implanté à long terme dont nous avons l'expérience (*Long Term Glucose Sensor ; LTGS ; MiniMed Medtronic*) répond aux impératifs techniques du développement d'un système d'analyse continue de la glycémie, préalable à une insulinothérapie « en boucle fermée ». L'expérimentation initiale menée chez le chien [27], puis chez l'homme diabétique depuis plus de deux ans, montre l'exactitude prolongée des données d'analyse de la glycémie par ce système.

L'expérience cumulée est aujourd'hui de 11,2 années-patient chez les 10 diabétiques implantés jusqu'ici. Les valeurs obtenues par l'analyse continue du glucose sont étroitement corrélées aux glycémies capillaires (R = 0,83 à 0,93 selon les patients) alors que 97 % des points de corrélation se situent dans les zones A et B de la grille de Clarke [28]. La déviation moyenne absolue du signal du détecteur par rapport aux glycémies capillaires est de 16 % [28].

La performance de ce détecteur intra vasculaire a permis à notre équipe de réaliser les premiers essais d'un système d'insulinothérapie en boucle fermée implanté chez l'homme.

TROISIÈME ÉTAPE : DÉLIVRER EN PERMANENCE L'INSULINE EN FONCTION DE LA GLYCÉMIE

Le prototype de cellule Bêta artificielle (*Long Term Sensor System* : LTSS ; Mini-Med Medtronic Northridge, Ca USA) réalise le lien entre la pompe à insuline implantée et le détecteur de glucose (LTGS) par l'intermédiaire d'un câble de connexion sous cutané [28]. Le chargement d'un logiciel d'algorithmes dans l'électronique de la pompe a été réalisé au moyen d'un communicateur permettant d'activer la délivrance d'insuline en boucle fermée [29]. Ces algorithmes de modulation du débit insulinique en fonction de la glycémie sont issus des données expérimentales initiales du pancréas artificiel externe [30]. Lors des essais effectués sur des périodes de 48 heures chez les malades implantés, un contrôle strict de la glycémie était observé à distance des repas et au cours de la période nocturne. En

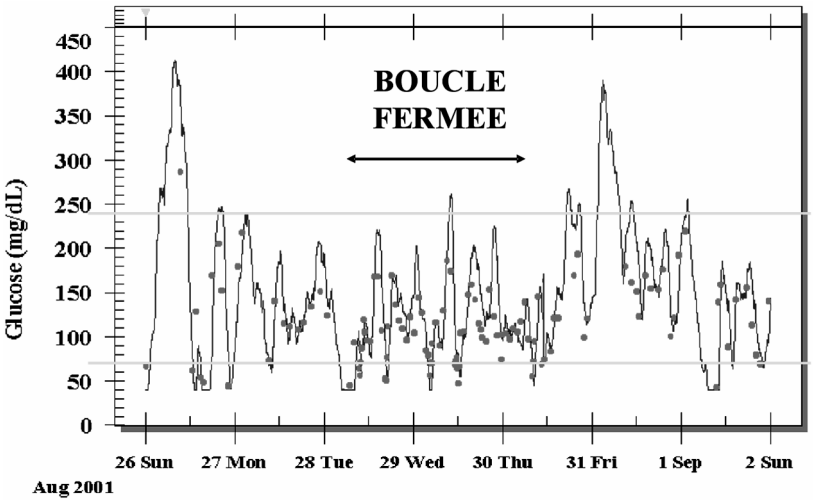


FIG. 2. — Premiers essais en « boucle fermée » : augmentation des périodes de normoglycémie

revanche, les prises alimentaires s'accompagnent encore d'une ascension glycémique excessive, même si leur ampleur est moindre que celle observée lorsque le malade règle le débit de perfusion intra péritonéale de la pompe en fonction des glycémies capillaires réalisées 6 fois par jour (Fig. 2). Ainsi, la normalité glycémique (0,70 – 1,20 g/l) était retrouvée sur 42,3 % des contrôles glycémiques en « boucle fermée » contre 21,6 % des évaluations en « boucle ouverte ». Les niveaux glycémiques inférieurs à 0,70 g/l étaient trois fois moins fréquents en fonctionnement automatique, alors que les valeurs supérieures à 2,40 g/l n'étaient retrouvées que dans 1,8 % des contrôles glycémiques contre 15,9 % de ceux effectués en situation de réglage manuel du débit insulinique intra péritonéal. Ces résultats, bien que très encourageants, justifient d'établir des algorithmes plus fins et réactifs aux prises alimentaires afin d'étendre les périodes de normalité glycémique. Par ailleurs, une sécurité supplémentaire doit être apportée par des systèmes d'alarme informant le patient de la survenue d'une hyper— ou d'une hypoglycémie [31].

CONCLUSION

La faisabilité démontrée d'une insulinothérapie administrée par voie intra péritonéale et modulée de façon automatique au niveau glycémique résulte du long cheminement de la mise au point des systèmes d'analyse continue et prolongée de la glycémie et des pompes implantées. Bien que perfectible, cette substitution insulinique représente l'une des voies majeures de progrès du traitement du diabète visant à

prévenir les complications et à améliorer la qualité de vie du diabétique en le libérant des contraintes quotidiennes auxquelles il est assujetti.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Pickup J., Mattock M., Kerry S. — Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patiens with type 1 diabetes : meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ,* 2002, *324*, 705.

[2] The Diabetes Control And Complications Trial Research Group — Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995, *18*, 361-376.

[3] Pickup J., Keen H. — Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years : evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care,* 2002, *25*, 593-598.

[4] Bode B.W., Steed R.D., Davidson P.C. — Reduction in severe hypoglycemia with long-term subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care,* 1996, *19*, 324-327.

[5] Selam J.L., Charles M.A. — Devices for insulin administration. *Diabetes Care,* 1990, *13*, 955-979.

[6] Nelson J.A., Stephen R., Landau S.T., Wilson D.E., Tyler F.H. — Intraperitoneal insulin administration produces a positive portal-systemic blood insulin gradient in unanesthetized, unrestrained swine. *Metabolism,* 1982, *31*, 969-972.

[7] Schade D.S., Eaton R.P., Davis T., Akiya F., Phinney E., Kubica R., Vaugnh E, Pay P.W. — The kinetic of peritoneal insulin absorption. *Metabolism,* 1981, *30*, 149-155.

[8] Hanaire-Broutin H., Broussolle C., Jeandidier N., Renard E., Guerci B., Haardt M.J., Lassamnn-Vague V. — The EVADIAC Study Group : Feasability of intraperitoneal insulin therapy with programmable implantable pumps in IDDM : A multicenter study – *Diabetes Care,* 1995, *18*, 388-392.

[9] Broussolle C., Jeandidier N., Hanaire-Broutin H., for EVADIAC Study Group — French multicentre experience with implantable insulin pumps. *Lancet,* 1994, *343*, 514-515.

[10] Catargi B., Meyer L., Melki V., Renard E., Jeandidier N. for the EVADIAC Study Group — Comparison of blood glucose stability and HbA1c between implantable insulin pumps using U400 HOE 21 Ph insulin and external pumps using lispro in type 1 diabetic patients : a pilot study. *Diabetes Metab,* 2002, *28*, 133-137.

[11] Selam J.L. — External and implantable insulin pumps : current place in the treatment of diabetes. *Expl Clin Endocrinol Diabetes,* 2001, *109*, S333-S340.

[12] Renard E., Bouteleau S., Jacques-Apostol D., Lauton D., Boulet-Gibert F., Costalat G., Bringer J., Jaffiol C. — Insulin undelivery from implatable pumps using peritoneal route : determinant role of insulin-pump compatibility. *Diabetes Care,* 1996, *19*, 812-817.

[13] Jeandidier N., Boivin S., Sapin R., Rosart-Ortega F., Uring-Lambert B., Reville P., Pinget M. — Immunogenicity of intraperitoneal insulin infusion using programmable implantable devices. *Diabetologia,* 1995, *38*, 577-584.

[14] Jeandidier N., Boullu S., Busch-Brafin M.S., Chabrier G., Sapin R., Gasser F., Pinget M. — Comparison of antigenicity of Hoechst 21PH insulin using either implantable intraperitoneal pump or subcutaneous external pump insfusion in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care,* 2002, *25*, 84-88.

[15] Renard E., Baldet P., Picot M.C., Jacques-Apostol D., Lauton D., Costalat G., Bringer J., Jaffiol C. — Catheter complications with implantable systems for peritoneal insulin delivery. An analysis of frequency, predisposing factors and obstructing materials. *Diabetes Care,* 1995, *18*, 300-306.

[16] Renard E., Souche C., Jacques-Apostol D., Lauton D., Gibert-Boulet F., Costalat G., Bringer J., Jaffiol C. — Improved stability of insulin delivery from implanted pumps using a new preparation process for infused insulin. *Diabetes Care,* 1999, *22*, 1371-1372.

[17] Gin H., Melki V., Guerci B., Catargi B. — The EVADIAC Study Group : clinical evaluation of a newly designed compliant side port catheter for an insulin implantable pump : the EVADIAC experience. *Diabetes Care* 2001, *24,* 175.

[18] De-Vries J.H., Eskes S.A., Snoek F.J., Pouwer F., Van Ballegooie E., Spijker A.J., Kostense P.J., Seubert M., Heine R.J. — Continuous intraperitoneal insulin infusion in patients with 'brittle' diabetes : favourable effects on glycaemic control and hospital stay. *Diabet Med,* 2002, *19*, 496-501.

[19] Gough D.A., Armour J.C. — Development of the implantable glucose sensor : what are the prospects and why is it taking so long ? *Diabetes,* 1995, *44*, 1005-1009.

[20] Gough D.A., Armour J.C., Baker D.A. — Advances and prospects in glucose assay technology. *Diabetologia,* 1997, *40*, S102-S107.

[21] Johnson K.W., Mastrototaro J.J., Howey D.C. et *al* — In vivo evaluation of an electroenzymatic glucose sensor implanted in subcutaneous tissue. *Biosens Bioelectron,* 1992, *7*, 709-714.

[22] Kerner W., Kiwit M., Linke B., Keck F.S., Zier H., Pfeiffer E.F. — The function of a hydrogen peroxide-detecting electroenzymatic glucose electrode is markedly impaired in human subcutaneous tissue and plasma. *Biosens Biolectron,* 1993, *8*, 473-482.

[23] Tse P.H.S., Gough D.A. — Time-dependent inactivation of immobilized glucose oxidase and catalase. *Biotech Bioengin,* 1986, *29*, 705-713.

[24] Armour J.C., Lucisano J.Y., McKean B.D., Gough D.A. — Application of chronic intravascular glucose sensor in dogs. *Diabetes* 1990, *39*, 1519-1526.

[25] Metzger M., Leibowitz G., Wainstein J., Glaser B., Raz I. — Reproductibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care,* 2002, *25*, 1185-1191.

[26] Heinemann L., Koschinsky T. — Continuous glucose monitoring : an overview of today's technologies and their clinical applications. *Int J Clin Pract,* 2002, *Suppl*, 75-79.

[27] Shah R., Miller M., Zhang Y. et *al* — Glucose sensor control of an implantable insulin pump. (Abstract) *Diabetes,* 2000, *49*, A125-A126, 509-P.

[28] Renard E. — Implantable closed-loop glucose-sensing and insulin delivery : the future for insulin pump therapy. *Current opinion in Pharmacology,* 2002, *2*, 708-716.

[29] Renard E., Costalat G., Bringer J. — De la pompe externe à la pompe implantable, la fermeture de la boucle est-elle possible ? *Diabetes Metab,* 2002, *28*, 2S19-2S25.

[30] Albisser A.M., Leibel B.S., Zinman B., Murray F.T., Zingg W., Botz C.K, Denoga A., Marliss E.B. — Studies with an artificial endocrine pancreas. *Ann Intern Med,* 1977, *137*, 639-649.

[31] Jaremko J., Rorstad O. — Advances toward the implantable artificial pancreas for treatment of diabetes. *Diabetes Care,* 1998, *2*, 444-450.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1285-1295, séance du 21 octobre 2003

DISCUSSION

M. Pierre GODEAU

La place des thérapeutiques nouvelles risque-t-elle d'être modifiée par le développement de l'insulinothérapie par voie orale ou nasale ?

L'insulinothérapie par voie nouvelle la plus avancée est celle administrée par un générateur d'aérosol qui permet la diffusion et l'absorption au niveau de l'arbre respiratoire. Les produits sont en développement dans plusieurs firmes pharmaceutiques. La biodisponibilité reste relativement faible 10 à 30 % selon les techniques. La variation inter-sujet est importante et celle intra-sujet se situe à plus de 15 %. Cette insuline pourra apporter un bénéfice comparable à celle des insulines rapides dont elle a, d'ailleurs, la cinétique. Par contre, la précision ne sera probablement pas suffisante pour les diabètes de type 1 difficiles auxquels s'adressent les techniques innovantes de suppléance insulinique automatisée. Dans le diabète de type 2 où la précision est moins nécessaire, ce type d'insulinothérapie par inhalation a un avenir à condition de démontrer son innocuité en particulier sur un éventuel risque de fibrose pulmonaire. L'effet secondaire est souvent une toux et nous devons apporter une sécurité à long terme. Les sprays par voie orale font l'objet d'expérimentation toute récente et ont pour objectif d'obtenir une diffusion rapide et d'accompagner le repas. Quant aux patchs à diffusion transdermique, ils pourraient un jour se substituer à l'insuline basale mais le passage fiable est difficile à obtenir avec une imprécision qui risque d'être supérieure à celle des injections sous-cutanées.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1297-1306, séance du 14 octobre 2003

Traitement du diabète insulinodépendant : nouveautés thérapeutiques La suppléance cellulaire : acquis et perspectives

Insulindependent diabetes : New therapeutics Cell replacement : Facts and perspectives

José OBERHOLZER *

RÉSUMÉ

Le remplacement des cellules β par transplantation d'îlots peut amener à un bon contrôle glycémique chez des patients présentant un diabète de Type I. Les avancées récentes des résultats cliniques ont été possibles en transplantant une masse d'îlots plus importante et en introduisant de nouveaux protocoles d'immunosuppression évitant les effets diabétogènes. Une application future plus large de la greffe d'îlots dépendra d'une source illimitée de tissu insulino-sécrétant et gluco-sensible et d'une immunosuppression évitant les effets secondaires.

MOTS-CLÉS : DIABETE INSULINODEPENDANT. ILOTS LANGERHANS.

SUMMARY

The replacement of insulin producing β cells by islet transplantation can effectively control blood glucose levels in individuals with Type I diabetes. Recent improvements in clinical results were made possible by transplantation of greater islet masses and introduction of new immunosuppressive protocols, which avoid diabetogenicity. Future, widespread clinical application of islet transplantation will depend on the availability of an unlimited source of glucose sensitive, insulin-secreting tissue and less toxic immunosuppressors.

KEY-WORDS (Index Medicus) : DIABETES MELLITUS, INSULIN DEPENDENT. ISLET OF LANGERHANS.

---

* Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, 2D4 Walter C. Mackenzie Centre, Edmonton, Alberta T6G 2B7, Canada. e-mail : joseoberholzer@earthlink.net

Tirés-à-part : Professeur José OBERHOLZER, MD, à l'adresse ci-dessus.
Article reçu et accepté le 19 mai 2003.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1297-1306, séance du 14 octobre 2003

INTRODUCTION – POURQUOI RECHERCHER LA SUPPLÉANCE CELLULAIRE POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE TYPE I ?

Bien que d'énormes progrès dans le traitement insulinique des patients diabétiques aient été réalisés ces dernières années, le rêve des patients diabétiques reste l'insulino-indépendance.

Plusieurs études cliniques [1, 2] ont démontré qu'une régulation optimale des glycémies par insulinothérapie intensive peut prévenir, ou au moin retarder, des complications diabétiques, proportionnellement à la baisse de l'hémoglobine glyquée. Malheureusement, la fréquence des épisodes d'hypoglycémie sévère est triplée avec ce traitement, ce qui handicape considérablement certains patients [3]. De plus, une insulinothérapie intensive n'est pas toujours facile à suivre [4]. La transplantation d'un pancréas est actuellement la seule possibilité thérapeutique par laquelle traiter un diabète de type I sans administration d'insuline et sans prendre le risque d'augmenter les épisodes d'hypoglycémie. Chez le patient diabétique type I en insuffisance rénale, une transplantation rein-pancréas ne permet pas seulement une amélioration incontestable de la qualité de vie [5], mais surtout une prolongation significative de la survie par rapport à une greffe de rein seul [6]. La transplantation de pancréas nécessite pourtant une chirurgie majeure et peut être grevée de complications importantes. Une greffe de pancréas ne normalise pas seulement les glycémies, mais diminue plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire comme le taux des lipides [7] ou la tension artérielle [8]. La diminution des facteurs de risques cardiovasculaires explique l'amélioration du pronostic vital du patient avec un diabète Type I en insuffisance rénale. La greffe combinée rein-pancréas est le traitement de choix pour le patient diabétique Type I en insuffisance rénale terminale ou préterminale et il n'y a plus d'argument raisonnable pour effectuer chez ces patients une greffe de rein seule, une fois que l'indication à une transplantation a été posée.

Cependant la place de la transplantation isolée de pancréas, soit comme pancréas seul, soit comme pancréas après rein, doit encore être mieux définie. Les résultats de la greffe de pancréas seul sont encore inférieurs à la greffe combinée [9] et le geste chirurgical est plus difficile à défendre s'il n'est pas nécessaire de greffer en même temps un rein.

L'ensemble de ces données médicales, ainsi que le désir du patient diabétique de pouvoir mener une vie sans s'injecter de l'insuline et sans recourir à des mesures de glycémies fréquentes et fastidieuses, motivent la recherche de remplacement de la fonction des cellules β par une méthode moins invasive que la greffe de pancréas.

LA GREFFE D'ÎLOTS DE LANGERHANS : L'ACQUIS

L'avantage de la transplantation d'îlots est la simplicité de l'intervention pour le patient. La transplantation d'îlots, provenant du pancréas d'un donneur cadavéri-

que, offre la possibilité de remplacer les cellules β, détruites par la maladie diabétique. Lors de la préparation, les îlots sont séparés du tissu environnant par une méthode semi-automatique. Une collagénase est injectée dans le canal pancréatique ; le tissu conjonctif est ensuite digéré par cette enzyme à 37° et les îlots sont libérés par une dissociation mécanique dans une chambre de digestion.

La difficulté de cette procédure est de digérer l'organe suffisamment pour pouvoir isoler les îlots, mais sans détruire leur architecture. Pour pouvoir produire des préparations de bonne qualité, qui donneront des greffons fonctionnels, une longue expérience est nécessaire. Ce fait a ralenti le développement de la transplantation de façon importante et explique pourquoi une dizaine de centres seulement dans le monde obtiennent des résultats reproductibles.

Les îlots sont généralement maintenus en culture pendant quelques heures ou un maximum de 2 à 3 jours avant transplantation. Le protocole d'Edmonton original recourt à des îlots fraîchement isolés. Les îlots sont injectés juste après l'isolement et si nécessaire de manière répétée à partir de préparations de plus d'un donneur, afin d'augmenter le nombre de cellules greffées. Les îlots sont injectés dans la veine porte du foie sous contrôle radiologique. Une fois injectés, les îlots sont emportés par le flux sanguin et s'implantent dans les capillaires hépatiques. C'est là que les îlots commencent à produire l'insuline, comme ils le feraient au niveau du pancréas, en quelque sorte, le foie effectue désormais le travail normalement dévolu au pancréas.

Depuis le début des années 1970, l'isolement et la transplantation d'îlots de Langerhans ont été développés, mais jusqu'en 2000 les tentatives pour appliquer une telle méthode chez l'homme ont fréquemment échoué. Les problèmes majeurs dans la réalisation d'une transplantation d'îlots chez les patients diabétiques de Type I ont été et demeurent encore la purification d'un nombre suffisant d'îlots viables et les effets diabétogènes de l'immunosuppression, indispensables pour prévenir un rejet ou une récidive de la maladie diabétique auto-immune.

L'absence d'un marqueur qui détecte précocement un rejet ou une récidive auto-immune imminente du diabète, rend le suivi après une greffe d'îlots encore plus difficile. En conséquence, les résultats cliniques de l'allogreffe d'îlots chez le patient diabétique de Type I en termes de survie du greffon mais surtout en termes d'insulino-indépendance ont été assez décevants, bien que plusieurs groupes aient pu obtenir des résultats intéressants [10].

L'insulino-indépendance n'était atteinte que chez 10 à 25 % des patients transplantés après un délai de 2 à 6 mois après la transplantation, moment de la réduction des corticoïdes et des taux de la ciclosporine [11]. Néanmoins, l'insulino-indépendance peut persister sur plusieurs années [12]. Dans la série genevoise, une insulino-indépendance de plus de 7 ans a été observée chez une patiente diabétique Type I ayant bénéficié d'une greffe d'îlots après greffe rénale [13]. L'efficacité de la transplantation d'îlots est aussi à relativiser par le grand nombre de donneurs nécessaires pour établir un programme clinique opérationnel. Dans le réseau GRAGIL (Groupe de Recherche Rhin Rhône Alpes Genève pour la transplantation d'Ilots de

Langerhans) seulement une préparation d'îlots sur 3 a pu être transplantée, et en général le receveur avait besoin de 2 préparations pour obtenir un nombre suffisant d'îlots [11, 14, 15]. Les difficultés pour obtenir un nombre suffisant d'îlots s'expliquent d'une part par la variabilité de la qualité de l'organe prélevé et d'autre part par la mauvaise reproductibilité de la collagénase, enzyme nécessaire pour digérer le pancréas lors de l'isolement d'îlots.

Le groupe d'Edmonton au Canada a obtenu une amélioration importante des résultats cliniques de la greffe d'îlots [16-18]. Parmi les modifications proposées par ce groupe, il faut souligner l'élimination complète des corticoïdes, une immunosuppression combinant le tacrolimus, la rapamycine et un anticorps contre le récepteur de l'interleukine 2 et la transplantation d'un nombre plus important d'îlots, provenant de plusieurs donneurs. En plus, les receveurs choisis ont été des patients présentant un diabète instable avec des hypoglycémies fréquentes et mal ressenties, mais ayant une fonction rénale encore conservée.

Ces patients ont bénéficié d'une greffe d'îlots seule [16-18]. Pour les premiers patients transplantés à Edmonton, les résultats à un an après la greffe, avec une survie des greffons d'îlots proche de 100 % et un taux d'insulino-indépendance de 85 %, étaient spectaculaires et comparables aux résultats rapportés pour une greffe de pancréas entier [17-19]. Jusqu'en avril 2003, 51 patients diabétiques type I ont bénéficié d'une transplantation d'îlots à Edmonton avec un taux d'insulino-indépendance après une année d'environ 80 % (résultats non-publiés) confirmant les résultats obtenus dans la première série. En été 2003, les résultats de la première étude multicentrique de transplantation d'îlots utilisant le protocole d'Edmonton, seront publiés. Les résultats de cette étude représentent une étape importante pour le passage de la greffe d'îlots expérimentale à l'application clinique plus large.

LA SUPPLÉANCE CELLULAIRE POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE TYPE I : LES PERSPECTIVES

Si la transplantation d'îlots de Langerhans se développe au point de devenir une alternative thérapeutique efficace pour tous les patients diabétiques, le nombre de pancréas humains provenant de donneurs d'organes multiples deviendra vite insuffisant. Aux Etats-Unis, chaque année le diagnostic de diabète Type I est posé chez 75 000 personnes et 1 sur 500 enfants est diabétique [20]. A l'heure actuelle, on compte 17 millions de patients diabétiques aux Etats Unis, dont 5-10 % présentent un diabète Type I [20] mais seulement 6 000 donneurs d'organes multiples sont disponibles par an comme source d'îlots de Langerhans allogénique [21].

Les îlots de porc ont été proposés comme source alternative et quasi illimitée. La fonction métabolique sera le plus probablement adéquate. L'insuline de porc a été utilisée pendant des années et ne se distingue que par un seul acide aminé de son homologue humain.

Des progrès considérables ont été faits dans l'isolement des îlots porcins adultes. Bien que certains groupes aient réussi à isoler de grandes quantités d'îlots porcins fonctionnels [22, 23], les résultats restent variables et les îlots porcins adultes survivent difficilement en culture et après transplantation. Cependant, l'isolement d'îlots porcins néonataux est plus fiable. En outre, les îlots néonataux ont le potentiel de prolifération, soit en culture, soit après transplantation [24, 25].

Bien que des essais cliniques aient déjà eu lieu en Suède [26], en Nouvelle-Zélande [27] et récemment au Mexique [28], le rejet de la xénogreffe encore peu maîtrisé et la problématique des xéno-zoonoses représentent des obstacles encore importants.

L'implantation de tissu xénogénique a provoqué beaucoup de controverses éthiques et épidémiologiques [29]. Les xéno-zoonoses représentent un souci majeur avec le risque potentiel de transmettre des pathogènes au receveur et ses proches [30]. Plusieurs pathogènes sont bien connus et il a été démontré que des rétrovirus porcins peuvent infecter des cellules l'homme [31]. Malheureusement, s'il est fort probable que tous les porcs portent des rétrovirus endogènes. Il n'y a pas de preuve clinique que ces rétrovirus endogènes porcins représentent un risque réel pour l'humain. [32]. Il y a plusieurs stratégies possibles pour surmonter le problème des rétrovirus porcins, comme les technologies de « *knock-out* » et le clonage des porcs. Il est évident que tous les essais cliniques futurs de xénotransplantation d'îlots doivent inclure un monitorage virologique étroit des receveurs et des proches. Le développement de vaccins et traitements antiviraux est une autre prévention pour les xéno-zoonoses potentielles [33].

Avant la disponibilité des insulines synthétiques, l'insuline porcine a été utilisée pendant des décennies sans aucune évidence de transmission de maladies virales.

Finalement, il y a peu d'objection éthique à l'utilisation des porcs comme sources de tissu transplantable, étant donné que nous élevons des porcs pour la production de viande et nourriture.

Les risques individuels et publics de transmission de xéno-zoonose freinent encore le progrès clinique de la xéno transplantation d'îlots. Un consensus multidisciplinaire [34] et une discussion publique sont nécessaires avant que des essais cliniques soient acceptables.

Même si la xéno transplantation reste encore une option pour le futur, les craintes relatives aux xéno-zoonoses rendent l'option de lignées cellulaires humaines plus intéressante. Une lignée de cellules β humaines pourrait représenter une source illimitée pour la transplantation.

Malheureusement, les cellules β humaines sont difficiles à cultiver et ne se divisent guère spontanément [35]. Plusieurs groupes essaient de produire des lignées de cellules β en introduisant des gènes immortalisant dans des cellules β humaines adultes [36, 37]. La difficultée consiste à préserver les caractéristiques des cellules β pendant la prolifération, en particulier la capacité de produire de l'insuline d'une façon gluco-dépendante. Une autre limitation possible de la transplantation de

lignées de cellules β est l'absence des cellules produisant des hormones contre-régulatrices et gluco-sensibilisantes comme le glucagon.

Ces dernières années, des résultats intéressants ont été rapportés dans la recherche d'une source illimitée de cellules insulino-sécrétantes et gluco-sensitives.

NES2Y est une lignée de cellules humaines dérivées d'un patient souffrant d'hypoglycémie hyperinsulinique de l'enfance (nésidioblastose) [38]. La nésidioblastose est caractérisée par une insulino-sécrétion non-contrôlée entraînant, une hypoglycémie profonde. Les îlots des patients avec nésidioblastose prolifèrent spontanément en culture. Les cellules NES2Y, comme les cellules β du patient avec nésioblastose, n'ont pas de pompe potassium ATP dépendante et ont une anomalie du facteur de transcription de régulation d'insuline, PDX-1. Pour surmonter ces deux défauts, les cellules NESY2 ont été transfectées avec les gènes des pompes potassium et PDX-1 [39]. Grâce au génie génétique, ces cellules possèdent une réponse insulinique appropriée à une stimulation au glucose [40]. Des expériences supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la possibilité d'une application clinique.

Le recours à des cellules précurseurs des canaux pancréatiques est une autre source de cellules β. Le groupe de l'Université de Lille a montré que dans des conditions de culture particulières, certaines cellules des canaux pancréatiques ont la capacité de se différencier en cellules insulino-sécrétrices [41]. D'autres groupes ont confirmé ces observations [42].

H. Zulewski et *al* ont rapporté l'existence d'un nouveau type de cellules souches dans les îlots humains. Il s'agit de cellules portant le marqueur neuro-endocrine nestine. Selon les conditions de culture, les cellules nestine-positives sont capables de se différencier en cellules exprimant des marqueurs hépatopancréatiques comme l'alpha-féto protéine ou l'amylase pancréatique. Mais ces cellules peuvent aussi prendre des caractéristiques ductales et endocrines et exprimer CK19, l'insuline, le glucagon et PDX-1 [43].

Les deux approches décrites, la différentiation de tissu pancréatique endocrine à partir des cellules ductales ou à partir de cellules nestine-positives, intéressent les cliniciens. Ces cellules pourraient êtres accessibles par simple ponction-aspiration du pancréas d'un diabétique, multipliées en culture et être utilisées comme autogreffe pour remplacer du tissu insulino-sécrétant.

Les cellules souches embryonnaires peuvent se différencier en culture en une variété de cellules. Le groupe de l'Université d'Alicante a réussi à produire une lignée de cellules sécrétant de l'insuline humaine et dérivée d'une cellule souche embryonnaire de souris. Ces cellules ont normalisé la glycémie chez des souris diabétiques [44].

Le groupe de McKay au NIH au EEUU, n'a pas seulement reproduit ces résultats, mais a pu démontrer que les cellules souches embryonnaires de souris pouvaient aussi se différencier en autres cellules pancréatiques endocrines. Cette observation indique, qu'il sera peut-être possible de créer des îlots entiers à partir de cellules souches embryonnaires [45].

A part des considérations éthiques, l'utilisation de cellules souches embryonnaires humaines a aussi des limitations légales. En France, l'expérimentation des cellules souches n'est pas autorisée, mais l'importation de cellules souches préexistantes a déjà été autorisée et une révision de la loi est en cours. En Angleterre, il existe un cadre légal dans lequel des expériences sur les cellules souches sont possibles. En 2000, la majorité des pays de la Communauté Européenne ne dispose pas d'une loi sur les cellules souches embryonnaires humaines [46]. Avec les progrès scientifiques, il est urgent que les instances responsables prennent position et créent un cadre légal.

Aux EEUU, l'état a historiquement refusé de subventionner la recherche sur les cellules souches embryonnaires craignant d'encourager l'avortement [47]. Néanmoins, la recherche sur les cellules souches a continué aux EEUU dans un domaine privé et non-contrôlé. Dans l'année 2000, avec l'intention de trouver un compromis, le NIH (National Institute of Health) a accepté de subventionner la recherche sur les cellules souches pré-existantes, mais de ne pas financer la création nouvelle de cellules souches. En revanche, l'industrie privée était autorisée à créer des cellules souches embryonnaires humaines [47]. En novembre 2001, le NIH a publié une liste des cellules souches embryonnaires humaines acceptées (http : //escr.nih.gov/).

Bien que les gouvernements essaient de régler la situation, la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines reste controversée.

La disponibilité d'une source illimitée d'îlots pancréatiques déterminera si la greffe d'îlots sera une option pour tous les patients diabétiques de Type I. Reste à trouver une immunosuppression provoquant un minimum d'effets secondaires et suffisamment efficace pour prévenir le rejet et la récidive de la maladie diabétique.

REMERCIEMENTS

L'auteur adresse ses remerciements à la Fondation Holderbank et la Fondation Suisse pour les Bourses en Médecine et Biologie (FSBMB) pour soutenir son séjour scientifique à l'Université d'Alberta à Edmonton.

BIBLIOGRAPHIE

[1] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993, *329*, 977-986.

[2] Wang P.H., Lau J., Chalmers T.C. — Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet*, 1993, *341*, 1306-1309.

[3] Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int*, 1995, *47*, 1703-1720.

[4] Gautier J.F., Beressi J.P., Leblanc H. et *al.* — Are the implications of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) feasible in daily clinical practice ? *Diabetes Metab*, 1996, *22*, 415-419.

[5] Sutherland D.E., Gruessner R.W., Dunn D.L. et *al*. — Lessons learned from more than 1 000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*, 2001, *233*, 463-501.

[6] Smets Y.F., Westendorp R.G., Van der Pijl J.W. et *al*. — Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with Type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet*, 1999, *353*, 1915-1919.

[7] Fiorina P., La Rocca E., Venturini M. et *al*. — Effects of kidney-pancreas transplantation on atherosclerotic risk factors and endothelial function in patients with uremia and type 1 diabetes. *Diabetes*, 2001, *50*, 496-501.

[8] Elliott M.D., Kapoor A., Parker M.A. et *al*. — Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation*, 2001, *104*, 563-569.

[9] Gruessner A.C., Sutherland D.E. — Analysis of United States (US) and non-US pancreas transplants reported to the United network for organ sharing (UNOS) and the international pancreas transplant registry (IPTR) as of October 2001. *Clin Transpl,* 2001, 41-72.

[10] Oberholzer J., Toso C., Ris F., et *al*. — Beta cell replacement for the treatment of diabetes. *Ann N Y Acad Sci,* 2001, *944*, 373-387.

[11] Oberholzer J., Toso C., Triponez F. et *al*. — Human islet allotransplantation with basiliximab in type I diabetic patients with end-stage renal failure. *Transpl Proc*, 2002, *34*, 823-825.

[12] Alejandro R., Lehmann R., Ricordi C. et *al*. — Long-term function (6 years) of islet allografts in type 1 diabetes. *Diabetes*, 1997, *46*, 1983-1989.

[13] Cretin N., Caulfield A., Fournier B. et *al*. — Insulin independence and normalization of oral glucose tolerance test after islet cell allotransplantation. *Transpl Int*, 2001, *14*, 343-345.

[14] Oberholzer J., Triponez F., Mage R. et *al*. — Human islet transplantation : lessons from 13 autologous and 13 allogeneic transplantations. *Transplantation*, 2000, *69*, 1115-1123.

[15] Benhamou P.Y., Oberholzer J., Toso C. et *al*. — Human islet transplantation network for the treatment of Type I diabetes : first data from the Swiss-French GRAGIL consortium (1999 — 2000). Groupe de Recherche Rhin Rhône Alpes Genève pour la transplantation d'Ilots de Langerhans. *Diabetologia*, 2001, *44*, 859-864.

[16] Shapiro A.M., Lakey J.R., Ryan E.A. et *al*. — Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 2000, *343*, 230-238.

[17] Ryan E.A., Lakey J.R., Rajotte R.V. et *al*. — Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes*, 2001, *50*, 710-719.

[18] Ryan E.A., Lakey J.R., Paty B.W., et *al*. — Successful islet transplantation : continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes*, 2002, *51*, 2148-2157.

[19] Shapiro J., Ryan E., Rajotte R. et *al*. — Improved function of islet grafts under steroid-free immunosuppression : will grafts work forever ? Response to letter by Birkeland et *al*. *Transplantation*, 2002, *73*, 1528.

[20] NIDDK. National Diabetes Statistics. http : //www.niddk.nih.gov/health/diabetes/pubs/dmstats/dmstats.htm7, 2002.

[21] Rosendale J.D., Chabalewski F.L., McBride M.A. et *al*. — Increased transplanted organs from the use of a standardized donor management protocol. *Am J Transplant*, 2002, *2*, 761-768.

[22] Brandhorst H., Brandhorst D., Hering B.J. et *al*. — Significant progress in porcine islet mass isolation utilizing liberase HI for enzymatic low-temperature pancreas digestion. *Transplantation*, 1999, *68*, 355-361.

[23] O'neil J.J., Stegemann J.P., Nicholson D.T. et *al*. — The isolation and function of porcine islets from market weight pigs. *Cell Transplant*, 2001, *10*, 235-246.

[24] Korbutt G.S., Elliott J.F., Ao Z. et *al*. — Large scale isolation, growth, and function of porcine neonatal islet cells. *J Clin Invest*, 1996, *97*, 2119-2129.

[25] Trivedi N., Hollister-Lock J., Lopez-Avalos M.D. et *al*. — Increase in beta-cell mass in transplanted porcine neonatal pancreatic cell clusters is due to proliferation of beta-cells and differentiation of duct cells. *Endocrinology*, 2001, *142*, 2115-2122.

[26] Groth C.G., Korsgren O., Tibell A. et *al*. — Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet*, 1994, *344*, 1402-1404.

[27] Elliott R.B., Garkavenko O., Escobar L. et *al*. — Concerns expressed about the virological risks of xenotransplantation. *Xenotransplantation*, 2002, *9*, 422-424.

[28] Check E. — Diabetes trial stirs debate on safety of xenotransplants. *Nature*, 2002, *419*, 5.

[29] Bach F.H. — Xenotransplantation : problems and prospects. *Annu Rev Med*, 1998, *49*, 301-310.

[30] Chapman L.E. — Xenogeneic infections and public health. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999, *26*, 1005-1008.

[31] Le Tissier P., Stoye J.P., Takeuchi Y. et *al*. — Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature*, 1997, *389*, 681-682.

[32] Paradis K., Langford G., Long Z. et *al*. — Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science*, 1999, *285*, 1236-1241.

[33] Blusch J.H., Patience C., Martin U. — Pig endogenous retroviruses and xenotransplantation. *Xenotransplantation*, 2002, *9*, 242-251.

[34] Hunkeler D., Sun A.M., Korbutt G.S. et *al*. — Bioartificial organs and acceptable risk. *Nat Biotechnol,* 1999, *17*, 1045.

[35] Ris F., Hammar E., Bosco D. et *al*. — Survival of purified human beta-cells in culture. *Diabetologia*, 2002, *45*, 841-850.

[36] Salmon P., Oberholzer J., Occhiodoro T. et *al*. — Reversible Immortalization of Human Primary Cells by Lentivector-Mediated Transfer of Specific Genes. *Mol Ther*, 2000, *2*, 404-414.

[37] Dufayet de la Tour D., Halvorsen T., Demeterco C. et *al*. — Beta-Cell differentiation from a human pancreatic cell line *in vitro* and *in vivo*. *Mol Endocrinol*, 2001, *15*, 476-483.

[38] MacFarlane W.M., Cragg H., Docherty H.M. et *al*. — Impaired expression of transcription factor IUF1 in a pancreatic beta-cell line derived from a patient with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy (nesidioblastosis). *FEBS Lett*, 1997, *413*, 304-308.

[39] MacFarlane W.M., O'brien R.E., Barnes P.D. et *al*. — Sulfonylurea receptor 1 and Kir6.2 expression in the novel human insulin-secreting cell line NES2Y. *Diabetes*, 2000, *49*, 953-960.

[40] MacFarlane W.M., Shepherd R.M., Cosgrove K.E. et *al*. — Glucose modulation of insulin mRNA levels is dependent on transcription factor PDX-1 and occurs independently of changes in intracellular Ca2+. *Diabetes*, 2000, *49*, 418-423.

[41] Kerr-Conte J., Pattou F., Lecomte-Houcke M. et *al*. — Ductal cyst formation in collagen-embedded adult human islet preparations. A means to the reproduction of nesidioblastosis *in vitro*. *Diabetes*, 1996, *45*, 1108-1114.

[42] Bonner-Weir S., Taneja M., Weir G.C. et *al*. — In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, *97*, 7999-8004.

[43] Zulewski H., Abraham E.J., Gerlach M. J., et *al*. — Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes*, 2001, *50*, 521-533.

[44] Soria B., Roche E., Berna G. et *al*. — Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes*, 2000, *49*, 157-162.

[45] Lumelsky N., Blondel O., Laeng P. et *al*. — Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science*, 2001, *292*, 1389-1394.

[46] Lenoir N. — Europe confronts the embryonic stem cell research challenge. *Science*, 2000, *287*, 1425-1427.

[47] Wertz D.C. — Embryo and stem cell research in the USA : a political history. *Trends Mol Med*, 2002, *8*, 143-146.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1307-1316, séance du 14 octobre 2003

Le diabète non-insulinodépendant : une affection en expansion. Importance d'une approche multidisciplinaire

Non-insulin-dependent diabetes : an expanding disease. A multidisciplinary approach is requested

Pierre LEFEBVRE

RÉSUMÉ

Le diabète non insulinodépendant (DNID) affecte en 2003 plus de 185 millions de personnes dans le monde et ce nombre est appelé à doubler d'ici l'an 2025. Survenant dans un contexte de prédisposition génétique, le DNID est favorisé par l'excès pondéral et la sédentarité. Une fois constitué, il expose les individus atteints à un risque très accru de maladies cardio-vasculaires et exige une approche thérapeutique multifactorielle. Un meilleur style de vie permet de prévenir, ou du moins de retarder, le DNID. En partenariat avec l'Organisation Mondiale de la Santé, la Fédération Internationale du Diabète a entrepris auprès des gouvernements et des autorités de santé publique une vaste campagne de sensibilisation à cette maladie en expansion.

MOTS-CLÉS : DIABETE NON INSULINODEPENDANT. EPIDEMIE. APPAREIL CARDIOVASCULAIRE, MALADIES. OBESITE DIABETIQUE. STYLE VIE. PREVENTION.

SUMMARY

Non-insulinodependent diabetes mellitus (NIDDM) or Type 2 diabetes mellitus concerns in 2003 more than 185 million people in the world, a number likely to double by 2025. Occurring in genetically predisposed individuals, NIDDM is favoured by excessive body weight and sedentarity. Individuals affected by NIDDM have a high risk of cardio-vascular disease, their management requires a multifactorial approach. Lifestyle changes are

* *Membre associé étranger de l'Académie nationale de médecine*.
Professeur ordinaire émérite à l'Université de Liège. Président réélu de la Fédération Internationale du Diabète.
Département de Médecine, C.H.U. Sart Tilman — B 4000 Liège 1, Belgique.

Tirés-à-part : Professeur Pierre LEFEBVRE, à l'adresse ci-dessus.
Article reçu le 3 avril 2003, accepté le 19 mai 2003.

efficient in preventing, or at least delaying, NIDDM. In concerted action with the World Health Organisation, the International Diabetes Federation has launched an awareness campaign to sensitize governments and health authorities to the current diabetes epidemics.

Key-words (Index Medicus) : Diabetes mellitus, non-insulin dependent. Disease outbreaks. Cardiovascular diseases. Obesity in diabetes. Life style. Primary prevention.

INTRODUCTION, DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Malaisé à définir en tant que tel, le diabète non-insulinodépendant (DNID) encore appelé diabète de Type 2, se définit par exclusion des autres formes de la maladie que sont :

— le diabète insulinodépendant ou diabète de Type 1, maladie auto-immune aboutissant à la destruction des cellules β produisant l'insuline dans les îlots de Langerhans du pancréas ;
— les diabètes secondaires à une autre affection bien identifiée telle que pancréatite, acromégalie, phéochromocytome, maladie de Cushing, etc. ;
— le diabète gestationnel *sensu stricto* apparaissant au cours de la grossesse et disparaissant à la fin de celle-ci ;
— les diabètes rentrant dans le cadre d'une maladie génétique bien identifiée [1].

Ainsi défini par exclusion, le DNID concerne la grande majorité des patients atteints de la maladie. Longtemps considéré comme un « diabète de la maturité », le DNID se rencontre certes le plus souvent à l'âge adulte ou avancé mais peut survenir à tout âge. Ainsi, l'on assiste actuellement à la survenue de plus en plus fréquente du DNID chez des adolescents voire des enfants [2].

Dans la plupart des pays, le DNID représente 85 à 90 % de tous les cas de diabète. Ainsi que le montre la Figure 1, le nombre total de diabétiques dans le monde approche aujourd'hui 190 millions et les projections réalisées par les épidémiologistes indiquent qu'en l'an 2025, le nombre de patients diabétiques dépassera largement les 300 millions. L'augmentation sera particulièrement spectaculaire dans de nombreux pays en voie de développement où un doublement du nombre de sujets atteints est attendu. Si l'on observe actuellement une tendance à l'augmentation du nombre de patients atteints de diabète de Type 1 liée à une augmentation modérée de l'incidence mais surtout à l'accroissement de la durée moyenne de vie des individus atteints, l'épidémie à venir porte essentiellement sur le DNID, sujet de cette brève revue.

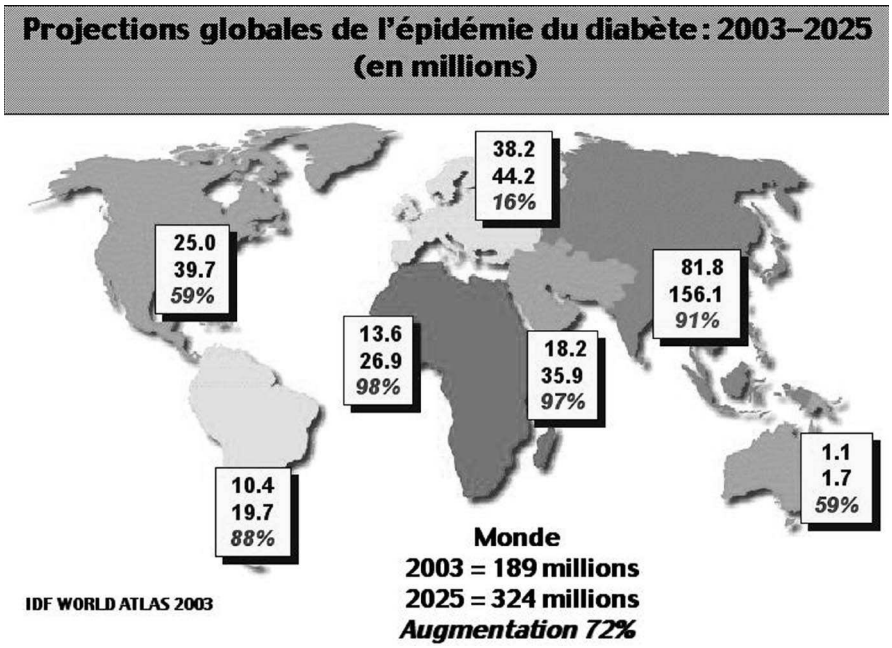


FIG. 1 — Estimation du nombre de personnes touchées par le diabète dans le monde en 2003 et évaluation du nombre attendu en 2025 [Chiffres de la Fédération Internationale du Diabète communiqués par l'International Diabetes Institute (IDI) de Melbourne, Australie].

ÉTIOPATHOGÉNIE

D'innombrables travaux réalisés au cours des 40 dernières années ont permis de reconnaître le DNID comme résultant d'une détérioration progressive du métabolisme des glucides et des lipides où facteurs génétiques et environnementaux doivent être considérés [3]. L'importance de la composante génétique a été établie sur la base d'un haut degré de concordance chez les jumeaux univitellins, de la concentration de la maladie au sein de certaines familles et de la haute prévalence de l'affection dans certaines populations. Tout indique que le DNID commun est une maladie polygénique car, comme vu dans l'introduction, les formes rares monogéniques de diabète sont exclues du cadre nosologique du DNID.

Le DNID associe un déficit de sécrétion insulinique et une résistance à l'insuline, les deux phénomènes étant liés dans le cercle vicieux de la « glucotoxicité ». De nombreuses études récentes indiquent que, si la résistance à l'insuline est fréquemment observée dans le DNID, l'apparition de la maladie coïncide avec la survenue d'un

déficit de la fonction insulinosécrétoire [4]. Le DNID est favorisé par l'excès pondéral et la sédentarité, deux facteurs diminuant la sensibilité à l'insuline. Tout indique que l'épidémie de DNID actuellement en cours est en grande partie liée à une modification profonde des habitudes alimentaires associée à une sédentarité croissante (mécanisation du travail et des transports, remplacement des activités physiques de loisir par des activités sédentaires...). Consciente du phénomène, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a lancé en octobre 2002 un vaste programme mondial de prévention préconisant une consommation accrue de fruits et de légumes, une stimulation des activités physiques, une diminution de la consommation d'alcool et une lutte contre le tabagisme [5]. La Fédération Internationale du Diabète, que nous avons l'honneur de présider, s'inscrit dans cette démarche. Signalons encore que diverses études épidémiologiques, confortées par des données de l'expérimentation animale, indiquent qu'une malnutrition fœtale prédispose à la survenue ultérieure d'un diabète de Type 2 et du « syndrome métabolique » qui le précède ou l'accompagne souvent [6]. Ces observations suggèrent qu'une attention particulière doit être portée à la qualité de l'alimentation de la femme enceinte, et ce tout particulièrement dans les pays en voie de développement.

APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE DU DIABÈTE NON-INSULINO-DÉPENDANT

La multidisciplinarité en matière de DNID s'impose dans l'approche scientifique de la maladie, dans son abord sociologique et dans la démarche médicale à l'égard du patient.

Multidisciplinarité de l'approche scientifique

Le DNID offre un vaste terrain de recherche multidisciplinaire exigeant des acteurs la transgression des frontières de leurs disciplines respectives. Il appartient à l'épidémiologiste d'analyser l'incidence et la prévalence de l'affection et de calculer les projections dans les années à venir. Les économistes de la santé tireront les conséquences des observations et projections des épidémiologistes et alerteront les responsables politiques. Parallèlement, les généticiens poursuivront leurs efforts pour identifier les gènes en cause et leurs interactions. Génomique et protéomique permettront de mieux comprendre les mécanismes de la maladie.

Quant à lui, le chercheur clinicien mettra en œuvre les techniques les plus récentes (spectroscopie *in situ*, imagerie par tomographie à émission de positons, études métaboliques recourant aux isotopes stables, ...) pour mieux comprendre la physiopathologie de l'affection. En laboratoire, le recours à des modèles animaux et les techniques modernes d'invalidation ou de surexpression de divers gènes permettront la dissection des mécanismes fondamentaux. A ce sujet les travaux de l'Ecole de C.R. Kahn à Boston [7] basés sur l'invalidation sélective de certains gènes dans tel ou tel organe (foie, muscle, tissu adipeux...) ont permis des progrès remarquables de

nos connaissances, sans toutefois minimiser les limites d'un transfert à l'espèce humaine des observations faites chez les murins. Une meilleure connaissance de la physiopathologie du DNID permettra la mise au point de médicaments nouveaux susceptibles de mieux contrôler l'affection qu'elle ne l'est aujourd'hui, voire de la prévenir.

Multidisciplinarité de l'approche sociologique

L'explosion actuelle du nombre de patients atteints de DNID dans le monde ne peut s'expliquer par le seul mécanisme génétique car rien ne donne à penser que le *pool* des gènes se soit rapidement modifié ces dernières années. La cause de l'explosion de la maladie est à rechercher, comme nous l'avons vu, dans une modification profonde et rapide du mode de vie. Dans de nombreuses régions du globe, l'évolution a favorisé la survie des populations aptes à affronter des périodes de famine dans un contexte de vie dure. La civilisation industrielle a apporté la mécanisation de la vie et des loisirs, la mondialisation a bouleversé les habitudes alimentaires, le chasseur-pêcheur-cueilleur est devenu un téléspectateur consommateur de *fast food*. Les autorités de santé publique, au niveau national et international, ne disposent pas des outils de promotion dont disposent les multinationales de l'alimentation, du tabac et de l'automobile. Seul un effort gigantesque de sensibilisation et d'éducation pourrait renverser la tendance[8]. La multidisciplinarité ici concernera les décideurs en santé publique, le monde politique, les milieux enseignants, les associations de patients et les associations de défense des consommateurs [9].

Multidisciplinarité dans l'approche du patient

Le patient atteint de DNID souffre aujourd'hui d'une maladie que l'on peut soigner mais non guérir. En dehors de la prévention du risque d'accident aigu (coma acidocétosique, coma hyperosmolaire, acidose lactique, coma hypoglycémique), toute la stratégie thérapeutique du DNID repose sur une prévention des complications micro- et macrovasculaires de la maladie. Si, comme dans le diabète de Type 1, il est généralement admis que le contrôle métabolique de la glycémie est essentiel dans la prévention de certaines complications microvasculaires telle que la néphropathie, plusieurs études récentes ont montré que d'autres facteurs de risque étaient en cause dans la survenue des maladies cardiovasculaires et tout particulièrement des accidents coronariens et des accidents cérébrovasculaires [10]. Ici, le contrôle de la pression artérielle et celui de la dyslipidémie diabétique s'avèrent essentiels. Se sont ainsi dégagées des valeurs-cible à atteindre dans le suivi des patients atteints de DNID. À titre d'exemple, *l'American Diabetes Association* [11] suggère les valeurs suivantes :

— une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg,
— un taux de cholestérol lié aux LDL inférieure à 100 mg/dl (2,6 mmol/l),
— un taux de triglycérides inférieur à 150 mg/dl (1,7 mmol/l),

— un taux de cholestérol HDL supérieur à 40 mg/dl (1 mmol/l) chez l'homme et supérieur à 50 mg/dl (1,3 mmol/l) chez la femme,

— un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 7 %.

Des recommandations proches de celles-ci ont été faites en France [12].

Comme d'autres, nous avons défini par ailleurs la stratégie à mettre en œuvre pour atteindre ces objectifs thérapeutiques en faisant intervenir successivement un contrôle du régime alimentaire et un encouragement des activités physiques, puis le recours à divers médicaments antidiabétiques d'abord par voie orale puis éventuellement sous forme d'insuline [13]. La nécessité d'une approche multifactorielle du DNID ressort parfaitement d'une étude très récente rapportée par Gaede et *al* [14]. Deux groupes de 80 patients d'un âge moyen de 55 ans ont été suivis pendant près de 8 ans. Le premier groupe fut traité selon les critères conventionnels habituels au Danemark alors que le second bénéficiat d'un traitement plus agressif visant à obtenir une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg, un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 6,5 % et un contrôle rigoureux de la dyslipidémie. Ce groupe reçut en outre systématiquement de l'aspirine et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, quelle que soit la valeur de la pression artérielle. Par rapport au groupe traité de façon conventionnelle, le groupe traité de façon intensive a enregistré une diminution de plus de 50 % du risque de maladie cardiovasculaire, de néphropathie, de rétinopathie et de neuropathie autonome. Cette étude confirme le bénéfice d'un traitement intensif du diabète de type 2 déjà démontré dans l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) [15, 16] ainsi que l'importance d'un traitement agressif de la dyslipidémie diabétique suggéré par l'étude HPS (*Heart Protection Study*) [17].

Ainsi l'approche multidisciplinaire du patient atteint de DNID exige une collaboration étroite entre le médecin généraliste et le spécialiste diabétologue qui, de commun accord, établiront les objectifs thérapeutiques en matière de poids corporel, de pression artérielle et de paramètres biologiques. La mise en œuvre du traitement reposera sur des mesures hygiéno-diététiques et, le plus souvent, des prescriptions médicamenteuses. Les premières porteront sur les conseils alimentaires, avec le concours de diététicien(ne)s chevronné(e)s et les recommandations d'une activité physique accrue, en rapport avec les capacités du patient.

L'effort diététique reposera sur un apport calorique visant, dans la mesure du possible, à maintenir ou à atteindre un « poids idéal ». Chez les patients très obèses cet objectif sera souvent inaccessible mais le bénéfice d'une perte de poids, même modérée, s'est aujourd'hui bien admis. D'un point de vue qualitatif, les règles essentielles admises aujourd'hui comportent un apport lipidique n'excédant pas 30 % de l'apport calorique, une réduction des graisses saturées et l'utilisation préférentielle d'huiles et graisses riches en acides gras mono-insaturés, la préférence donnée aux aliments à « index glycémique » faible et la modération dans les boissons alcoolisées. L'arrêt du tabagisme, facteur d'insulinorésistance, sera préconisé. L'encouragement des activités physiques portera plus sur les activités de la vie

quotidienne, telle que la marche, que sur les activités sportives proprement dites chez ces patients souvent sédentaires depuis de longues années. Le recours aux médicaments ne sera envisagé que si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas permis d'atteindre les objectifs thérapeutiques, et ce sera souvent le cas. Chez la majorité des patients atteints de DNID, l'approche multifactorielle dont nous avons décrit les bénéfices ci-dessus exigera souvent le recours à plusieurs médicaments. Le contrôle glycémique sera recherché en utilisant, voire en associant, des médicaments oraux stimulant la sécrétion d'insuline (sulfonylurées, glinides), augmentant la sensibilité à l'insuline (metformine, thiazolidinediones) ou ralentissant la digestion des glucides (inhibiteurs des α-glucosidases) [13]. La normalisation des paramètres lipidiques sera recherchée par les statines (en cas d'hypercholestérolémie dominante) ou les fibrates (si l'hypertriglycéridémie domine). Dans ce domaine, de nombreux médicaments nouveaux agonistes des PPARγ et α sont en développement [18]. Un contrôle très rigoureux de la pression artérielle sera recherché en utilisant en priorité les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ICE) ou les antagonistes de l'angiotensine II [19]. En cas de microalbuminurie, ces médicaments ont montré leur intérêt même si la pression artérielle n'est pas accrue [20]. Si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas permis de corriger l'obésité, le recours à certains médicaments tels que la sibutramine [21] ou l'orlistat [21, 22] peut-être utile. Si l'on ajoute l'aspirine à faible dose, souvent préconisée pour ses propriétés antiagrégantes plaquettaires et un traitement substitutif de la ménopause chez bon nombre de patientes, il devient évident que le traitement efficace du DNID exige souvent le recours simultané à diverses classes médicamenteuses, ce qui pose fréquemment de sérieux problèmes de compliance [23]. A la multidisciplinarité du traitement, s'ajoute celle du suivi : cardiologique, vasculaire, dermatologique, neurologique, néphrologique, ophtalmologique...

CONCLUSIONS

Le diabète non-insulinodépendant (DNID) affecte aujourd'hui dans le monde plus de 185 millions d'individus et ce nombre est appelé à doubler d'ici l'an 2025. Une fois constitué, le DNID est associé à un risque très accru de complications micro- et macro-vasculaires. La morbidité cardio- et cérébrovasculaire associée au DNID est particulièrement élevée. La prise en charge du patient atteint de DNID est lourde tant en termes de traitement hygiéno-diététique et médicamenteux qu'en termes de surveillance multidisciplinaire. Les implications sociales de la maladie sont importantes et les coûts en termes de santé publique et de sécurité sociale considérables. Plusieurs études récentes [24-27] ont montré que le DNID pouvait être évité, ou tout au moins retardé, par une modification franche du style de vie, voire par certains médicaments [26, 27]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS/WHO) et la Fédération internationale du Diabète (FID/IDF) ont décidé de joindre leurs efforts pour sensibiliser les gouvernements et les autorités de santé publique aux problèmes posés dans le monde par le diabète dont l'épidémie qui se développe sous nos yeux est plus que préoccupante [28].

REMERCIEMENTS

L'auteur adresse ses remerciements à Madame E. Vaessen-Petit pour la mise en page et la dactylographie de ce manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Lefebvre P.J. — Clinical forms of diabetes mellitus. *In* : The Pathology of the Endocrine Pancreas in Diabetes. P.J. Lefèbvre, D. Pipeleers, Eds. Springer Verlag, Heidelberg, 1988, pp 1-16.

[2] Sinha R., Fisch G., Teague B., et *al*. — Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N. Engl. J. Med.*, 2002, *346*, 802-810.

[3] Scheen A.J., Lefebvre P.J. — Le diabète non insulinodépendant : de la physiopathologie au traitement. *Bulletin et Mémoires de l'Académie royale de Médecine de Belgique*, 1996, *151*, 395-405.

[4] Scheen A.J., Lefebvre P.J. — Insulin resistance vs insulin deficiency : which comes first ? The old question revisited. *In* : U. Di Mario, F. Leonetti, G. Pugliese, P. Sbraccia, A. Signore (Eds) " *Diabetes in the New Millennium* ", Wiley, 2000, Chap. 10, pp 101-113.

[5] World Health Organization — The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. *WHO publications*, Geneva 2002.

[6] Barker D.J.P. (Ed) — Type 2 diabetes : the thrifty phenotype. *Brit. Med. Bull.*, 2001, *60*, 1-204.

[7] Kahn C.R. — Signalisation de l'insuline et mécanismes moléculaires de l'insulinorésistance. *Journées de Diabétologie*, 1999, Flammarion Médecine-Sciences, pp 125-141.

[8] Lefebvre P. — Diabetes prevention and strategic action. *IDF Diabetes Atlas*, 2003, IDF Brussels pp. 301-304.

[9] Zimmet P., Lefebvre P. — The global NIDDM epidemic. Treating the disease and ignoring the symptom. *Diabetologia*, 1996, *39*, 1247-1248. Traduction française : Le diabète non insulino-dépendant : Une pandémie. Traiter la maladie et ignorer le symptôme. *Diabetes & Metabolism (Paris)*, 1997, *23*, 448-453.

[10] Hancu N. (Ed) — Cardiovascular risk in Type 2 diabetes mellitus. Assessment and control. Berlin : Springer, 2002, 286 p.

[11] American Diabetes Association. — Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care,* 2003, *26* (Suppl 1), S33-S50.

[12] Agence Francaise De Securite Sanitaire Des Produits De Sante. — Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Recommandations : texte long, argumentaire. *Diab Metab,* 1999,*25* (suppl 6), pp 1-80.

[13] Scheen A.J., Lefebvre P.J. — Treatment of Diabetes Mellitus. *In* : Sirtori C. (ed) " *Clinical Pharmacology* " London : Mc Graw Hill, 2000, pp 685-698.

[14] Gaede P., Vedel P., Larsen N. et *al*. — Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2003, *348*, 383-393.

[15] Uk Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. — Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet*, 1998, *352*, 837-853. [Erratum *Lancet* 1999,*354*, 602].

[16] Uk Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. — Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ*, 1998, *317*, 703-713. [Erratum, *BMJ* 1999, *318*, 29].

[17] Heart Protection Study Collaborative Group. — MCR/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, *360*, 7-22.

[18] Khamaisi M., Symmer L., Raz I. — Thiazolidinediones in cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *In* Hancu, N. (Ed) *Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus.* Berlin : Springer, 2003, 193-203.

[19] Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lishner M. — Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus : a 7-year follow-up study. *Arch. Intern. Med.*, 1996, *156*, 286-289.

[20] Gaede P., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O. — Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : the Steno type 2 randomised study. *Lancet*, 1999, *353*, 617-622.

[21] Scheen A.J., Ernest Ph. — New antiobesity agents in type 2 diabetes : Overview of clinical trials with sibutramine and orlistat. *Diabetes Metab (Paris)*, 2002, *28*, 437-445.

[22] Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B., Kelley D., McGill J. et *al* — Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomised double-blind study. *Diab Care*, 1998, *21*, 1288-1294.

[23] Dailey G., Kim M.S., Lian J.F. — Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens : Evaluation of a Medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics*, 2001, *23*, 1311-1320.

[24] Pan X.-R., Li G.-W., Wang J.-X. et *al*. — Effect of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance : the Da Quing IGT and Diabetes Study. *Diab. Care*, 1997, *20*, 537-544.

[25] Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J.G. et *al*. — Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.*, 2001, *344*, 1343-1350.

[26] Diabetes Prevention Programme Research Group. — Reduction in the incidence of Type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 2002, *346*, 393-403.

[27] Chiasson J.-L., Josse R.G., Gomis R. et *al*. for the Stop-Niddm Trial Research Group. — Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, *359*, 2072-2077.

[28] International Diabetes Federation. — Global Strategic Plan to Raise Awareness of Diabetes. Brussels : 2003, IDF (20 pages).

DISCUSSION

M. Jacques-Louis BINET

Quel est le mécanisme du diabète gestationnel ? Est-il d'ordre immunologique ?

La grossesse sur le plan métabolique se présente comme un état de stress prolongé, avec, en particulier, durant la seconde moitié de celle-ci, sécrétion d' hormones placentaires antagonistes de l'insuline. Ceci peut favoriser la survenue d'un diabète. Il s'agit parfois

d'un diabète qui se maintiendra après la grossesse. Lorsque le diabète disparaît après la délivrance, on parle de « diabète gestationnel ». Les femmes doivent être suivies après un tel diabète gestationnel car, de manière non exceptionelle, un diabète de Type 1 ou de Type 2 apparaît ultérieurement. La grossesse a joué ici le rôle de « révélateur » d'une prédisposition au diabète sous-jacent.

M. Pierre DELAVEAU

Comment explique-t-on que des excès alimentaires maintenus longtemps entrainent l' apparition du diabète de Type 2 ?

Ce n' est pas l' alimentation elle-même qui déclenche le diabète mais sa conséquence en termes de surpoids et d'obésité. Le diabète de Type 2 résulte d'une prédisposition génétique à laquelle s'ajoutent des facteurs environnementaux dont un excès de calories alimentaires et une diminution des dépenses énergétiques liée à une sédentarité croissante. Il est important d'associer les médecins des écoles et les enseignants dans la lutte contre ces habitudes néfastes et réduire ainsi l'incidence de l'obésité et, par voie de conséquence, celle du diabète.

M. Claude DREUX

Comment expliquer l'inefficacité du dépistage du diabète de Type 2 alors qu' une seule mesure de la glycémie suffit ? Que faudrait-il faire ? Vu le caractère multifactoriel des facteurs de risque, ne faudrait-il pas associer au dosage de la glycémie,celui du cholestérol total, du LDL- et HDL-cholestérol, des triglycérides et mesurer la pression artérielle ?

L'inefficacité relative du dépistage du diabète résulte du fait que la maladie est longtemps silencieuse. Dans les dépistages systématiques de population, on découvre habituellement un diabète méconnu pour chaque cas de diabète connu. En pratique, les sujets à risque feront l'objet d'un dépistage ciblé : hommes et femmes de plus de 50 ans surtout s' il y a des antécédents familiaux de diabète, sujets obèses quelque soit l'âge, femmes ayant donné naissance à de gros enfants. Le dosage de la glycémie est peu onéreux et sera demandé à l'occasion de tout événement médical ou chirurgical où une prise de sang est demandée. Bien entendu, chez tout individu à risque, le bilan plus approfondi, mais aussi plus onéreux, que vous signalez sera demandé. Un tel bilan s'impose chez tous les patients reconnus diabétiques. Enfin, la mesure de la pression artérielle fera partie de tout examen médical et son résultat intégré à tout ce qui précède.

M. Roger NORDMANN

Deux questions à propos du diabète gestationnel. Sa fréquence est-elle restée stable ou a-t-elle augmenté en même temps que celle du diabète de Type 2 ? Les femmes ayant présenté un diabète gestationnel ne méritent-elles pas un surveillance particulière pour dépister l'apparition éventuelle d'un diabète de Type 1 ou de Type 2 ?

Je ne connais pas de statistiques récentes sur l'incidence du diabète gestationnel. On doit logiquement s'attendre à une augmentation de sa fréquence parallèle à celle de l'obésité particulièrement chez les femmes en âge de procréer. Quant à la surveillance ultérieure de ces femmes, elles s'impose car le risque pour elle de développer un diabète de Type 1 ou 2 est incontestablement accru.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, n° 7, 13176-1326, séance du 14 octobre 2003

Le diabète non-insulinodépendant : une affection en expansion Ophtalmopathie diabétique : Actualités de la rétinopathie diabétique

Non-insulin-dependent diabetes : an expanding disease. Diabetic retinopathy : today

Dominique CHAUVAUD*

RÉSUMÉ

La rétinopathie diabétique est la cinquième cause de cécité dans les pays industrialisés. Les ophtalmologistes dont le nombre diminue sont confrontés à une augmentation du nombre de cas. Des enquêtes ont fait prendre conscience du défaut de dépistage, et de l'inadéquation entre les pratiques médicales et les recommandations cliniques. Une méthode non invasive de dépistage à grande échelle est en cours de réalisation. Le traitement des complications de la rétinopathie diabétique bénéficie de réels progrès grâce à l'élaboration de la chirurgie vitréorétinienne. Celle-ci connaît une nouvelle indication, l'œdème maculaire, grâce à l'émergence d'une imagerie récente par laser, l'O.C.T. (Optical Coherence Tomography). Les résultats de cette chirurgie sont remarquables alors que l'œdème maculaire est la première cause de mal-voyance dans la rétinopathie diabétique.

MOTS-CLÉS : RETINOPATHIE DIABETIQUE, DEGENERESCENCE MACULA, TECHNIQUES DIAGNOSTIC OPHTALMOLOGIE ; TOMOGRAPHIE ; ELECTRORETINOGRAPHIE ; VITRECTOMIE ; LASER.

SUMMARY

Diabetic retinopathy (DR) is the 5th cause of blindness in the population of less than 50 years old in indrustrialized countries. Sample survey showed a lack of detection of DR and a discrepancy between the medical practices and the guidelines during the follow-up. Moreover the number of ophthalmologists is decreasing and the number of diabetics increasing. Faced with this public health problem, an organization for detecting the DR is in progress : non mydriatic digital camera are used by non medical technicians connected with reading centres. Diabetic macular edema (DME) is the most common cause of visual

* Service d'Ophtalmologie, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04.

Tirés à part : Professeur Dominique CHAUVAUD, adresse ci-dessus.
Article reçu le 8 avril 2003 accepté le 19 mai 2003.

impairment. Recently, optical coherence tomography (OCT), a new imaging tool has showed the role of vitreous tractions in some DME. OCT provides clear diagnostic elements for vitrectomy indications. Very recently, vitrectomy proved to be favorable in DME with vitreous tractions.

Key-words : Diabetic retinopathy ; Macular degeneration ; Diagnostic techniques, Ophtalmological ; Tomography ; Electroretinography ; Vitrectomy ; Laser.

INTRODUCTION

La rétinopathie diabétique (R.D.) est la première cause de cécité chez les patients de moins de 50 ans dans les pays industrialisés. On estime que, après 15 ans de diabète, 2 % d'entre eux seront aveugles et 10 % mal-voyants [1]. Les études de la WESDR menées par Klein [2, 3] montrent que l'incidence de la rétinopathie diabétique est à 10 ans de 76 % pour le type 1 et 53 % pour le type 2. La rétinopathie diabétique se présente sous deux formes, la forme oedèmateuse et la forme ischémique. La lésion initiale de la rétinopathie diabétique est une rupture de la barrière hémato-oculaire. Au début, cette rupture est directement corrélée à l'hyperglycémie et est réversible. La forme clinique de la rétinopathie diabétique va dépendre ensuite du devenir des capillaires rétiniens.

La rétinopathie de type oedèmateux

Tantôt, le capillaire rétinien se dilate avec une diminution des péricytes qui l'entourent et des dilatations micro-anévrysmales de sa paroi. Cette diminution des péricytes et cette dilatation vont aggraver la rupture de la barrière hémato-oculaire. Cette rupture induit un œdème interstitiel chronique du tissu rétinien. Lorsqu'elle devient majeure, des lipides passent au travers de la paroi des capillaires et s'accumulent dans le tissu rétinien sous forme d'exsudats. Par ailleurs, au sein de la macula, l'œdème chronique rétinien détermine un œdème maculaire. Cet œdème maculaire engendre une baisse majeure de l'acuité visuelle. L'œdème maculaire chronique est la cause la plus fréquente du handicap visuel des diabétiques.

La rétinopathie de type ischémique

Ailleurs, le capillaire rétinien peut être l'objet d'une autre évolution. Il s'agit alors d'une occlusion capillaire avec en conséquence une hypoxie chronique de la rétine. L'hypoxie chronique de la rétine engendre la formation de néovaisseaux qui vont proliférer à la surface de la rétine. La paroi de ces néovaisseaux est anormalement perméable. Ces néovaisseaux vont être la source d'hémorragies à répétition dans le vitré. Les hémorragies vont modifier le corps vitré qui va se détacher de la rétine et permettre un développement des néovaisseaux en avant du plan rétinien. Ces néovaissaux induisent des tractions sur la rétine, responsables du décollement de la

rétine. Les hémorragies du vitré et le décollement de la rétine sont les complications de la rétinopathie diabétique proliférante, elle-même conséquence d'une hypoxie chronique de la rétine. Les hémorragies répétées du vitré et le décollement de la rétine sont des complications qui, non traitées, conduisent à la cécité.

Les diabétiques peuvent présenter une forme pure de rétinopathie, soit oedèmateuse, soit ischémique. Mais, bien souvent, les deux coexistent dans un même fond d'œil, certaines zones étant ischémiques, d'autres oedèmateuses. Le type de la rétinopathie n'est pas corrélé au type de diabète, type 1 ou type 2. Cependant, les études de Klein estiment que, après 10 ans, la rétinopathie ischémique est plus fréquente pour le type 1 (30 %) que pour le type 2 (2 %) [2, 3]. En revanche, l'œdème maculaire est aussi fréquent dans les types 2 que pour les types 1.

Au cours de ces dernières années, les mécanismes de la rétinopathie diabétique ont été mieux compris. La première étape fut la découverte d'une cytokine : le Vascular Endothelial Growth Factor (V.E.G.F.), produite par les cellules endothéliales. Cette cytokine a plusieurs effets car elle existe sous plusieurs isoformes exprimées dans le tissu rétinien. Cette cytokine est à l'origine de la rupture de la barrière hémato-oculaire. Mais elle est également un puissant facteur mitogène pour les cellules endothéliales, ce qui explique la formation de néovaisseaux. D'autre part, les cellules du tissu rétinien, en particulier les cellules gliales ont un milieu modifié par la rupture de la barrière hémato-oculaire. Ces modifications vont induire la production par les cellules rétiniennes de cytokines qui vont participer également à la constitution de la rétinopathie diabétique. Ainsi, la rétinopathie diabétique est le résultat de l'action en cascade de cytokines [4]. Cependant, les mécanismes précis de la constitution de la rétinopathie diabétique ne sont pas encore parfaitement élucidés ; en particulier, pour quelle raison la rétinopathie évolue vers une forme oedèmateuse ou vers une forme ischémique.

Les facteurs de risque de progression de la rétinopathie diabétique sont parfaitement connus. Il s'agit de la durée du diabète, de l'équilibre glycémique et de celui de la pression artérielle. Klein a calculé [5] qu'une réduction de l'hémoglobine glyquée, entre l'examen initial et la quatrième année de suivi, réduisait de 33 % l'incidence de la rétinopathie diabétique à 10 ans. L'UKPDS [6] a montré que le simple équilibre de la pression artérielle réduisait le taux de la baisse visuelle à 9 ans de 47 %, essentiellement en diminuant l'incidence de l'œdème maculaire. Pour quelle raison les diabétiques paient-ils un si lourd tribut fonctionnel à leur affection alors que la pharmacologie permet de contrôler ou d'améliorer notablement les déterminants biologiques de la progression de la rétinopathie diabétique ?

PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE

Maurice Gueniot vous a exposé l'écart existant entre les pratiques médicales et les recommandations cliniques. Les ophtalmologistes connaissent l'insuffisance de dépistage de la rétinopathie diabétique : la C.N.A.M. estime qu'un examen du fond

d'œil a été pratiqué chez 39 % des patients en 1998 et 41,5 % en 2000. Maurice GUENIOT a également exposé l'augmentation considérable du nombre de diabétiques au cours de ces dernières années. Récemment, Henri HAMARD a montré la diminution importante du nombre des ophtalmologistes en France. D'ores-et-déjà, il existe une réelle inadéquation entre le nombre d'ophtalmologistes et celui des diabétiques.

VERS UN MEILLEUR DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE

Il apparaît désormais que les ophtalmologistes ne pourront plus assurer le dépistage de la rétinopathie diabétique. C'est la raison pour laquelle ont été mis au point des rétinographes récemment commercialisés, permettant de photographier l'ensemble du fond d'œil en 5 clichés, sans contact avec l'œil du patient, sans qu'il soit nécessaire de dilater la pupille. La prise de vue ne nécessite donc pas un ophtalmologiste mais peut être parfaitement réalisée par un auxillaire médical. Avec ce système, les images numérisées seront adressées à un centre de lecture. S'il existe un signe de rétinopathie diabétique, les malades seront convoqués. La mise en place de ce système suppose résolues plusieurs questions : l'emplacement des appareils, le recrutement du personnel des centres de lecture, l'aide à la lecture par l'informatique (comptage des micro-anévrysmes, etc).

Récemment, l'ALFEDIAM, Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques, a émis les recommandations suivantes : toute découverte d'un diabète doit s'accompagner d'un examen ophtalmologique avec pratique du fond d'œil, suivi d'un fond d'œil tous les ans même si aucune anomalie n'a été dépistée. L'angiographie en fluorescence n'est donc pas systématique. Elle sera réalisée dès les premiers signes biomicroscopiques de la rétinopathie diabétique et sa fréquence ultérieure sera fonction de chaque cas.

LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES PRÉSENTS ET A VENIR DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

Le meilleur traitement de la rétinopathie diabétique est sa prévention. Il n'est plus à démontrer que le contrôle rigoureux de la glycémie et de la pression artérielle sont des traitements préventifs efficaces.

Action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur la rétinopathie diabétique

L'étude multicentrique Euclid, l'Euclid Study a démontré qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le Lisinopril a un effet intrinsèque de ralentissement de l'évolution de la rétinopathie diabétique à 2 ans pour le type 1. Ces premiers résultats doivent être confirmés par une étude disposant d'un plus grand recul.

Les effets des anti-agrégants plaquettaires sur la rétinopathie diabétique

Il a été démontré sur un suivi de 8 ans[8] que la prise quotidienne d'Aspirine n'avait aucun effet sur la progression de la rétinopathie.

Les drogues du futur

La conception de la rétinopathie diabétique comme étant le résultat d'une cascade de cytokines a orienté au cours de ces années récentes la recherche vers des protéines susceptibles de bloquer l'action de celles-ci. Ainsi, des travaux ont été effectués pour bloquer la voie de la cyclooxygénase [4] ou de la protéine kinase. Les études expérimentales les plus importantes ont concerné les méthodes permettant d'inhiber sélectivement la production de V.E.G.F. [9, 10, 11]. Les premiers résultats expérimentaux sont intéressants. Les résultats cliniques restent extrêmement confidentiels en raison de l'enjeu économique considérable. D'autre part, une question se pose : ces facteurs angiogéniques interviennent également dans le maintien de la vascularisation normale de la rétine. Leur suppression pourrait déterminer une altération des vaisseaux normaux rétiniens, entraînant une ischémie secondaire susceptible d'aggraver la rétinopathie ischémique : telle est la question que l'on doit se poser.

Une autre voie semble prometteuse, celle de la stomatostatine

L'hypophysiolyse proposée par le passé avait un effet certain sur l'évolution de la rétinopathie diabétique mais est inapplicable en raison des effets secondaires. La rétine comporte des récepteurs de la somatostatine. Ceux-ci sont altérés dans la rétinopathie diabétique. L'apport de somatostatine lente pourrait inhiber la néovascularisation. Des études sont actuellement en cours.

Ainsi, la recherche est-elle très active concernant les drogues anti-angiogéniques pouvant être appliquées pour la rétinopathie diabétique ; mais reconnaissons que, pour l'instant, aucune protéine candidate ne connaît d'application pratique.

LE TRAITEMENT OPHTALMOLOGIQUE DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

Les traitements validés

Les traitements validés sont la photocoagulation au laser et la chirurgie vitréenne pour la rétinopathie proliférante.

La photocoagulation au laser

De grandes études multicentriques américaines, la Diabetic Retinopathy Study

(DRS), de 1972 à 1979 puis l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), de 1980 à 1988, ont publié de nombreux rapports permettant de classifier la rétinopathie diabétique et d'établir les indications de la photocoagulation au laser. Le laser est indiqué pour la rétinopathie diabétique proliférante et l'œdème maculaire. La DRS avait établi que la photocoagulation panrétinienne réduisait de 50 % le risque de baisse visuelle sévère pour les yeux présentant une rétinopathie diabétique grave (12) et l'ETDRS a démontré que la photocoagulation pour l'œdème maculaire permettait de ralentir la baisse visuelle sans pour autant améliorer la vision [13].

La chirurgie

Elle s'adresse aux complications de la rétinopathie proliférante : les hémorragies du vitré, la fibrose évolutive et rétractile, le décollement de rétine. Il a été démontré que la vitrectomie avec ablation des membranes proliférantes était efficace, c'est-à-dire prévenait la cécité et surtout que ses résultats étaient conservés à long terme [14]. D'autre part, il a été montré que les diabétiques de type 1 devaient bénéficier, en cas d'hémorragie du vitré, d'une vitrectomie précoce [15] en raison de la gravité évolutive de la rétinopathie. A l'inverse, pour le type 2, la vitrectomie peut être différée, laissant le temps à une surveillance ; dans l'attente qu'une résorption de cette hémorragie permette un traitement par le laser, évitant ainsi la chirurgie.

Actualités du traitement ophtalmologique de la rétinopathie diabétique

La rétinopathie proliférante

Les indications de la photocoagulation pour la rétinopathie proliférante n'ont pas fondamentablement changé mais se sont simplifiées : globalement, il y a moins de traitements localisés mais, soit une surveillance, soit une photocoagulation panrétinienne. Le traitement chirurgical, s'il ne s'est pas modifié dans ses principes, a connu un progrès considérable grâce à l'amélioration progressive des techniques de la microchirurgie vitréorétinienne et, plus récemment, à l'apparition de nouveaux outils. La chirurgie devenant ainsi plus sûre, les indications ont pu être portées plus précocément, limitant ainsi notablement le nombre des complications.

L'œdème maculaire

Le traitement conventionnel par laser permet de stabiliser la vision en cas d'œdème maculaire sans toutefois l'améliorer. Récemment, une nouvelle imagerie est apparue : l'O.C.T. (Optical Coherence Tomography).

L'O.C.T.

Il s'agit d'un procédé d'imagerie non invasive fournissant une coupe transversale de la rétine grâce à un fin rayon laser. Celui-ci pénétrant par la pupille est réfléchi au

niveau des différentes couches de la rétine. A chaque rayon réfléchi est attribuée une couleur conventionnelle. L'image obtenue est celle des différentes couches de la rétine de couleurs différentes, donnant une impression de coupe pseudo-histologique de la rétine. Ce procédé permet en outre de quantifier l'épaisseur rétinienne et donc de mesurer l'œdème maculaire. L'O.C.T. permet également d'étudier l'interface vitréorétinienne. Il a été ainsi démontré ce que la clinique avait déjà fait suspecter : certains œdèmes maculaires sont associés à des tractions du vitré et un processus mécanique intervient dans la genèse de ces œdèmes. Ainsi a été ouverte la voie à un traitement chirurgical de l'œdème du diabétique [16].

LE TRAITEMENT DE L'OEDÈME MACULAIRE PAR LA VITRECTOMIE

Les résultats de la chirurgie, dans les cas où il existe un facteur mécanique associé à l'œdème maculaire sont très favorables : résolution de l'œdème dans 85 à 100 % des cas, avec une amélioration de l'acuité de 50 à 100 % des cas [17, 18].

LE TRAITEMENT PAR LES CORTICOÏDES RETARD DE L'OEDÈME MACULAIRE

Des cytokines pro-inflammatoires sont produites au cours de la rétinopathie diabétique et singulièrement en cas d'œdème maculaire. D'autre part, l'œdème maculaire n'est pas toujours associé à un facteur mécanique. Les injections intravitréennes de cortisone sous forme retard sont donc une approche thérapeutique logique pour les œdèmes ne connaissant pas de facteur mécanique. En effet, les premières études montrent que celles-ci permettent une diminution notable de l'œdème, avec une amélioration notable de l'acuité. Cependant, les études en cours montrent également qu'il existe très fréquemment (80 %) une rechute à 6 mois. Dans ce cas, une deuxième injection semble moins efficace. Des études ultérieures préciseront les indications et la place de ce nouveau traitement.

En conclusion, la rétinopathie diabétique devrait bénéficier dans un avenir proche d'un meilleur dépistage et d'un traitement précoce qui éviterait les complications. Parmi celles-ci, l'œdème maculaire, cause première en fréquence du handicap visuel, connaît un progrès thérapeutique certain par la chirurgie, dont les indications sont maintenant reconnues grâce à la nouvelle imagerie par O.C.T.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Moss S.E., Klein R., Klein B.E. — The 14 years incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 1998, *105*, 998-1003.

[2] Moss S.E., Klein R., Klein B.E. — The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 1988, *95*, 1340-1348.

[3] Moss S.E., Klein R., Klein B.E. — Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 1994, *101*, 1061-1070.

[4] Hideham Funatsu, Hidetoshi Yamashita, Erika Shimiza et coll. — Relationship between vascular endothelial-growth factor and interleukine-6 in diabetic retinopathy. *Retina*, 2001, *21*, 469-477.

[5] Klein R., Klein B.E., Moss S.E. — The visconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Ten years incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol*, 1994, *112*, 1217-1228.

[6] UK Prospective Diabetic Study (UKPDS) group : Tight blood pressure control a risk of macro vascular and micro vascular complications in type 2 diabetes. *Br. Med. J.*, 1998, *317*, 703-718.

[7] Agardh E., Agardh C.D., Hanson-Lundblad — The five-years incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabet. M.*, 1993, *10*, 555-559.

[8] ETDRS research group : effect of aspirin treatment on diabetic retinopathy. Report number 9. *Ophthalmology*, 1991, *98*, 766-785.

[9] Kyoichi Takahashi, Yoshitsugu Saishin, Yumiko Saishin et coll. — Topical Nepafenac inhibits ocular neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sc.*, 2003, *44*, 409-415.

[10] Aiello L.P., Pierce E.A., Foley E.D. et coll. — Suppression of retinal neovascularization *in vivo* by inhibition of vascular entothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF receptor chimeric proteins. *Proc. Nat. Acad. Sc. USA*, 1995, *92*, 10457-10461.

[11] Ishida S., Usui T., Yamashiro K., Kaji Y., Ahmed E., Carrasquillo K.G., Amano S., Hida T., Oguchi Y., and Adamis A.P. — $VEGF_{164}$ is proinflammatory in the diabetic retina. *IOVS*, 2003, *44*/*5*, 2155-2162.

[12] Diabetic Retinopathy Study Group (DRS). Report nº 6 : design, methods, ans baseline results. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sc.*, 1981, *21*, 149-209.

[13] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group : treatment, technics and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Report nº 2. *Ophthalmology*, 1987, *94*, 761-774.

[14] Blankenship G.W., Maghemer R. — Long-term diabetic vitrectomy results : report of 10 years follow-up. *Ophthalmology*, 1985, *92*, 503-506.

[15] The diabetic retinopathy vitrectomy study research group : early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy : four-year results of a randomized trial. Report 5. *Arch. Ophthalmol*, 1990, *108*, 958-964.

[16] Gallemore R.P., Jumper J.M., Mc Guen B.W. and all. — Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. *Retina*, 2000, *20*, 115-120.

[17] Pendergast SD, Hassan TS, Williams G.A. and all. — Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am. J. Ophthalmol.*, 2000, *130*, 178-186.

[18] Gandorfer A., Messmer M., Ulbig M.W., Kampik A. — Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and inner limiting membrane. *Retina*, 2000, *20*, 126-133.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, n° 7, 13176-1326, séance du 14 octobre 2003

DISCUSSION

M. Louis AUQUIER

L'œdème maculaire que vous avez décrit et les mécanismes qui l'expliquent, à savoir l'intervention de V.E.G.F. et de diverses cytokines sont ceux qu'on observe dans l'inflammation des synoviales articulaires de même que le résultat prolongé pendant plusieurs mois de corticoïdes locaux. Mais le processus rechute. Envisagez-vous de poursuivre cette thérapeutique anti-inflammatoire dans le milieu oculaire et avec quels produits ?

Le VEGF est effectivement en cause pour l'œdème maculaire de la rétinopathie diabétique. Ses voies d'action sont dépendantes de cytokines dont certaines sont connues comme étant des cytokines « pro-inflammatoires ». A la suite de notre expérience d'injection intra-oculaire de corticoïdes, nous gardons le concept du traitement « *in situ* » de la rétinopathie diabétique par une drogue anti-inflammatoire. Pour l'instant, nous n'en disposons pas. Des molécules candidates sont actuellement étudiées par plusieurs firmes.

M. André VACHERON

M^me^ Dominique CHAUVAUD *a indiqué l'absence d'efficacité de l'aspirine dans la rétinopathie diabétique. En raison des hémorragies locales fréquentes dans cette pathologie rétinienne, l'aspirine peut-elle être délivrée quand elle est prescrite au long cours pour une maladie artérielle ?*

La rétinopathie diabétique ne constitue pas une contre-indication au traitement par l'aspirine. L'aspirine peut tout au plus majorer l'importance du saignement. Ce qui est préoccupant dans la rétinopathie diabétique, ce n'est pas l'hémorragie en soi, mais la cause de l'hémorragie, c'est-à-dire les néovaisseaux rétiniens.

M. Jean PAOLAGGI

Y a-t-il des lésions spécifiques de la rétinopathie diabétique ?

Cliniquement, il n'y a aucune lésion spécifique de la rétinopathie diabétique, sans doute parce que l'expression des capillaires agressés est limitée. Sur le plan histologique et ultrastructurel, il en est de même : rien n'est spécifique de la rétinopathie diabétique. Il est possible que la spécificité soit d'ordre moléculaire : c'est-à-dire la cascade des cytokines en réponse au signal que constitue l'hyperglycémie.

M. Yves POULIQUEN

Y a-t-il un embryon de réseau de dépistage en France ? Y en a-t-il dans les pays européens ?

Le dépistage de la rétinopathie diabétique à partir de photographies prises avec ces nouveaux rétinographes existe, en particulier dans les pays scandinaves. En France, un premier réseau à été établi dans le nord de Paris. Ce réseau fonctionne de façon satisfaisante.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1327-1333, séance du 14 octobre 2003

CONCLUSIONS

Claude JAFFIOL*

Nous ne reprendrons pas les exposés précédents qui ont remarquablement présenté certains aspects de l'actualité et de l'avenir de la maladie diabétique. Nous nous limiterons au rappel de progrès récents dans le traitement du diabète sucré insulino-dépendant et tenterons de dégager les bases d'une politique visant à prévenir et mieux traiter le diabète sucré non insulino-dépendant dont la prévalence et l'incidence croissante affectent gravement la santé dans de nombreux pays.

DIABÈTE INSULINO-DÉPENDANT (DID)

Forme la moins fréquente affectant le plus souvent des sujets jeunes, il induit des contraintes thérapeutiques sévères avec une incidence importante sur la qualité de vie.

Sa prévention est pour l'instant illusoire : les essais diététiques, pharmacologiques et d'immuno-modulations n'ont pas donné les résultats espérés.

Le traitement actuel repose sur l'insulinothérapie en injections pluri-quotidiennes par voie sous cutanée qui ne permet pas, par son principe même, d'obtenir un équilibre métabolique physiologique.

Le traitement d'avenir réside dans la fermeture de la boucle glycémique par les techniques exposées par J. Bringer et J. Oberholzer.

Des progrès récents ont contribué à améliorer sensiblement l'équilibre métabolique et la qualité de vie des diabétiques insulino-dépendants. Nous les rappelons ci-après.

Nouveaux analogues de l'insuline

Tout récemment disponibles, ils apportent des avantages validés par des études cliniques documentées.

— L'un, d'absorption très rapide, entraîne un pic insulinique plasmatique précoce, capable de réduire l'onde hyperglycémique prandiale en limitant les hypoglycémies secondaires.

— L'autre lent, d'absorption régulière et prolongée, induit une insulinémie stable pendant 24h réduisant la fréquence des hypoglycémies nocturnes.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

Techniques d'injection

— Les systèmes auto-injecteurs pré-remplis avec une ou plusieurs insulines mélangées en proportions variables apportent un confort accru et une meilleure adaptation aux besoins individuels.

— Les pompes portables largement diffusées utilisent la voie sous cutanée. Elles suppriment l'obligation des piqûres pluriquotidiennes. Les récents modèles miniaturisés, programmables permettent d'ajuster les bolus et de perfuser l'insuline entre les repas avec des paliers adaptés aux besoins de chaque patient. Les pompes peuvent être utilisées en permanence ou de manière transitoire dans certaines situations où un contrôle métabolique le plus performant possible s'avère nécessaire (grossesse, chirurgie, infections, etc). La prise en charge des pompes par l'assurance maladie depuis le 10 novembre 2000 a permis une plus large diffusion de la technique : le nombre de patients traités est passé de 1 000 en novembre 2000 à plus de 7000. Les incidences économiques de cette expansion [1] sont non seulement dépendantes du prix des appareils mais aussi du matériel consommable. Ce surcoût doit être mis en balance avec le bénéfice attendu de la réduction des complications du diabète liée à l'amélioration de l'équilibre glycémique. L'usage des pompes doit être réservé à des équipes rodées à cette technique, posant les bonnes indications et capables d'assurer l'éducation et le contrôle des patients, pour répondre à toute heure à leurs questions et pallier aux incidents rares mais inévitables. Il est souhaitable que les diabétologues libéraux soient formés à cette technique, en collaboration avec les équipes hospitalières, pour la sécuriser dans le cas d'un usage élargi à domicile.

Autres voies d'administration de l'insuline [2]

L'insuline inhalée par aérosols doseurs fait l'objet d'études cliniques avancées qui confirment la bonne tolérance et l'efficacité de la méthode avec un excellent degré de satisfaction des patients. Des tentatives recourant à la voie digestive sont préliminaires.

Auto-contrôle glycémique

Une nouvelle technique utilise une ponction sanguine au niveau des avants-bras épargnant les doigts avec une bonne concordance avec les glycémies capillaires digitales. Les lecteurs de glycémie donnent des réponses de plus en plus rapides avec un stockage des résultats permettant un meilleur suivi métabolique. De nouvelles méthodes utilisant des capteurs implantés permettent d'établir en continu le profil glycémique. Leur principe repose sur diverses techniques telle la micro-dialyse, mais un certain nombre de difficultées subsistent : décalage de la mesure, tolérance locale du cathéter. Ces appareils permettent d'adapter le rythme des injections d'insuline aux fluctuations glycémiques à partir d'enregistrements durant plusieurs heures. Le

développement de systèmes de mesure de la glycémie par des techniques non vulnérantes reste encore à ses prémices. Nul doute qu'ils apporteraient un réel progrès pour le confort des patients, au dépistage précoce des hypoglycémies et à l'adaptation individuelle des schémas thérapeutiques.

Éducation

Sa place reste fondamentale chez le diabétique insulino-dépendant. Son but est d'autonomiser les diabétiques pour les rendre capables de gérer leur maladie. En attendant le développement encore lointain de systèmes à boucle fermée, le diabétique doit adapter l'insulinothérapie aux apports alimentaires, aux dépenses physiques et aux changements horaires imposés par les contraintes familiales, professionnelles ou occasionnelles (voyages). L'apprentissage de cette insulinothérapie fonctionnelle nécessite des équipes hospitalières bien rodées où chaque acteur s'implique dans la vie quotidienne du diabétique afin de lui assurer une autonomie. Leur organisation fait appel à de multiples compétences (infirmières, diététiciennes, psychologues, etc) qui ont un coût pour l'assurance maladie, coût qui mérite d'être mis en balance avec le bénéfice attendu de la prévention des complications dégénératives.

DIABÈTE NON INSULINO-DÉPENDANT (DNID)

De loin la forme la plus répandue, elle connaît une incidence croissante et génère la majorité des dépenses de santé liées à la maladie diabétique.

La prévention du DNID est possible.

Deux actions sont complémentaires :

— la première à visée individuelle cible les sujets à risque potentiel de diabète. Leur dépistage s'adresse aux personnes de plus de 45 ans et, avant 45 ans, aux individus avec antécédents familiaux de diabète, en surpoids, se plaignant d'hypoglycémies fonctionnelles, aux femmes ayant présenté un diabète gestationnel, des avortements spontanés à répétition ou ayant donné naissance à un enfant de plus de 4kg, aux patients hypertendus ou dyslipidémiques. De multiples acteurs sont concernés : en priorité, les médecins généralistes, diabétologues ou certains spécialistes, les médecins scolaires, les médecins du travail, les infirmières, sages-femmes, voire les assistantes sociales. Les Centres de santé de l'Assurance Maladie et de divers organismes sociaux (mutuelles) doivent s'impliquer car ils peuvent jouer un rôle moteur dans cette action préventive. La confirmation du risque de diabète est apportée par le dosage de la glycémie à jeun lorsqu'elle est comprise entre 1, 10 et 1,26 g/l ou 2h après injection de 75gr de glucose lorsqu'elle s'élève au-delà de 1,40 g/l jusqu'à 1,99 gr.

Une série de mesures s'impose chez ces patients à risque de diabète. La modification des habitudes alimentaires est une priorité, assortie d'un encouragement à pratiquer régulièrement un exercice physique. Des travaux récents [3] ont montré que de telles mesures étaient plus efficaces que la prescription de metformine pour la prévention d'un diabète sucré avéré. Un contact personnel et répété entre le médecin et le patient est indispensable ; l'adhésion de certains sujets est difficile à obtenir du fait qu'ils sont peu conscients du risque réel de devenir diabétiques et vivent mal un changement de leur mode de vie. Cela est particulièrement vrai pour les sujets de plus de 50 ans. Les conditions économiques sont aussi un obstacle dans les milieux défavorisés.

— La deuxième action de nature collective, cherche à agir sur l'ensemble de la population pour modifier son mode de vie et corriger les principales erreurs alimentaires et le manque d'exercice physique. Il s'agit là d'une action d'envergure où le rôle éducatif des médecins est limité, la place essentielle revenant à d'autres structures. L'école peut jouer un rôle essentiel en raison de la réceptivité des enfants et de leur capacité de transmettre des messages nouveaux et bien acceptés au sein de leur famille. La nutrition doit faire partie des programmes scolaires et le sport doit être privilégié. Les gestionnaires de l'alimentation collective doivent être mieux formés et impliqués dans la réduction des sucres raffinés, des boissons sucrées hypercaloriques ou alcoolisées et des graisses saturées.

Tout le monde de la santé doit être impliqué dans cette action préventive où la lutte contre le diabète et l'obésité poursuit les mêmes objectifs : pharmaciens, assistantes sociales et maternelles, caisses d'assurance maladie, d'assurance vie. L'industrie agro-alimentaire est largement concernée par ce problème, elle doit prendre conscience de sa responsabilité et mettre à la disposition du public, une alimentation saine en supprimant certains messages publicitaires en faveur d'aliments ou de boissons néfastes. Les associations de consommateurs et de diabétiques sont concernées par cette démarche.

Soulignons l'importance que doivent jouer les médias en répétant des messages simples et clairs, faciles à assimiler par le public.

L'amélioration du suivi des diabétiques non insulino-dépendants est un objectif fondamental compte tenu de la prévalence de cette affection et de son coût pour l'Assurance Maladie.

De multiples enquêtes confirment la mauvaise qualité du contrôle de l'état de santé de ces patients et leur fréquente incapacité de gérer correctement leur maladie. Un pourcentage, encore insuffisant, bénéficie d'un contrôle métabolique, ophtalmologique et cardiovasculaire régulier. Les objectifs d'une bonne pratique ont été parfaitement définis dans l'exposé de P. Lefebvre : une pression artérielle inférieure à 130/80 mm, un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 7 %, un taux de cholestérol lié aux LDL inférieur à 100 mg/dl, un taux de triglycérides inférieur à 150 mg/dl et

de cholestérol HDL supérieur à 40 mg/dl. Nous y ajouterons l'importance d'une perte significative de poids chez les obèses. Les moyens d'atteindre ces objectifs sont parfaitement établis. Ils reposent en priorité sur une excellente compliance diététique avec un exercice physique régulier, la prise réglée et précoce de médicaments, et en dernier recours, l'association d'insuline lorsque le traitement oral ne permet pas de normaliser l'équilibre métabolique. Faut-il insister sur l'importance de corriger tous les facteurs de risque associés : tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie.

Les raisons expliquant le mauvais contrôle de la maladie diabétique sont multiples [4]. Pour la majeure part, l'échec dépend de l'insuffisante adhésion aux conseils donnés par négligence, ignorance, mépris du risque et pour une autre part, d'un manque de communication avec les responsables médicaux.

Comment remédier à cette situation ?

Aucun progrès n'est à espérer sans une participation active des diabétiques à la prise en charge de leur maladie. Cela justifie la place essentielle de l'éducation dans le traitement. La démarche éducative est longue, complexe et doit faire preuve d'une grande souplesse adaptée à chaque cas individuel. Informer est important mais insuffisant ; convaincre et responsabiliser sont deux étapes essentielles pour autonomiser les patients. L'éducation interactive de groupe est une approche intéressante. Une politique éducative doit être coordonnée à large échelle avec la participation de multiples partenaires, médecins, infirmières, diététiciennes, podologues, psychologues qui auront reçu une formation adéquate.

La prise en charge financière de l'éducation est une mesure nécessaire dont le coût serait largement compensé par la réduction des complications et l'amélioration de l'équilibre diabétique. La place des personnels paramédicaux dans le contrôle et le suivi des diabétiques âgés à domicile est d'une évidente utilité. Depuis février 2003, la prise en charge financière de leur intervention est assurée pour les diabétiques insulino-dépendants de plus de 75 ans. La même disposition devrait s'appliquer au diabète de type 2 en condition de dépendance. La coordination des efforts entrepris en faveur d'une meilleure prise en charge des diabétiques est difficile en raison de la multiplicité des acteurs engagés dont la formation, les compétences, les intérêts corporatifs et la disponibilité sont divergents. Les réseaux de soins [5, 6] peuvent apporter une réponse à condition que leurs objectifs soient parfaitement définis, que les participants soient engagés dans une politique commune et que des moyens suffisants leur soient fournis. Il en est de même pour les associations de diabétiques et les maisons du diabète où les patients peuvent trouver une réponse à leurs questions dans un cadre convivial et coopératif.

Le rôle des pouvoirs publics est essentiel compte tenu de la nécessité d'élaborer une politique de santé coordonnée entre les responsables médicaux et para-médicaux chargés des soins aux diabétiques avec la mise en œuvre d'un budget spécifique. Le montant total des dépenses du régime général de l'Assurance Maladie s'est élevé en 1998 à 32 milliards de francs pour le diabète soit 55,5 % pour les soins de ville. Cette somme représente 4,7 % de l'ensemble des dépenses de l'Assurance Maladie pour la

population du régime général. Les frais engagés pour chaque diabétique sont 1,7 fois plus élevés que pour les non diabétiques. La majeure part de ces dépenses est liée aux complications du diabète ; celles relatives au pied diabétique sont chiffrées à trois milliards de francs. Elles pourraient être significativement réduites par une prévention bien organisée, un dépistage précoce et une meilleure prise en charge des diabétiques à domicile.

En définitive, prévention primaire et coordination des soins sont deux actions complémentaires qui utilisent des moyens comparables en poursuivant le même objectif.

Il est évident que le diabète est un enjeu important de santé publique. Diverses recommandations de la Direction générale de la santé, de l'Agence du médicament, de la Caisse d'Assurance Maladie, du Haut Comité de Santé Publique et de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé témoignent de l'intérêt des pouvoirs publics à son égard [7-12].

Le Ministère de la santé a proposé en 2001 un programme d'action [13] dont nous reprenons les propositions en les complétant par certaines mesures que nous pensons utiles en faveur des diabétiques. Nous voudrions insister sur le fait que les déclarations d'intentions sont toujours bonnes à prendre mais qu'elles risquent de rester lettre morte si un effort suffisant n'est pas fait pour motiver l'ensemble du personnel soignant et si une action puissante en faveur de la prévention n'est pas engagée dans un cadre collectif.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Catargi B., Breille D. — Pompes à insuline externes : quelles différences depuis l'inscription au T.I.P.S. ? *Infusystemes* – 2003, *20*, 1, 6-7.

[2] Hoffman A., Ziv E. — Pharmacokinetic considerations of new insulin formulations and routes of administration. *Clin Pharmacokinetic*, 1997, *33*, 285-301.

[3] Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl. J Med,* 2002, *346*, 393-403.

[4] Ricordeau P., Weill Z., Bourrel R., Vallier N., Schawartz D., Guilhot J., Fender P., Allemand H. — Programme de santé publique sur la prise en charge du diabète de type 2. Evolution de la prise en charge des diabétiques non insulino-traités entre 1998 et 2000, Direction du service médical de la Cnamts, 92 p.

[5] Varroud-Vial M., Mechaly P., Joannidis S., Chapiro O., Pichard S., Lebigot A., Moulonguet M et *al*. — Cooperation between general practitioners and diabetologists and clinical audit improve the management of type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab,* 1999, *25*, 55-63.

[6] Ministère de l'emploi et de la Solidarité DGS/DAS/DH. Réseaux de soins préventifs, curatifs, palliatifs et sociaux. Nº 99/648, 25 novembre 1999.

[7] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Haut Comité de la Santé Publique. — Rapport du groupe de travail diabètes : Prévention, dispositifs de soins et éducation du patient. Paris : HCSP, Collection Avis et Rapports, mai 1998.

[8] Agence Nationnale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). — Diabète de type 2, Recommandations de janvier 1999. CNAMTS/ENSM, Paris, Recommandations et Références, mai 1999.

[9] Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) CABDIR. — Programme de Santé Publique sur la prise en charge du diabète. Nº 3/99.9 février 1999.

[10] CNAMTS Échelon National du Service Médical (ENSM). La prise en charge des diabétiques exclusivement traités par hypoglycémiants oraux en 1998. Programme de Santé Publique sur la prise en charge du diabète de type 2. Octobre 1999.

[11] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité DGS/DH. Organisation des soins pour la prise en charge du diabète de type 2. Nº 99/264, 4 mai 1999.

[12] P. Passa, B. Charbonnel, A. Grimaldi, P. Drouin, E. Eschwege, G. Slama, G. Charpentier, J.R. Attali, T. Gabreau, J.P. Tauber, G. Cathelinau, S. Halimi, J.L. Grenier, Ph. Vague, J. Ménard. — Pour une nouvelle organisation des soins dans la prise en charge du diabète de type 2. *Diabétologie et facteurs de risque*, 1999, *5* (40), 146-151.

[13] Programme d'action, de prévention et de prise en charge du diabète de type 2 2002-2005. Ministère délégué à la santé, novembre 2001.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1335-1341, séance du 28 octobre 2003

Séance Commune Académie nationale de médecine. Académie nationale de pharmacie sur « L'Obésité ». Introduction

Gabriel BLANCHER* et André UZAN**

L'obésité est devenue désormais l'un des problèmes de santé les plus préoccupants et nous sommes loin de comprendre pleinement son mécanisme physiopathologique. Il s'agit d'une véritable maladie en voie d'extension rapide, liée à de nouvelles conditions socio-économiques, facteur de surmortalité essentiellement cardio-vasculaire. Autant de raisons pour mettre ce sujet à l'ordre du jour, comme l'ont décidé d'un commun accord les Académies de médecine et de pharmacie.

Comme pour toute approche épidémiologique, une définition de l'obésité s'avère indispensable. L'obésité est caractérisée par un excès de masse grasse, mais en pratique elle se définit à partir du poids et de la taille. L'OMS [1] recommande l'utilisation de l'indice de Quetelet, indice de masse corporelle, IMC ou BMI (*body mass index*), obtenu en divisant le poids exprimé en kilogrammes par la taille exprimée en mètres et élevée au carré. Il y a seulement *surpoids* (degré I d'excès de poids) si l'indice se situe entre 25 et 30, *obésité* (degré II d'excès de poids) entre 30 et 40, *obésité massive* (degré III) s'il est supérieur ou égal à 40.

Ces seuils ont été définis en fonction des risques de mortalité correspondant à chaque catégorie. En effet, l'excès de poids augmente le risque d'apparition de nombreuses maladies, dont certaines entraînent une mortalité élevée : hypertension artérielle, accidents coronariens, thromboses veineuses profondes, accidents vasculaires cérébraux, mais aussi, en dehors de cette pathologie cardio-vasculaire, diabète de type II, non insulino-dépendant, affections respiratoires, parmi lesquelles l'apnée de sommeil, articulaires, vésiculaires, rénales, et cutanées. Enfin plusieurs études épidémiologiques ont montré l'association de l'obésité à l'augmentation de certains cancers (côlon, rectum et prostate chez l'homme ; utérus, sein et vésicule chez la femme).

En fait c'est l'obésité abdominale et viscérale qui s'accompagne des risques majeurs et il peut donc être intéressant de la connaître en mesurant la circonférence de la

* Membre de l'Académie nationale de médecine
** Membre de l'Académie nationale de pharmacie

Tirés à part : Professeur G. Blancher, Académie nationale de médecine, 16, rue Bonaparte, 75272 Paris cedex 6, Professeur A. Uzan, Académie nationale de pharmacie, 4, avenue de l'Obervatoire, 75006 Paris.

Article reçu et accepté le 13 octobre 2003.

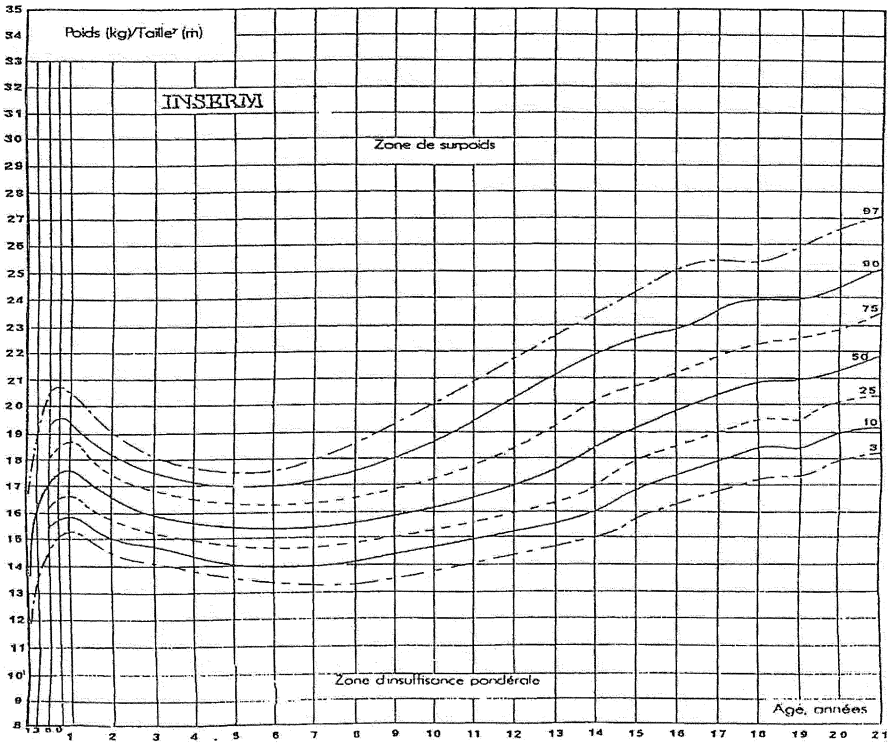


FIG. 0. — Courbe de l'IMC de la naissance à 21 ans, établie et diffusée par l'INSERM.

taille. La mesure de la circonférence brachiale et des plis cutanés peut donner également des indications sur la répartition de la masse grasse, mais elle a moins souvent l'occasion d'être pratiquée.

Chez l'enfant, la définition apparaît plus difficile puisqu'il s'agit d'un organisme en croissance, dont les indicateurs anthropométriques se modifient constamment. On peut cependant utiliser l'IMC, mais en se reportant à différentes courbes de référence qui tiennent compte de son évolution selon l'âge. L'une de ces courbes a été mise au point en France, diffusée par l'INSERM et insérée dans le carnet de santé de l'enfant (figure 0) ; au-delà du 97ème percentile l'enfant sera considéré comme obèse. Un logiciel a même été imaginé pour obtenir rapidement l'IMC à partir du poids, de la taille, de l'âge et du sexe et placer ce chiffre sur la courbe, le centile correspondant apparaissant aussitôt. Normalement, de 13 en moyenne à la naissance, l'IMC s'élève au cours de la première année pour atteindre 17 et 18, puis il retombe progressivement à 16-17 à 2 ans et 15-16 entre 5 et 7 ans. Alors se produit un rebond et l'indice va atteindre 20-21 vers 18-20 ans. Plus le rebond est précoce, plus le risque de devenir obèse est élevé, comme l'ont montré, dès 1984, Marie-Françoise Rolland-Cachera et coll [2].

Ces définitions étant admises, il est important, pour apprécier la fréquence d'une maladie chronique comme l'obésité, de connaître la fréquence des nouveaux cas pendant une période donnée (en anglais : *incidence*), mais aussi la fréquence globale de la maladie à un moment donné (*point prevalence*) ou pendant une période donnée (*prevalence*), les taux étant calculés par rapport à la population exposée au risque, soit à un moment donné, soit pendant la période considérée. C'est la *prévalence* qui a été étudiée le plus souvent en matière d'obésité..

L'augmentation significative du nombre d'obèses a conduit, dès 1997, l'Organisation Mondiale de la Santé à assimiler cette situation à une épidémie globale. Des données plus récentes ne font que confirmer cette situation particulièrement inquiétante.

En 2002, on estimait à 70 millions le nombre d'Américains atteints d'obésité. Ils représentaient à eux seuls environ un tiers de l'ensemble des adultes. En France, la prévalence de l'obésité a été évaluée, en 2000, à environ 10 % comme le montrent les résultats de deux études portant sur la période 1980 à 2000 (Figure 1), [3].

Un certain nombre d'études ont porté sur les variations géographiques de l'obésité ainsi que les variations en fonction de l'âge et du sexe :

— Variations géographiques : Si les Etats-Unis ont été les premiers à connaître une forte prévalence de l'obésité depuis 20 à 30 ans, d'autres régions subissent depuis le même phénomène. C'est notamment le cas de l'Europe où des pays comme la France et la Grande-Bretagne constatent depuis une vingtaine d'années une augmentation très nette de la prévalence de l'obésité. En Grande-Bretagne, la prévalence de l'obésité a pratiquement doublé, puisqu'elle est passée de 11 à 23 % chez les hommes adultes entre 1979 et 1996.

Cette augmentation du nombre d'obèses se retrouve dans bien d'autres régions du globe. Tout d'abord en Asie, notamment en Chine où cette prévalence est, selon une étude portant sur la période 1989-1996, de 4 % chez les hommes et de 8 % chez les femmes âgées de 34 à 65 ans. Une étude épidémiologique datant de 1998 souligne le caractère mondial de la prévalence de l'obésité puisqu'elle atteint des pays aussi divers que l'Inde, le Brésil et certains pays du Moyen-Orient.

— Variations en fonction de l'âge : Quelques données sur la situation mondiale sont intéressantes.

On note dans l' étude de A.M. Charles (Tableau 1) que chez les jeunes âgés de 6 à 18 ans la surcharge pondérale augmente de manière significative au Brésil, aux Etats-Unis et en Chine, mais qu'elle tend à diminuer en Russie entre 1992 et 1998, probablement pour des raisons socio-économiques.

Au vu des études réalisées jusqu'à présent (Figure 2), on peut considérer que la prévalence de l'obésité a pratiquement doublé chez les enfants de 5 à 12 ans, en France, entre 1980 et 2000, pour passer de 5 à 6 % à une proportion de 10 à 13 % pour cette tranche d'âge. Aux Etats-Unis on constate qu'un enfant sur cinq est obèse.

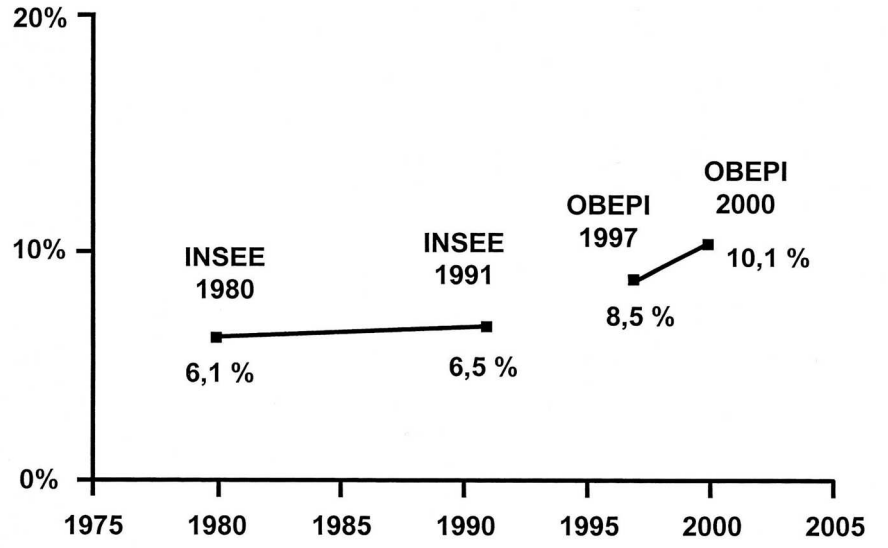


FIG. 1. — Extrait de « pour une approche scientifique de l'obésité », A. Basdevant et D. Ricquier.

TABLEAU 1. — Étude Inserm, M.A. Charles.

Situation mondiale
(6 à 18 ans)

- **Brésil 1975 - 1997 : surpoids 4,1 % à 13,9 %**
- **USA 1972 - 1990 : surpoids 15,4 % à 25,6 %**
- **Russie 1992 - 1998 : surpoids 15,6 % à 9 %**
- **Chine 1991 - 1997 : surpoids 6,4 % à 7,7 %**

(Marie-Aline CHARLES, INSERM 258)

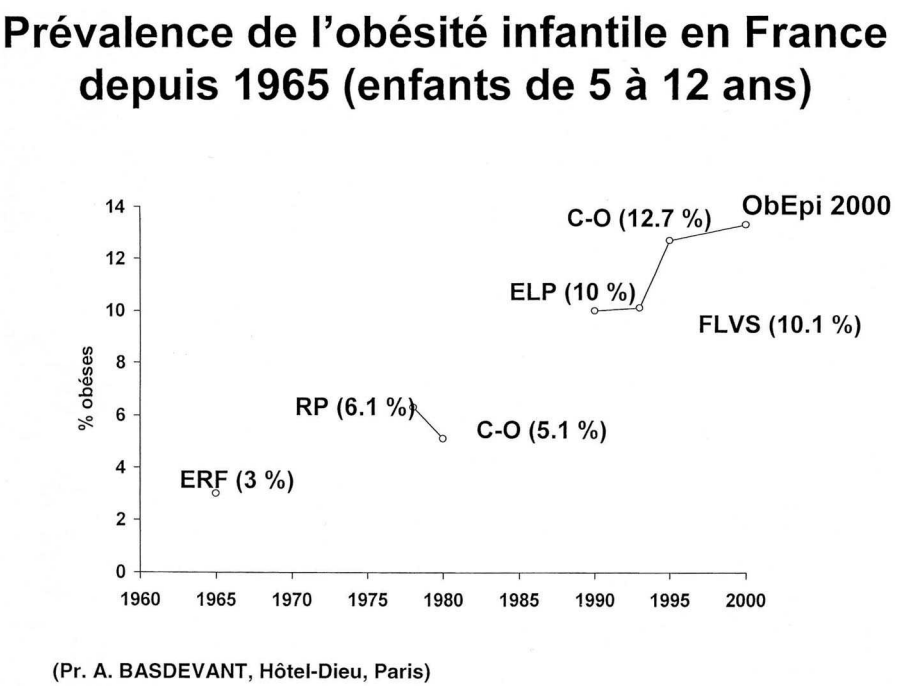


FIG. 2. — Prévalence de l'obésité infantile, A. Basdevant.

Une étude réalisée par le Service Médical des Armées, publiée en 2002, porte sur 4 millions de jeunes âgés de 17 à 25 ans, examinés entre 1987 et 1996. Elle montre que la prévalence de surpoids augmente de 11,5 % en 1987 à 15,7 % en 1996. Dans le même temps, la prévalence de l'obésité est passée de 1,5 % à 3 % [4].

— Variations selon le sexe : Les variations selon le sexe donnent des résultats différents selon que l'on considère le surpoids ou l'obésité confirmée. En France, l'enquête oBepi réalisée en 1997, a montré que le surpoids est de 38,3 % chez les hommes contre 23,5 % chez les femmes. En revanche, la prévalence de l'obésité est voisine dans les deux sexes. Aux Etats-Unis, elle est, chez les adultes âgés de 34 à 65 ans, de 20 % chez les hommes et de 23 % chez les femmes. Les différences ne sont pas significatives dans cette même tranche d'âge en France, en Italie ou en Grande-Bretagne. Le cas de la Russie est différent puisque la même étude, portant sur la période 1989-1996, montre que l'on observe une prévalence de l'obésité de 8 % chez l'homme et 21 % chez la femme.

Ce bref aperçu des principales données épidémiologiques montre bien que la fréquence globale de l'obésité s'est accrue de manière significative dans la plupart des pays avec, bien entendu, des disparités géographiques entre différentes régions du globe et même, pour un pays comme la France, d'une région à l'autre du

territoire. Il convient de souligner la progression de l'obésité infantile dans la plupart des pays à l'exception peut-être de la Russie.

Ces données épidémiologiques ont évidemment des conséquences sur la progression de maladies telles que le diabète, l'athérosclérose et les maladies coronariennes, et même, selon des articles récents, le cancer. Ces affections liées à l'obésité ont une répercussion notable sur le coût de la santé.

Il était donc normal que les Académies nationales de médecine et de pharmacie se penchent sur ces questions afin d'en évaluer les causes et les conséquences et d'être en mesure de proposer des actions susceptibles d'enrayer ce phénomène d'accroissement du nombre d'obèses dans notre pays.

A partir de ces données épidémiologiques, l'augmentation de fréquence de l'obésité apparaît certaine, qu'il s'agisse de l'adulte ou de l'enfant. Elle s'observe dans tous les pays industrialisés et tend même à se manifester dans d'autres populations. Les facteurs de risque sont bien connus, à la fois biologiques et comportementaux, tenant essentiellement à un mode de vie sédentaire, à l'absence d'activité physique et à une prise alimentaire excessive et mal équilibrée, aboutissant à une inflation des réserves énergétiques sous forme de tissu adipeux. C'est pourquoi il nous a paru logique d'exposer à la fois la physiologie et la neurobiologie de la prise alimentaire, qui seront traitées par J. Costentin, et les nouveaux aspects du tissu adipeux, que vous présentera I. Dugail. Des acquisitions récentes relatives à ce tissu montrent en effet que, loin d'être inerte et hors circuits comme on le pensait, il joue un rôle spécifique dans la régulation pondérale. Enfin des facteurs alimentaires bien individualisés peuvent également être incriminés, P. Delaveau insistera sur ce point.

Mais nous en savons déjà suffisamment pour traiter et surtout prévenir l'obésité par des conseils nutritionnels et la promotion de l'activité physique. Tout ceci commencera le plus tôt possible, dès la petite enfance, et sera poursuivi avec ténacité tout au long de la vie ; M. Tubiana, en tirant les conclusions de cette séance, vous fera part des conseils pratiques à donner et à faire respecter pour obtenir un résultat durable. Ils constitueront l'élément central des recommandations qui seront formulées au terme de notre réunion.

En fait, si l'on veut avancer dans la connaissance d'un problème aussi complexe, il est indispensable, avant d'en approfondir les détails, d'en prendre d'abord une vue d'ensemble et c'est André Basdevant qui va traiter « l'histoire naturelle de l'obésité ».

BIBLIOGRAPHIE

[1] WHO EXPERT COMMITTEE. PHYSICAL STATUS. — the use and interpretation of anthropometry. Who technical report, series 854. Geneva, *Who,* 1995, 368-369.

[2] Rolland-Cachera M.F., Deheeger M., Bellisle F., Sempe M., Guilloud M., Patois E. — Adiposity rebound in children : a simple indicator for predicting obesity. *Am. J. Clin. Nutr.,* 1984, *39*, 129-135.

[3] Basdevant A., Ricquier D. — Pour une approche scientifique de l'obésité. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*, Elsevier 2003, *15*, 28.

[4] Knerzinger M.L., Salem G., Rican S., Rey J.L. – Disparité géographique du surpoids et de l'obésité chez les jeunes hommes en France : 1987-1996. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2002, *37*, 2, 110-117.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1343-1355, séance du 28 octobre 2003

Histoire naturelle des obésités

Natural course of obesities

Arnaud BASDEVANT*

RÉSUMÉ

L'obésité est une maladie chronique ayant tendance à l'aggravation. Au stade initial les déterminants comportementaux et environnementaux ont un rôle dominant dans la constitution de l'excès de masse grasse. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, des altérations biologiques s'autonomisent qui rendent compte d'un certain degré d'irréversibilité de la maladie et du développement de ses complications.

MOTS-CLÉS : OBÉSITE. COMPORTEMENT ALIMENTAIRE. NUTRITION. STYLE VIE.

SUMMARY

Obesity is a chronic disease. At the initial phase, behavioral and environmental factors play a key role in the constitution of adipose tissue excess. Progressively biological alterations of adipose tissue metabolism lead to some degree of irreversibilty of the disease and contribute to the developemnt of its metabolic and cardio-vascular complications.

KEY-WORDS (Index Medicus) : OBESITY. EATING BEHAVIOR. NUTRITION. LIFE STYLE.

INTRODUCTION

L'obésité est une pathologie du stockage marquée par une inflation des réserves énergétiques adipocytaires. C'est une pathologie d'organe liée au dysfonctionnement primaire ou secondaire d'une structure complexe, le tissu adipeux. Elle témoigne d'une erreur de gestion des flux d'énergie et, dans certains cas, d'une anomalie des capacités de mise en réserve.

L'obésité est une maladie chronique. Ses mécanismes physiopathologiques diffèrent selon le stade évolutif. L'augmentation initiale de la masse grasse résulte d'un

* Service de Nutrition, Hôtel-Dieu, Université Paris 6, 75181 Paris cedex 04.

Tirés-à-part : Professeur Arnaud BASDEVANT, à l'adresse ci-dessus.
Article reçu et accepté le 13 octobre 2003.

déséquilibre du bilan d'énergie au profit du stockage ; ultérieurement, lors de la phase d'obésité constituée, le bilan d'énergie est équilibré et le fait dominant est une résistance habituelle à la perte de poids.

Son développement épidémique s'explique par l'incapacité du système bio-psychologique réglant les réserves énergétiques à faire face aux évolutions des modes de vie.

DIFFERENTES PHASES DE L'OBESITE

L'obésité évolue en plusieurs stades correspondant à des situations bien distinctes sur le plan de la physiopathologie du bilan d'énergie.

Phase de constitution

Au cours de la phase de constitution de l'obésité, c'est-à-dire de prise de poids, le bilan d'énergie est positif : les apports dépassent les dépenses. L'excès d'énergie est stocké sous forme de masse grasse mais aussi de masse maigre. La répartition de la prise de poids entre ces deux compartiments varie selon les individus : en moyenne, pour 10 kg de gain de poids, 7 kg seront acquis sous forme de masse grasse et 3 kg sous forme de masse maigre. Cette augmentation de la masse maigre (volume sanguin, augmentation du volume des organes, muscles) entraîne une augmentation de la dépense énergétique de repos et par voie de conséquence de la dépense énergétique de 24 h. Autrement dit, un individu qui gagne du poids augmente progressivement sa dépense énergétique : un individu obèse en stabilité pondérale dépense donc plus d'énergie qu'avant sa prise de poids.

Phase d'obésité constituée

Au terme de la phase de constitution, le poids se stabilise. À ce stade, l'individu obèse est en bilan d'énergie équilibré : les entrées d'énergie égalent les sorties. La seule différence, par rapport à un sujet non obèse en poids stable, est que les apports et les dépenses sont supérieurs. À titre d'exemple, on estime qu'un individu qui augmente sa consommation calorique de 5 %, augmentera sa dépense énergétique de manière équivalente à cet excès d'apport quand il aura pris 10 kg.

Phase thérapeutique

Au cours de la période de perte de poids sous régime très restrictif, on note une diminution de la masse grasse et de la masse maigre, une diminution de la dépense énergétique. Peu de prescriptions restrictives sont maintenues durablement : l'échec est fréquent en raison d'une intolérance à la restriction alimentaire. Lors de la levée de la restriction alimentaire, le gain de masse grasse est plus rapide et plus important que celui de masse maigre : le retour au niveau initial de masse grasse précède celui de masse maigre. L'hyperphagie réactionnelle va persister tant que la masse maigre

n'a pas retrouvé son niveau alors même qu'un excès de masse grasse a pu s'accumuler.

DÉTERMINANTS DE L'OBÉSITE HUMAINE

L'obésité témoigne d'une mise en échec du système de régulation des réserves énergétiques par des facteurs externes (environnement) ou interne (psychologiques ou biologiques). Les individus stockent excessivement de l'énergie dans leur tissu adipeux parce qu'ils ne peuvent pas faire face à un excès d'apport alimentaire et à une insuffisance des dépenses énergétiques. Ce déséquilibre peut être accentué par une augmentation primitive ou secondaire des capacités de stockage. Les facteurs biologiques, souvent génétiques, jouent un rôle le plus souvent permissif sur le développement et le maintien de l'obésité. Dans certains cas, ils sont déterminants. Ainsi, faut-il considérer trois « partenaires » :

— les apports énergétiques donc les conduites alimentaires ;
— les dépenses donc la capacité de brûler (oxyder) des nutriments énergétiques ;
— les capacités de stockage en rapport avec le recrutement des cellules qui en sont chargées : les adipocytes.

Le rôle de ces différents déterminants varie selon les individus et le stade évolutif. D'un extrême à l'autre il existe des formes purement génétiques, liées à de rarissimes mutations (gène de la leptine ou de son récepteur) et des formes purement comportementales. Dans le premier cas, les déterminants biologiques sont immédiats et les désordres comportementaux sont secondaires. Dans le second, les facteurs comportementaux interviennent en premier et conduisent à des perturbations biologiques secondaires qui entretiennent l'obésité. Entre ces deux extrêmes, l'éventail des situations est large, mais la règle est une interaction de facteurs environnementaux, comportementaux et biologiques.

Dans la majorité des obésités commune la séquence des événements est la suivante :

— Initialement, des facteurs comportementaux (excès d'apports alimentaires sédentarité) déclenchent une prise de poids
— Progressivement, l'hypertrophie du tissu adipeux et son hyperplasie aboutissent à la mise en place de processus biologiques tendant à entretenir l'excès de masse grasse
— Au stade thérapeutique, la restriction calorique s'avère difficile car des mécanismes bio-psychologiques de résistance à la perte de poids sont désormais en place.

Autrement dit le « comportemental » génère du biologique et le « biologique » du comportemental, et la pression environnementale aggrave le dysfonctionnement du système réglant les réserves énergétiques.

Interaction gènes — environnement

La génétique joue manifestement un rôle comme en témoigne la prédisposition familiale. Cet effet génétique n'explique pas la spectaculaire progression de la prévalence de la maladie. Il faut s'orienter vers un modèle explicatif dans lequel la génétique détermine une susceptibilité et où l'environnement et les comportements jouent un rôle majeur dans l'expression phénotypique. Certains facteurs environnementaux peuvent se manifester uniquement sur certains génotypes. Par exemple certains individus du fait de leur génotype aux effets de la sédentarité d'autres aux effets de l'alimentation hyperlipidique.

L'hypothèse du « gène d'épargne » (thrifty gene) est actuellement au cœur de la conception de la génétique de l'obésité humaine. Ces gènes prédisposeraient certains individus à une meilleure efficacité métabolique, à une particulière capacité de stockage en cas d'excès d'apport. La prédisposition génétique pourrait également provenir d'une empreinte laissée par les conditions intra-utérines ou post natales (dénutrition, obésité, diabète) sur le système de régulation énergétique.

Bilan d'énergie

Le niveau des réserves énergétiques est l'objet d'une régulation [3]. Une augmentation des dépenses énergétiques tend à être compensée par une augmentation de la prise alimentaire. Un ensemble de mécanismes régulateurs intervient pour satisfaire la " valeur de consigne » d'un système réglant (" pondérostat " ou " adipostat "). Ces mécanismes semblent combattre avec beaucoup plus d'efficacité les déficits que les excès du bilan d'énergie : accumuler des réserves lors des périodes de disette est essentiel pour la survie et la reproduction en période disette. Chez l'homme, le bilan est davantage contrôlé par la modulation des apports que par celle des dépenses énergétiques.

La composition corporelle ne peut être stable que si l'organisme oxyde un mélange de substrats énergétiques (dont rend compte le quotient respiratoire) équivalent non seulement en quantité mais aussi en qualité au mélange de macro nutriments ingérés (quotient alimentaire) [2]. En fonction de l'orientation des nutriments vers le stockage ou au contraire vers l'oxydation, la nature et le volume des réserves énergétiques changent. La physiologie du bilan d'énergie doit donc prendre en compte la nature des macro nutriments ingérés, absorbés, oxydés et stockés.

Il existe une hiérarchie dans l'oxydation des macro nutriments. L'oxydation des glucides et des protéines est directement fonction des apports. Des variations d'apport en glucides allant de 80 à 540 g s'accompagnent d'une adaptation de l'oxydation [2]. En revanche, il n'y a pas de lien entre les apports en lipides et leur oxydation. Quand on ajoute des lipides dans l'alimentation, l'oxydation des lipides n'augmente pas, ils sont donc stockés. Il existe des différences interindividuelles de capacité d'oxydation des glucides et des lipides. Certains sujets sont sans doute

constitutionnellement mieux équipés pour " brûler " préférentiellement l'un ou l'autre de ces substrats. Les sujets qui oxydent le mieux les glucides ont 2,5 fois plus de chance de prendre du poids (plus de 5 kg) que les sujets qui oxydent préférentiellement les lipides. La hiérarchie oxydative permet donc de prévoir que les lipides seront stockés de manière privilégiée [2]. Tout se passe comme si les réserves lipidiques intervenaient comme un système tampon. Un excès d'apport lipidique ne stimule pas l'oxydation des graisses qui peuvent s'accumuler " passivement ". Le bilan d'énergie est donc moins bien contrôlé lorsque la proportion des calories lipidiques de l'alimentation s'accroît. Selon Flatt [2], pour s'adapter à une alimentation riche en lipide, l'organisme doit augmenter sa masse grasse pour augmenter l'oxydation lipidique (par un effet masse). Quand cet équilibre est atteint grâce à l'augmentation du tissu adipeux, le poids se stabilise.

Au total, il faut retenir qu'au-delà du bilan énergétique qui dépend évidemment des apports caloriques, l'équilibre des réserves énergétiques corporelles dépend de l'adéquation entre la proportion lipides/glucides ingérés et oxydés par l'organisme.

Excès d'apport énergétique

L'augmentation de la densité calorique de l'alimentation, la diminution de la consommation des fruits et légumes, la déstructuration des rythmes alimentaires, la disponibilité des aliments sont autant de facteurs susceptibles de prendre en défaut les mécanismes réglant le bilan d'énergie. Il faut aussi considérer les déterminants psychophysiologiques de la prise alimentaire (olfactifs, visuels, cognitifs etc) [7]. Un excès d'apport n'a pas besoin d'être massif pour entraîner un bilan énergétique faiblement positif (quelques %). Celui-ci, cumulé sur des années, peut rendre compte d'un gain de masse grasse de plusieurs kg. Le niveau des apports susceptibles d'entraîner un bilan positif est éminemment variable d'un individu à l'autre : la notion d'un dépassement des besoins caloriques reste donc purement individuelle et non normative.

L'augmentation des apports alimentaires peut suivre des voies tres variées. Chez certains sujets, la prise alimentaire est influencée de façon particulièrement importante par les stimuli sensoriels, en particulier la disponibilité et la palatabilité des aliments, les circonstances extérieures de la vie sociale. La convivialité, les habitudes familiales, les sollicitations professionnelles conduisent ainsi à une augmentation des apports lors des repas. Ailleurs ce sont de véritables troubles du comportement alimentaire qui sont en cause en rapport bien souvent avec un état de mal être voire une dépression. La prise alimentaire joue parfois le rôle d'une véritable automédication et certains ont parlé de toxicomanie alimentaire [5].

Dépenses énergétiques

Le développement de l'obésité est lié au style de vie sédentaire. Plusieurs études chez l'enfant, et dans des populations adultes particulièrement exposées à l'obésité, ont

montré que des dépenses énergétiques de repos basses augmentent le risque d'obésité dans les années suivantes. Le coût calorique de l'effort musculaire modéré semble diminué chez certains sujets obèses. Différents gènes pourraient être associés à des altérations de la dépense énergétique : β adreno récepteur, UCP.

Développement du tissu adipeux

Le tissu adipeux est d'une exceptionnelle plasticité [4,6,8]. Son développement connaît deux périodes physiologiques d'accélération, l'une après la naissance, l'autre entre 9 et 13 ans. Tout au long de la vie, il reste capable de s'étendre en fonction des besoins énergétiques, de la situation hormonale, des conditions environnementales. L'augmentation de la masse grasse dépend d'une augmentation de la taille des adipocytes (hypertrophie) et/ou de leur nombre (hyperplasie). L'hypertrophie précède généralement l'hyperplasie.

L'hypertrophie résulte de la balance lipogenèse/lipolyse. La question d'une anomalie primaire des capacités de lipogenèse dans l'obésité humaine est débattue. L'activité de la lipoproteine lipase, enzyme clé de la lipogenèse, est augmentée selon certaines études, mais il est difficile de savoir s'il s'agit d'un effet primaire ou secondaire.

La taille cellulaire est assez finement régulée entre 0.3 et 0.9 μg (le diamètre peut varier de 70 à 120 μm). Selon l'hypothèse de la taille critique, il existerait une taille cellulaire maximale. Ainsi, la cellule adipeuse différenciée se charge en triglycérides jusqu'à atteindre une taille critique au-delà de laquelle elle « recrute » un nouveau pré adipocyte. C'est ainsi que se constitue une hyperplasie. Le nombre des adipocytes peut s'accroître dans de larges proportions, de 2x (10)10 à 16x10 10. L'hyperplasie résulte du recrutement d'un nouvel adipocyte à partir d'un précurseur ou d'adipogenèse. Le nombre d'adipocytes peut continuer d'augmenter si le stockage d'énergie est rendu nécessaire par un bilan énergétique positif. En revanche, une fois différenciées, les cellules ne retournent pas au stade de précurseurs. Elles restent disponibles pour stocker de nouveau. Le nombre de cellules peut rester élevé même après perte de poids. La perte de poids est associée à une diminution de la taille non du nombre des adipocytes. Ceci explique pourquoi, au-delà d'une certaine ampleur et d'une certaine durée, le retour au poids antérieur n'est plus possible car il est difficile de maintenir la taille cellulaire en dessous d'une certaine valeur sans déclencher l'ensemble des mécanismes de reconstitution de la masse grasse.

Une augmentation des capacités de stockage (primitive ou secondaire) pourrait être un mécanisme physiopathologique central dans certains cas d'obésités. Tout se passerait alors comme si l'augmentation des apports était un phénomène secondaire au service du « remplissage » des capacités de stockage (liées par exemple à une hyperplasie). Le bilan énergétique se mettrait en quelque sorte de la demande des capacités de stockage (« l'offre crée la demande »). C'est bien ce qui se produit chez le sujet dont les stocks ont atteint un seuil trop bas lors de la période d'amaigrissement. C'est dire que la physiologie des réserves énergétique ne se limite pas à la

question d'une balance entre entrées et sorties mais doit tenir compte des capacités cellulaires et anatomiques de stockage.

Génétique

L'importance accordée aux facteurs génétiques varie. D'une manière générale, ce qui est transmis est la capacité d'adaptation du métabolisme énergétique de l'individu à un environnement donné et à ses variations. Il apparaît probable que plusieurs modes de transmission sont en cause. Dans beaucoup de situations, l'hérédité est " polygénique ", concernant beaucoup de gènes dont chacun a une faible influence sur la constitution du phénotype. Certaines obésités humaines, notamment les obésités massives, pourraient cependant relever de la transmission d'un gène majeur peut être différent d'une famille à l'autre, dominant ou récessif, et s'exprimer quelle que soit l'alimentation ; si une " hyperphagie " survient sur ce " terrain " elle permettra la constitution d'une obésité massive. Les formes d'obésité monogéniques sont rares. Elles s'inscrivent généralement dans des syndromes pleiotropiques au sein des quels l'excès de poids n'est qu'un symptôme [1].

Déterminants psychologiques

Autour de l'acte alimentaire s'opère le développement psychologique de l'enfant. Il n'est donc pas étonnant que les facteurs psychologiques jouent un rôle déterminant dans la genèse de certaines obésités associées à des désordres du comportement alimentaire [5].

Dans un certain nombre de cas, les désordres psychologiques conduisent à l'obésité par le biais d'une modification du comportement alimentaire. La prise alimentaire est largement dépendante des émotions et affects. L'anxiété et/ou la dépression sont à l'origine de comportements impulsifs qui augmentent la prise calorique quotidienne. Le système de régulation des réserves énergétiques n'est plus opérant. Ailleurs, il apparaît que les désordres psychologiques modifient le bilan énergétique indépendamment de la prise alimentaire.

Société et environnement

La prévalence des obésités dépend de déterminants socioculturels et économiques. Il existe une relation inverse entre niveau de formation, revenus et prévalence de l'obésité. L'environnement nutritionnel (abondance, variété, palatabilité, densité calorique, disponibilité), mais aussi familial (conditionnements et habitudes alimentaires), et social s'associent aux évolutions économiques et des modes de vie (sédentarité) pour favoriser l'obésité chez les individus prédisposés.

Le système alimentaire est au cœur de la discussion sur les déterminants économiques. À tous les stades, interviennent des évolutions pouvant influencer les modes alimentaires :

— Production : la disponibilité alimentaire moyenne des individus dépasse largement les besoins d'où une augmentation de la taille des portions.
— Transformation : les aliments sont transformés dans une triple perspective : améliorer les qualités sensorielles, allonger leur durée de consommation, les rendre accessibles au plus grand nombre. Ceci aboutit à une augmentation de la densité calorique (ajout de matières grasses et de glucides) et de la palatabilité. La durabilité supprime la barrière du stockage : nombres d'aliments peuvent être transportés et rangés facilement...
— Distribution : son évolution rend accessible à la nourriture à toute heure et en tout lieu ; plus de la moitié des calories sont consommées hors habitation.
— Préparation : le travail de préparation est réduit mais reste l'occasion d'ajouter des calories (assaisonnement etc) et certains micro nutriments (sel).
— Consommation : la séquence » prise et non-prise alimentaire » s'estompe au profit d'une consommation échappant aux apprentissages et aux conditionnements.

La question centrale est celle de l'adaptation aux évolutions des modes de vie. Les populations les plus vulnérables sont celles qui se situent dans cette phase de transition économique et plus particulièrement celles qui abordent cette transition dans les conditions sociales les plus précaires. L'exemple des populations migrantes et celles des populations dont les pays changent de modèle économique l'illustrent bien : l'obésité connaît une progression spectaculaire dans les Iles du Pacifique ou dans les pays d'Europe de l'est. Les populations des milieux sub-urbains sont plus atteintes que les autres. Dans ces situations de transition, les effets tampon de la tradition et de la culture deviennent inopérants, les individus deviennent vulnérables.

Partant de ce type d'analyse, la « société de consommation » est mise au banc des accusés. L'industrie agroalimentaire devient rapidement la cible du classique processus de bouc émissaire. Ce serait oublier l'incroyable évolution de la santé des populations qui ont pu bénéficier d'une alimentation enfin disponible pour la majorité des individus avec pour conséquence l'allongement de la durée de vie. Il faut donc se garder d'une explication simpliste.

Modes de vie

À cette évolution des modes alimentaires, s'ajoutent les effets de la réduction globale de la dépense énergétique. On peut suspecter à l'origine de la réduction des dépenses énergétiques, l'évolution de l'habillement, du chauffage, des moyens de transport, du travail manuel, du travail de conquête de la nourriture, le développement des services, la réduction du « coût énergétique » des activités de consommation, les évolutions de la communication. Les évolutions des modes de vie ont conduit la majorité de la population à développer ses activités dans des domaines et lieux circonscrits, équipés pour réduire le travail d'adaptation à l'environnement (température, distance etc). Si les loisirs occupent une place croissante, les activités physi-

ques de détente sont peu développées. La consommation passive de loisir (télévision et autre) domine en particulier en raison de l'urbanisation et de ses conséquences matérielles, psychologiques et sociales. Deux exemples types sont souvent cités : l'automobile et la télévision. Il existe en effet une relation étroite entre le nombre d'heures passées devant la télévision et la prévalence de l'obésité. Les enfants sont particulièrement vulnérables.

Bien d'autres déterminants sociaux et sociétaux interviennent dont l'identification et l'étude physiopathologique relèvent des sciences humaines, insuffisamment soutenues dans la recherche institutionnelle et pourtant essentielles à la compréhension de l'épidémie, donc à la prévention, de l'obésité. Ils sont indissociables d'aspects sociologiques collectifs qui tournent autour de la place des comportements dans la relation à l'autre donc dans la gestion des conflits. Le passage à l'acte est actuellement une modalité dominante de résolution des tensions personnelles et interpersonnelle. Le recours à la consommation pour répondre aux « agressions » de la société de consommation est un paradoxe fascinant.

De l'adaptation à la maladie

L'obésité dans sa phase statique est un nouvel état homéostatique caractérisé par une augmentation des dépenses énergétiques (du fait de l'augmentation concomitante de la masse maigre), par une capacité accrue à oxyder les lipides [9]. L'augmentation de la masse grasse pourrait être le prix à payer pour rétablir l'équilibre énergétique face à la pression de l'environnement et aux évolutions des modes de vie. Cette proposition provocante est soutenue par des arguments physiologiques et cliniques : il n'est que constater la difficulté du sujet obèse à se réadapter à des niveaux d'apports énergétiques inférieurs ! Si l'excès de masse grasse n'avait pas de conséquences sur la santé, si la société était plus tolérante à la diversité des formes, il serait possible de plaider pour l'excès de masse grasse.

Ce n'est pas par simple goût du paradoxe que cette hypothèse d'un mécanisme adaptatif est soulevée. Elle incite à la réflexion sur le statut même de l'obésité et la position sociétale vis-à-vis de celle-ci : l'individu doit-il s'adapter aux évolutions en devenant plus corpulent ou la société doit-elle s'adapter pour éviter ce phénomène nuisible à la santé ? Devant chaque situation individuelle, le clinicien doit chercher à identifier la part de l'adaptatif et du pathologique. Il doit s'interroger sur les résistances qui contrarient son projet thérapeutique.

En conclusion :

— L'obésité humaine évolue en deux phases. L'une de constitution (dynamique), l'autre de maintien (statique). La première résulte d'un bilan d'énergie positif (excès d'apport et/ou diminution des dépenses énergétiques). La phase seconde témoigne d'un nouvel équilibre énergétique.

— À chacune de ces phases correspondent des processus physiopathologiques différents. Interviennent tour à tour et en interaction les uns avec les autres, des

éléments anatomiques, métaboliques, neuroendocriniens, psychologiques, génétiquement déterminés et/ou acquis sous la pression de l'environnement et de l'obésité elle-même.

Le travail clinique initial est d'identifier les mécanismes prédominant pour leur opposer des solutions thérapeutiques individuelles.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Clement K., Vaisse C., Lahlou N., Cabrol S., Pelloux V., Cassuto D., Gourmelen M., Dina C., Chambaz J., Basdevant A., Lacorte J., Bougneres P., Lebouc Y., Froguel P., Guy-Grand B. — A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 1998, *392* : 398-401.

[2] Flatt J.P. — Carbohydrate balance and body weight regulation. *Proc Nutr S*oc 1996, *55*, 449-465.

[3] Girardier, L. — Body energy store management during fasting and recovery : a systemic approach. In *Progress in Obesity Research* : 8. Edited by B Guy— Grand & G Ailhaud. *John Libbey*, 1999, 467-481.

[4] Holst D., Grimaldi PA — New factors in the regulation of adipose differenciation and metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13, 241-245.

[5] Le Barzic M., Waysfeld B., Pouillon M., Guy-Grand B. — De l'obésité psychosomatique à la psychosomatisation de l'obése. *Psychologie médicale*, 1985, *17*, 783-785.

[6] Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppack S.W. — Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes*, 1998, *22*, 1145-1158.

[7] Nasser J. — Taste, food intake and obesity. *Obesity Reviews*, 2001, *2*, 213-218.

[8] Penicaud L., Cousin B., Leloup C., Lorsignol A., Casteilla L. — The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity and energy balance. *Nutrition*, 2000, *16*, 903-908.

[9] Tremblay A., Doucet E. — Obesity : a disease or a biological adaptation ? *Obesity Reviews*, 2000, *1*, 27-35.

[10] Woods S.C., Seeley R.J. — Adiposity signals and the control of energy homeostasis. *Nutrition* 2000, 16, 894-902.

DISCUSSION

M. Claude JAFFIOL

Que peut-on retirer des recherches vétérinaires cherchant à obtenir des espèces animales " maigres " ?

Les modèles animaux sont essentiels à la recherche sur l'obésité. Classiquement, c'est bien entendu aux modèles d'obésité chez le rongeur que l'on s'intéresse. Les modèles les plus étudiés sont les modèles lésionnels (lésion de l'hypothalamus ventromédian), les obésités induites par le régime hypergras ou par la simulation sensorielle (" rat cafeta-

ria "), les obésités génétiques (ob/ob). Sur les gros animaux, des recherches sont en cours qui mériteraient une attention plus précise de la recherche médicale. Une interrogation particulière concerne la teneur en lipides des masses musculaires.

M. Jean-Daniel SRAER

A la phase d'obésité morbide, cette maladie n'est-elle pas une maladie uniquement accessible à la chirurgie quelle qu'elle soit ?

En effet dans les formes extrêmement graves d'obésité, la place de la chirurgie est de plus en plus importante. L'importance de l'inflation adipeuse, son ancienneté, son organisation cellulaire et biologique rendent les thérapeutiques usuelles peu efficaces. La chirurgie réalise une contrainte anatomique, en réalité biologique par suppression des signaux d'origines digestives, et permet d'assurer une astreinte acceptable pour le patient.

M. Alain RERAT

A l'INRA, nous avons beaucoup étudié chez l'animal, le porc en particulier, l'influence de la restriction alimentaire (et ses mécanismes) sur l'adiposité, dans la perspective de la production d'animaux maigres. Et nous avons bien réussi puisque finalement, la production de gras chez le porc en France est devenue si faible qu'il a fallu importer des bardières étrangères pour « barder » les rôtis de bœuf ! Nos études portaient, en particulier, sur les alternances de restriction et de consommation, et montraient qu'à chaque changement se produisait un temps d'adaptation vis-à-vis de la nouvelle situation, phénomènes où intervenaient sans doute des régulations endocriniennes (d'origine thyroïdienne ?). A. BASDEVANT, pourrait-il préciser la part prise par les phénomènes épigénétiques dans ce déterminisme de l'obésité ?

Le développement actuel de la recherche est particulièrement focalisé sur les phénomènes que vous décrivez. Une question clé est, en effet, de savoir si des évènements précoces au début de la vie et surtout pendant la vie intra-utérine, pourraient modifier par des mécanismes épigénétiques, l'expression génique aboutissant aux phénotypes d'obésité, indépendamment des aspects purement génomiques. Ce sont des travaux qui sont particulièrement développés en France par le groupe de Claudine Junien.

M. René MORNEX.

Ma question porte sur l'ancienne distinction entre hyperplasie et hypertrophie des cellules adipeuses. Qu'en est-il actuellement ?

La distinction entre obésité hyperplasique et hypertrophique garde sa pertinence. Ainsi que je l'ai discuté dans mon exposé, la séquence vraisemblable dans la majorité des cas est la suivante : à la suite d'un déséquilibre du métabolisme énergétique, une hypertrophie des cellules adipeuses intervient. Si cette hypertrophie persiste et atteint un niveau trop important, il y a recrutement de cellules " dormantes " qui se transforment en adipocytes. Le résultat est donc une hyperplasie. La répétition de cette séquence pourrait créer un état de résistance à la perte de poids en développant le nombre de cellules c'est à dire une hyperplasie. Les mécanismes biologiques du recrutement cellulaires sont activement

étudiés. Les messages adressés par les cellules hypertrophiées aux cellules " dormantes " sont mieux connus. Quant au processus de différenciation adipositaire, il a connu grâce aux études sur les lignées d'adipocytes, un développement passionnant. Les mécanismes bio-moléculaires en causes sont actuellement bien cernés. Les travaux français dans ce domaine ont été d'un apport considérable.

M. Jacques BATTIN

Qu'en est-il de la nébuleuse des neuropeptides stimulant ou inhibant la leptine, tels que NPY, la galanine, les orexines, bombesines, etc. A-t-on trouvé des mutations ?

La galanine et la bombésine ne sont pas actuellement reconnues comme des peptides chez l'homme. En revanche, beaucoup de recherches se focalisent sur le neuropeptide Y qui est un peptide qui déclenche des prises alimentaire intenses. Dans ce domaine, les recherches les plus fructueuses n'ont pas concerné le neuropeptide Y lui même mais le système des mélanocortines. Des mutations du récepteur des mélanocortines de type MC4-R sont manifestement en causes dans de nombreuses obésités de l'enfant. On peut dire qu'il s'agit actuellement de l'anomalie de la génétique la plus commune.

M. Jean-Marie MANTZ

Je voudrais faire état d'une enquête menée récemment à Strasbourg auprès d'enfants des classes primaires qui met en lumière l'importance des facteurs sociaux, environnementaux, familiaux surtout dans la genèse de l'obésité. Selon cette enquête les deux tiers des enfants obèses d'âge scolaire appartiennent à des familles à problèmes : discordes familiales, carence ou tyranie parentale, alcoolisme parental avec son cortège habituel de violence, ou plus simplement maladie grave d'un des deux parents. L'anxiété de ces enfants, leur souffrance, le stress permanent auquel ils sont soumis sont de puissants stimuli de la boulimie. Tout se passe comme si l'enfant compensait par l'oralité la tendresse dont il est privé.

Vous soulignez l'importance des déterminants psycho sociaux dans le développement de l'obésité. Ceci est un constat épidémiologique : les difficultés sociales, la vulnérabilité de certaines populations sont indiscutablement un facteur de risque de l'obésité. Sur le plan psychologique, peu d'études ont été consacrées aux déterminants familiaux, aux relations intra familiales mais dans l'expérience du clinicien, ils sont fréquents et dès lors l'objet prioritaire du travail thérapeutique.

M. Claude DREUX

Dans les relations obésité/cancer du sein, confirmez vous les chiffres suivant :

R.R. obésité 1,6, R.R. THS 5ans 1,2 (1,3 dans l'étude HI où les femmes américaines sont souvent obèses !). Quels sont les mécanismes des risques de cancer dans l'obésité, surtout féminine ?

Les chiffres que vous indiquez sont en effet, ceux retenus dans la majorité des études sur le sujet. Les mécanismes en cause dans la relation entre cancer féminin et obésité sont vraisemblablement multiples. Beaucoup d'intérêt est porté à la sécrétion endogène de stéroïdes par le tissu adipeux lui-même. D'autres hypothèses sont soulevées en particulier

le rôle de l'alimentation : l'obésité et les cancers pourraient partager des déterminants alimentaires communs.

M. Pierre GODEAU

L'obésité pouvant résulter comme vous l'avez signalé de processus ancestraux de défense contre les périodes de disette,l'épargne en sodium peut de même exposer à des HTA résistantes. Y-a-t-il coexistence des deux mécanismes ou s'agit-il de populations différentes ?

Oui, il y a en effet coexistence des deux mécanismes, en particulier chez l'enfant. Il a été montré que les enfants obèses présentaient une sensibilité accrue à la surcharge en sel. Ceci se traduit cliniquement par des hypertensions artérielles plus dépendantes du sel chez les adolescents obèses. La question que vous soulevez devrait conduire les chercheurs génétiques à rechercher une agrégation de ces déterminants communs de la prise de poids et de la rétention sodée.

M. Jean SENECAL

Existe-t-il une corrélation entre l'index de masse corporelle au cours des premières années de vie. L'obésité chez l'adolescent et l'adulte, Madame Rolland Cachera a montré que le rebond de l'infirmité motrice cérébrale entre 5 et 7ans survenait plus fréquemment chez les sujets obèses. Y-a-t-il des travaux sur ce point ?

Madame Rolland Cachera a clairement montré que le rebond d'adiposité précoce était un facteur de risque de l'obésité. Des auteurs américains ont recherché à préciser si la date de survenue de l'obésité au cours du développement de l'enfant jouait un rôle sur l'avenir pondéral de l'adulte. D'après ces études, il semblerait que la survenue tardive de l'obésité au cours du développement de l'enfant, en particulier après l'âge de 14 ans favorisait la persistance de l'obésité à l'âge adulte.

M. Jacques-Louis BINET

Dans l'histoire naturelle de la maladie, je voudrais savoir à quel âge, chez l'enfant apparaît la maladie. A quel âge apparaissent les pics de fréquence ?

Les pics de fréquence de la maladie chez l'enfant et l'adolescent sont avant l'âge du rebond d'adiposité assez stéréotypés : arrêt de l'activité physique, arrêt du tabac, période de stress, changement de mode de vie, événements hormonaux. Dans tous les cas, il faut analyser, non seulement des pics de fréquence mais les circonstances déclenchantes. Chez l'enfant, comme chez l'adulte, interviennent des déterminants biologiques, psychologiques et comportementaux. La part respective de ces déterminants est extrêmement variable d'un individu à l'autre.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1357-1366, séance du 28 octobre 2003

Tissu adipeux : Nouveaux aspects

New insights into adipose cell biology

Isabelle DUGAIL *

RÉSUMÉ

Au cours de ces dernières années, l'obésité est devenue épidémique et de nouveaux aspects de la biologie des cellules adipeuses ont été mis à jour. D'une part, depuis la découverte de la leptine, l'adipocyte est désormais reconnu comme une cellule endocrine capable de sécréter de manière régulée une grande diversité de molécules qui agissent comme signaux sur l'organisme. Leur rôle dans la mise en place des complications de l'obésité est l'objet d'intenses recherches. D'autre part, les processus moléculaires de la différentiation des adipocytes ont été en grande partie élucidés, rendant possible expérimentalement le ciblage de l'expression de certaines protéines dans le tissu adipeux. Enfin la création de modèles de souris transgéniques dont certains présentent un phénotype résistant à l'obésité, permet d'identifier de nouvelles cibles adipocytaires pour le traitement de l'obésité.

MOTS-CLÉS : ADIPOCYTE. OBÉSITÉ. LIPIDES.

SUMMARY

During the last past years, obesity had become a major public health problem, and. new aspects of fat cells biology have been unraveled. First, since the discovery of leptin, the adipocytes has been recognized as true endocrine cells secreting a variety of factors in a regulated manner. The role of these factors on the development of obesity-associated metabolic complications is becoming increasingly clear. Also, the process of fat cell differentiation has been uncovered, leading to the possibility of efficient targeting protein expression in adipose tissue. Finally, lines of transgenic mice have been created, some of which are totally resistant to obesity. These models led to the identification of new potential adipose targets for the treatment of obesity.

KEY-WORDS (Index medicus) : ADIPOCYTE. OBESITY. LIPDS.

* INSERM U465, Nutrition Métabolisme, Obésité. — 15 rue de l'École de médecine, 75006 Paris.

Tirés à part : Madame le Docteur Isabelle DUGAIL à l'adresse ci-dessus.
Article reçu et accepté le 13 octobre 2003.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1357-1366, séance du 28 octobre 2003

L'ADIPOCYTE : STOCKAGE LIPIDIQUE ET CELLULE ENDOCRINE

L'adipocyte est la cellule de l'organisme spécialisée dans le stockage à long terme de l'énergie. Dans les cellules adipeuses, les acides gras sont stockés sous forme de triglycérides dans une vacuole lipidique extrêmement développée qui occupe la quasi-totalité du volume cellulaire. La quantité de lipides stockés dépend directement de l'équilibre de la balance énergétique, et des variations considérables de la masse adipeuse peuvent être observées au cours de l'obésité. Les principales caractéristiques de la fonction de l'adipocyte regroupent les processus de stockage des acides gras provenant majoritairement des lipides circulants, et les processus de mobilisation de ce stock au cours de la lipolyse [1]. S'il est reconnu depuis de nombreuses années que les cellules adipeuses adaptent leur métabolisme en fonction de l'environnement nutritionnel et hormonal, un aspect nouveau de la physiologie de ces cellules a été mis à jour au cours des dernières années. Depuis la découverte de la leptine, il est apparu que les adipocytes étaient aussi capables de produire des signaux agissant à distance sur l'organisme, élevant les adipocytes au rang de cellules productrices d'hormones. La liste des facteurs pouvant être produits et sécrétés par les adipocytes s'est allongée de manière rapide au cours de ces dernières années (Tableau 1). La diversité de ces facteurs est remarquable, et si la fonction de certains reste à ce jour inconnue, plusieurs ont été impliqués dans un grand nombre de processus physiologiques touchant le système cardiovasculaire, les processus inflammatoires ou l'homéostasie glucidique [2]. Etant donné les champs d'action potentiels de ces facteurs d'origine adipocytaire, qui concernent des pathologies généralement associées à l'obésité, la possibilité selon laquelle le tissu adipeux pourrait participer de manière active à la mise en place des complications métaboliques est désormais envisagée. En effet, il est important de noter que la production des facteurs adipocytaires varie généralement en fonction du degré de développement du tissu adipeux et de l'état du stock lipidique. Cette notion a permis de voir émerger de nouvelles approches du problème l'obésité, centrées sur l'adipocyte en tant qu'acteur primordial et relais important dans les désordres liés à l'obésité. A coté de ces aspects, les stratégies classiques visant à rééquilibrer la balance énergétique chez les obèses restent bien sûr envisageables, et d'importants efforts de recherche sont déployés pour trouver des traitements efficaces à long terme pour réduire les apports alimentaires.

LA DIFFÉRENCIATION DU TISSU ADIPEUX MAÎTRISÉE : IMPORTANCE DE PPARγ

Leçons des souris sans tissu adipeux.

La description, dans les années soixante de lignées préadipocytaires établies, c'est à dire de cellules adipocytaires programmées, capables de reproduire *in vitro* l'ensem-

TABLEAU 1. — Les hormones adipocytaires et leurs effets biologiques.

Hormone	Effet biologique	Modulation au cours de l'obésité	Complications de l'obésité
Leptine	Signal de l'état des réserves lipidiques	Augmentation	Régulation prise alimentaire
TNF alpha	Inhibition de la réponse à l'insuline dans le muscle	Augmentation	Insulino-résistance. Diabète de type 2.
Interleukine 6	Cytokine proinflammatoire	Augmentation	?
Angiotensinogene	Précurseur de l'angiotensine. Régulation de la pression artérielle	Augmentation	Hypertension artérielle
PAI-1	Inhibition de la coagulation	Augmentation	Thrombose
Résistine	Inhibition de la réponse à l'insuline	Augmentation	Insulino-résistance. Diabète de type 2.
Adipsine	Facteur du complément	Diminution	Immunité ?
ACRP30/adiponectine	Stimulation de l'oxydation des lipides	Diminution	Lipotoxicité Insulino-résistance

ble du processus de différenciation, a constitué une étape décisive dans la connaissance moléculaire des adipocytes [3]. Grâce à ces cellules, les principaux facteurs de transcription qui orchestrent les mécanismes de différenciation ont pu être découverts, en particulier, le rôle clé joué par le facteur PPAR γ2 (Peroxysome-Proliferator Activated Receptor, type gamma2). PPAR γ2 a été identifié grâce à sa capacité unique de contrôler l'expression tissu spécifique des gènes adipocytaires [4]. Ainsi, la région de l'ADN reconnue par PPARγ2 sur le gène aP2 (qui code un transporteur d'acides gras) est en fait une région activatrice de la transcription, capable à elle seule, de cibler l'expression d'un gène dans les adipocytes. Grâce à cet outil moléculaire il a été possible, par transgénèse, de faire exprimer n'importe quelle protéine dans les adipocytes. En particulier, des versions mutantes dominantes négatives de facteurs de transcription importants pour la régulation de l'expression des gènes adipocytaires ont conduit à la création d'animaux totalement dépourvus de tissu adipeux (Tableau 2). Ainsi, chez la souris au moins, il est possible d'empêcher l'obésité : sans adipocytes plus d'obèses ! Ces études ont été très instructives en terme de stratégie. En effet, quelles que soit les protéines ciblées par la transgénèse, toutes les lignées de souris sans tissu adipeux présentent un phénotype similaire : l'absence de tissu adipeux provoque d'importants problèmes métaboliques qui se caractérisent par une stéatose hépatique majeure, accompagnée d'hyperlipémie et

TABLEAU 2. — Lignée de souris transgéniques dépourvues de tissu adipeux.

Surexpression ciblée dans les adipocytes	Transgène	Promoteur	Référence	Remarques
	Toxine diphtérique	aP2	(11)	Disparition progressive du tissu adipeux avec l'age
	A-ZIP/F	aP2	(12)	Lipoatrophie
	nSREBP1c	aP2	(13)	Lipoatrophie
Invalidation	C/EBP beta et delta	-	(14)	Létalité périnatale (85%)
	PPAR gamma	-	(15)	Letalité in utero. 1 seule souris survivante.

d'une insulino-resistance sévère. Ces mêmes troubles métaboliques sont présents dans les syndromes lipoatrophiques humains. Leur gravité rend désormais inacceptables les stratégies anti-obésité basées sur la disparition ou la réduction du nombre des adipocytes.

Les anti-diabétiques de la famille des Thiazolidinediones agissent sur les adipocytes.

Dans le même temps, l'efficacité des drogues de la famille des thazolidinediones ou TZD dans le traitement du diabète de type 2 ont permis de souligner l'importance des adipocytes dans le maintien de l'homéostasie glucido-lipidique de l'organisme. En effet, ces drogues, développées initialement pour leur action insulino-sensibilisante sur les tissus périphériques, se sont révélées être des ligands spécifiques de PPARγ, capables d'activer ce facteur de transcription qui appartient à la famille des récepteurs nucléaires[5]. Ainsi, la cible moléculaire des TZD est un facteur majoritairement exprimé dans les adipocytes, et qui joue un rôle crucial dans la différenciation de ces cellules. De cette observation est née la notion selon laquelle en activant PPARγ chez des patients diabétiques de type 2, on stimulait la différentiation de nouveaux adipocytes plus sensibles à l'insuline, ce qui permettait d'améliorer l'homéostasie glucidique chez ces patients, malgré leur surpoids. De plus, de nombreuses études métaboliques ont montré des améliorations de la sensibilité à l'insuline dans les tissus musculaires ou hépatiques, suggérant soit une action directe des TZD sur ces tissus qui n'expriment pas PPARγ, soit l'existence de facteurs adipocytaires produits en réponse à ces drogues et capables d'agir à distance sur ces tissus.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1357-1366, séance du 28 octobre 2003

LES APPORTS DES MODÈLES TRANSGÉNIQUES À LA BIOLOGIE DU TISSU ADIPEUX

Au cours de ces dernières années, de nombreuses lignées de souris transgéniques dans lesquelles des gènes ont été invalidés ou surexprimés de manière adipo-spécifique ont été créées (pour revue exhaustive) [2]. Certaines de ces lignées ont permis de d'entrevoir de nouveaux aspects de la biologie de l'adipocyte, d'autres d'améliorer notre compréhension du métabolisme de ce tissu. Quelques exemples significatifs sont décrits ci-après.

Lien entre obésité et glucocorticoïdes : Rôle de la 11β hydroxysteroid deshydrogénase de type 1 (11βHSD)

Les patients atteints de la maladie de Cushing présentent des niveaux élevés de glucocorticoïdes circulants et une obésité de type viscérale. Cependant, chez la plupart des obèses avec une répartition similaire de la masse adipeuse dans la partie haute du corps, les taux de glucocorticoïdes circulants sont normaux. Ainsi, bien que de nombreuses études *in vitro* aient clairement montré l'effet positif des glucocorticoïdes sur le stockage lipidique, la relation entre ces hormones et l'obésité humaine est longtemps restée obscure. La description récente du phénotype de souris transgéniques surexprimant une enzyme du métabolisme intermédiaire des stéroïdes, la 11βHSD, a permis de mieux comprendre ce lien[6]. En effet, ces souris développent, lorsqu'elles sont nourries avec un régime riche en lipides, une obésité de type viscéral qui ressemble au syndrome humain. Ainsi, la production intracellulaire de glucocorticoïdes actifs apparaît comme une étape cruciale de la réponse à ces hormones, en plus des concentrations circulantes. Ces observations permettent de définir la 11βHSD adipocytaire comme une nouvelle cible pharmacologique potentielle pour des stratégies anti-obésité. Dans ce cadre, il faut noter que l'importance de la localisation anatomique du tissu adipeux, en terme de complications métaboliques associées, est considérable. De nombreuses études rapportent un risque accru de complications cardiovasculaires dans les obésités viscérales.

Quelles enzymes pour la lipolyse adipocytaire et la synthèse des triglycérides ?

Parfois les modèles transgéniques réservent des surprises. Ainsi, l'invalidation de gènes codant des protéines spécifiques de l'adipocyte accomplissant des fonctions clé dans les processus de stockage ou de lipolyse produit parfois des animaux normaux ou qui présentent, paradoxalement très peu d'anomalies. Par exemple, les souris n'exprimant plus la lipase hormono-sensible, considérée pourtant comme l'enzyme clé de la lipolyse, présentent un tissu adipeux normal en taille, et restent capables de mobiliser des acides gras[7]. De manière similaire, l'invalidation du gène codant l'enzyme de la dernière étape de la biosynthèse des triglycérides, la DGAT (Diacylglycerol Acyl transférase) produit des animaux dont le tissu adipeux, para-

doxalement, est normal et contient autant de triglycérides que les animaux sauvages [8]. Ces études suggèrent la présence dans les adipocytes de protéines non encore caractérisées et qui pourraient intervenir de façon redondante dans les processus de stockage ou de mobilisation des réserves énergétiques.

Les souris résistantes à l'obésité.

Rôle de FOXC2

Parmi les nombreuses lignées transgéniques décrites à ce jour, certaines sont particulièrement intéressantes du point de vue de la physiopathologie de l'obésité. Lorsqu'elles sont placées dans un environnement nutritionnel qui mime celui de nos sociétés industrialisées, le régime riche en graisses, ces souris sont capables de rester minces, et montrent une résistance à l'obésité. C'est le cas des souris qui surexpriment de manière adipo-spécifique le facteur de transcription FOXC2 (forkhead C2). Ce facteur de transcription joue un rôle important au cours de l'embryogenèse, et qui n'est exprimé, à l'état adulte, que dans les tissus adipeux. Les souris transgéniques FOXC2 sont plus minces que leurs congénères et la morphologie de leurs adipocytes présentent l'aspect typique des cellules du tissu adipeux brun, avec des gouttelettes lipidiques de petite taille et de nombreuses mitochondries [9]. D'un point de vue biochimique, il apparaît que la surexpression de ce facteur dans les adipocytes accentue l'expression des gènes impliqués dans les phénomènes de dissipation d'énergie que l'on trouve habituellement dans le tissu adipeux brun chez les rongeurs. Cette transformation métabolique du tissu adipeux blanc en tissu adipeux brun permet en grande partie d'expliquer la résistance à l'obésité de ces animaux, puisque le tissu adipeux brun est spécialisé dans la dissipation de l'énergie sous forme de chaleur. La question de savoir si des approches ciblées sur ce facteur pourraient éventuellement être envisagées pour l'obésité humaine reste à démontrer, une restriction pourrait provenir de la quasi-absence de tissu brun chez l'homme adulte.

***Rôle de PPAR*δ**

Les approches qui consistent à favoriser les voies métaboliques impliquées dans la dissipation de l'énergie, restent, à coté de celles qui visent à diminuer la prise alimentaire, une des seules stratégies raisonnables pour lutter contre l'obésité. Dans cette optique, une étude récente souligne l'intérêt d'activer le facteur de transcription PPARδ [10].

Ce facteur de la même famille que PPARγ est exprimé dans tous les tissus. Cependant, sous l'effet de ligands spécifiques, il active une série de gènes différents de ceux contrôlés PPARγ. En effet, alors que les gènes cible de PPARγ sont impliqués dans le stockage lipidique et la différentiation des adipocytes, les cibles de PPARδ se sont révélées récemment agir plutôt sur le versant de l'oxydation des lipides et de la dissipation de l'énergie. En effet, en créant une souris transgénique surexprimant une forme active de ce facteur de transcription dans les adipocytes, les auteurs ont

pu observer un phénotype mince et totalement résistant à l'obésité induite par régime hyperlipidique. Ce phénotype est du à l'expression élevée des protéines découplantes UCP (Uncoupling Proteins) et des enzymes de l'oxydation lipidique dans les adipocytes. Ainsi, ces données permettent d'envisager la possibilité d'utiliser des ligands spécifiques de PPARδ capables d'empêcher l'accumulation lipidique en stimulant son oxydation.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Dugail I., Ferre P. — Métabolisme du tissu adipeux blanc. In *Endocrinologie-Nutrition* (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Edit.), 2002.

[2] Valet P., Tavernier G., Castan-Laurell I., Saulnier-Blache J.S., Langin D. — Understanding adipose tissue development from transgenic animal models. *J.Lipid. Res.* 2002, *43,* 835-860.

[3] Green H., Kehinde O. — Spontaneous heritable changes leading to increased adipose conversion in 3T3 cells. *Cell.,* 1976, *7,* 105-113.

[4] Brun R.P., Kim J.B., Hu E., Spiegelman B.M. — Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the control of adipogenesis. *Curr.Opin.Lipidol,* 1997, *8,* 212-218.

[5] Spiegelman B.M. — PPAR-gamma : Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes,* 1998, *47*, 507-514.

[6] Masuzaki H., Paterson J., Shinyama H. et *al.* — A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001, *294*, 2166-2170.

[7] Osuga J., Ishibashi S, Oka T. et *al.* — From the Cover : Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity. *PNAS* 2000, *97,* 787.

[8] Smith S.J., Cases S., Jensen D.R. et *al.* — Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking Dgat. *Nat.Genet*., 2000, *25,*87-90.

[9] Cederberg A., Gronning L.M., Ahren B., Tasken K., Carlsson P., Enerback S. — FOXC2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia, and diet-induced insulin resistance. *Cell,* 2001*, 106,* 563-573.

[10] Wang Y.X., Lee C.H., Tiep S. et *al.* — Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor delta Activates Fat Metabolism to Prevent Obesity. *Cell,* 2003, *113*, 159-170.

[11] Ross S.R., Graves R.A., Spiegelman B.M. — Targeted expression of a toxin gene to adipose tissue : transgenic mice resistant to obesity. *Genes Dev*., 1993, *7*, 318-1324.

[12] Moitra J., Mason M.M., Olive M. et *al.* — Life without white fat : a transgenic mouse. *Genes Dev*., 1998, *12,* 3168-3181.

[13] Shimomura I., Bashmakov Y., and Horton J.D. — Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J.Biol.Chem*., 1999, *274*, 30028-30032.

[14] Tanaka T., Yoshida N., Kishimoto T. and Akira S. — Defective adipocyte differentiation in mice lacking the C/EBPbeta and/or C/EBPdelta gene. *EMBO J*. 1997, *16*, 7432-7443.

[15] Barak Y., Nelson M.C., Ong E.S. et *al.* — PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol.Cell,* 1999, *4*, 585-595.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1357-1366, séance du 28 octobre 2003

DISCUSSION

M. Michel BOUREL

Y a-t-il un parallélisme entre stéatose hépatique et accumulation de triglycérides dans les tissus et les autres organes ? Quelle signification donner aux mimicostéatoses parfois appelées spongiocytoses au niveau du foie ?

Il existe effectivement une grande similarité entre la stéatose hépatique et l'accumulation de lipides dans les autres organes dans le sens ou les structure cellulaires impliquées dans l'accumulation lipidique intracellulaire : les gouttelettes lipidiques sont structurées de manière identique dans tous les tissus. Il faut cependant remarquer que la présence de lipides dans certaines conditions ne résulte pas toujours d'une accumulation intracellulaire, mais de la présence d'adipocytes parmi les cellules constituant le tissu.

M. Jean-Daniel SRAER

Si les dérivés métaboliques de l'acide arachidonique tels les prostaglandines ont un effet sur le recrutement des adipocytes, a-t-on constaté des modifications de poids ches les patients traités au long cours par les AINS ?

Les données concernant le recrutement de préadipocytes par des médiateurs lipidiques tels que les prostaglandines ont été obtenues sur les modèles cellulaires *in vitro*. Ces effets n'ont pas été rapportés, à ma connaissance, sur les patients traités au long cours par les AINS. Leur mise en évidence nécessiterait des études portant sur la cellularité du tissu adipeux (taille et nombre des adipocytes) chez ces patients.

M. Raymond ARDAILLOU

Les adipocytes secrètent des chimiokines qui attirent les macrophages. Quel est le rôle de ces macrophages, par leurs propres secrétions sur les fonctions des adipocytes ?

La question porte sur la présence des macrophages, attirés au sein du tissu adipeux par la sécrétion de chimiokines, et leur rôle éventuel sur le métabolisme des cellules adipeuses. Cette question reste actuellement ouverte. Un élément de réponse peut être apporté par des études qui montrent une parenté entre les lignages adipocytaires et macrophagiques. Ces travaux mettent en évidence des similarités entre macrophages et adipocytes, en terme d'expression protéique. De plus, la possibilité de trans-différentiation entre ces deux lignages cellulaires fait également l'objet d'études. Une difficulté pour l'interprétation de ces travaux réside en l'absence de marqueurs biochimiques pouvant définir le préadipocyte.

M. Jean CIVATTE

Qu'est-ce qui différencie biologiquement et fonctionnellement un adipocyte d'une cellule identique faisant partie d'un lipome, c'est-à-dire d'une tumeur bénigne, bien différenciée du

tissu adipeux ? Apparemment, l'adipocyte du lipome ne répond pas aux incitations normales que subit l'adipocyte du tissu adipeux normal et reste indifférent à des variations même très importantes de volume et de poids d'un individu.

L'implication de translocations chromosomiques a été montrée dans certains lipomes, ayant pour conséquence des modifications dans l'expression de certains facteurs de transcription importants pour la différenciation adipocytaire (comme les facteurs de la famille C/EBP). Dans cette optique, il a été montré que le traitement avec des ligands de PPAR γ normalise le fonctionnement de ces cellules. L'effet positif de ces drogues suggère que leur fonction anormale et leur indépendance vis à vis de l'état métabolique pourrait résulter d'un état de différenciation immature.

M. Roger NORDMANN

Ne convient-il pas de différencier les surcharges adipocytaires abdominales des extra-abdominales ? Que sait-on des différences métaboliques entre ces deux localisations ? Pouvez-vous également nous préciser si des différences de répartition abdominale et extra-abdominale des lipides stockés apparaissent dès avant la puberté ou seulement après celle-ci ? Est-il exact que la prépondérance de la surcharge abdominale chez l'homme explique sa plus grande dangerosité par rapport à la femme ?

De nombreuses différences métaboliques ont été rapportées dans la littérature, selon la localisation adipeuse, tant du point de vue de leur capacité de stockage que de leur activité lipolytique, et même de leur aptitude à sécréter différentes hormones comme la leptine. Des études sur des sujets transsexuels ont démontré l'importance des stéroides sexuels sur ces différences. En accord avec le rôle de ces hormones, ces différences s'expriment après la puberté. L'idée qui prévaut actuellement est que ces différences métaboliques pourraient largement expliquer la plus grande dangerosité de la surcharge adipeuse dans le site abdominal comparé aux autres localisations. Cependant, d'autres facteurs semblent impliqués, comme l'afflux plus grand d'acides gras adipocytaires au foie depuis les sites intra-adbominaux, notamment au cours de la lipolyse.

M. Claude DREUX

Existe-t-il actuellement des recherches pharmacologiques sur les agonistes du PPAR delta ?

Le rôle du facteur de transcription PPARδ sur l'expression des gènes impliqués dans l'oxydation mitochondriale des acides gras, ainsi que le phénotype résistant à l'obésité des souris transgéniques sur-exprimant le facteur dans le tissu adipeux a effectivement suscité un grand intérêt pour le développement de ligands spécifiques capables d'activer directement l'activité transcriptionnelle de ce facteur. Ces molécules existent actuellement, leurs effets métaboliques font l'objet d'études exhaustives par les grands groupes pharmaceutiques.

M. Roger BOULU

A-t-on observé des phénomènes d'apoptose dans les adipocytes ?

La mort cellulaire programmée n'a jamais été observée dans des adipocytes différenciés dans les conditions physiologiques. De tels phénomènes, touchant des cellules extrême-

ment riches en réserves lipidiques poseraient le problème du devenir des lipides ainsi libérés hors de structures cellulaires. Cependant la question de tels phénomènes touchant la population des cellules préadipocytaires reste ouverte.

M. Gabriel BLANCHER

Le tissu adipeux brun, dont l'importance est grande à la naissance, mais qui disparaît ensuite chez la plupart des sujets, peut-il jouer un rôle dans l'apparition de certaines obésités ?

Le rôle du tissu adipeux en tant que site capable de dissiper de l'énergie sous forme de chaleur joue un rôle important dans l'apparition de certaines obésités chez les rongeurs. Chez l'homme adulte, il est cependant peu abondant. Un élément nouveau dans ce contexte est la découverte de nouvelles protéines apparentées à la protéine découplante du tissu brun, capables elles aussi de découpler les oxydations mitochondriales et la production d'ATP énergie. La présence de ces protéines chez l'homme dans de nombreux tissus comme le muscle permet d'envisager leur rôle potentiel dans l'obésité humaine.

M. Jacques-Louis BINET

Une remarque sur les adipocytes de la moëlle osseuse tels que les observent les hématologistes : — ils ne sont pas modifiés par la maladie « obésité », — ils sont en rapport avec la maladie hématologique disparaissant dans l'apparitioin de cellules anormales. – ils peuvent disparaître très vite après l'irradiation par exemple au cours d'une greffe de moëlle.

Les particularités des adipocytes présents dans la moelle osseuse sont tout à fait remarquables dans le sens ou leur mode de fonctionnement semble être plus dépendant des conditions locales que de l'état de la balance énergétique. La physiologie de ces cellules est peu étudiée dans le contexte du métabolisme énergétique et les raisons de ces différences sont inconnues.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1367-1377, séance du 28 octobre 2003

Eléments de physiologie et de neurobiologie de la prise alimentaire

Physiological neurobiological aspects of feeding

Jean COSTENTIN*

RÉSUMÉ

Une brève revue, des mécanismes qui contrôlent la prise alimentaire, souligne l'influence de la glycémie, des triglycérides circulants et d'autres signaux adressés au système nerveux central à partir des adipocytes (leptine), du pancréas, du tractus difgestif. Les dispositifs hypothalamiques qui traitent ces informations sont décrits, faisant un inventaire partiel des neuropeptides et des neuroamines qui interviennent à cet égard.

Mots-clés : Faim. Neuropeptides. Hypothalamus.

SUMMARY

Many methods and technics have accumulated a considerable mass of data about the mechanisms which control food intake and energetic loss. After a presentation of the most relevant signals sent by peripheral organs to the central nervous system : Glucose, triglycerides ; from adipocytes : Leptin ; from pancreas : Insulin, pancreatic polypeptide, amylin, enterostatin ; from digestive tract : Ghrelin, cholecystokinin, peptide Y Y 3-36 we consider, especially at the hypothalamic level, their interpretation by neurones whose transmitters are either neuropeptides such as : Neuropeptide Y, Agouti Related Peptide, Cocaine/Amphetamine Regulated Transcript, Melanin Concentrating Hormone, alpha Melanocyte Stimulating Hormone, orexins/hypocretins, octadecaneuropeptide, nociceptin/orphanin FQ, opioid peptides, Interleukin 1, galanin, urocortin 2, Neurotrophic ciliary factor, Glutamate, or monoamines such as : Dopamine, Norepinephrin, serotonin, GABA, histamine, acetylcholine. After this brief synopsis one should not be surprised that this so complex system which regulates feeding may be affected by various disorders ; however one may be amazed by such a scarcity of drugs to influence it ; whatever may be it predicts many new pharmacological strategies in this respect.

Key-words : Hunger. Neuropeptides. Hypothalamus.

---

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Unité de Neuropsychopharmacologie, U.M.R. 6036 CNRS, Faculté de Médecine & Pharmacie, 22 Bd Gambetta — 76183 Rouen Cedex 1.

Tirés-à-part : Professeur Jean Costentin, à l'adresse ci-dessus.

Article reçu et accepté le 13 octobre 2003.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1367-1377, séance du 28 octobre 2003

INTRODUCTION

Au cours du dernier siècle, l'humanité a vu se transformer les conditions de vie qui prévalaient au cours des centaines de millénaires précédents. Désormais beaucoup d'humains accèdent à de grandes quantités de nourritures, agréables à la vue, à l'odorat et au goût, alors que leurs dépenses énergétiques (lutte contre le froid, pénibilité des travaux et des déplacements...) vont se réduisant régulièrement. Or la masse grasse du corps (15-20 %), dont l'inflation caractérise l'obésité, est la résultante, au long cours, de l'importance calorique des ingestats qui l'accroit et de la dépense énergétique qui la diminue.

Les dispositifs physiologiques qui régulent ces facteurs sont nombreux et complexes. Nous décrirons les signaux émis par la périphérie pour informer le cerveau, à court ou à long terme, sur les besoins énergétiques, sur l'état des stocks énergétiques constitués (adipocytes), ou sur les nutriments en transit dans le tube digestif. Nous évoquerons alors les structures cérébrales, les médiateurs et leurs récepteurs, qui interprètent et relaient les signaux précédents.

Les messages adressés au cerveau par les organes périphériques

Les apports alimentaires sont discontinus alors que la dépense énergétique est permanente, quoique variable en intensité. Le glucose et les acides gras constituent les énergies instantanément utilisables, mais aussi des formes de stockage au travers respectivement du glycogène hépatique et musculaire et des triglycérides adipocytaires.

Le glucose

Les variations de la glycémie sont perçues au niveau central par des neurones glucosensibles. Certains d'entre eux, présents dans le n. arqué de l'hypothalamus, ont pour médiateur le neuropeptide Y (*NPY*), orexigène, et sont activés par l'hypoglycémie. A l'opposé, l'accroissement de la glycémie induit une anorexie. La destruction de ces neurones glucosensibles par l'aurothioglucose, rend l'animal, qui ne perçoit plus le signal glycémique, boulimique et obèse [1].

Le pancréas émetteur de signaux

L'hyperglycémie a également pour effet d'induire une sécrétion correctrice *d'insuline* par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. L'insuline agira au niveau du noyau (n.) arqué et du n. ventromédian de l'hypothalamus pour réduire l'appétit.

Le glucose ne constitue pas le seul stimulateur de l'insulino-sécrétion. La seule vue des aliments, leur saveur sucrée (même due à la saccharine ou à l'aspartam) activent, au niveau central, le pneumogastrique (X) ; par une libération d'acétylcholine (*ACh*) en regard de récepteurs muscariniques, il déclenchera une sécrétion d'insuline. A l'opposé, les catécholamines (*adrénaline et noradrénaline*) par la stimulation de récepteurs du type alpha2 réduisent la sécrétion d'insuline.

Outre l'insuline, le pancréas sécrète le *polypeptide pancréatique* (36 acides aminés (a.a.)) qui appartient à la famille du *NPY* et du *peptide YY 3-36*. Par une action hypothalamique il diminue la prise alimentaire et accroît la dépense énergétique, en diminuant la libération de peptides orexigènes (*NPY, orexines*) et en accroissant la libération d'*urocortine* (40 a.a.) qui est elle anorexigène [2].

Le pancréas est à l'origine de *l'entérostatine.* Ce fragment pentapeptidique N terminal de la procolipase pancréatique est libéré dans le torrent circulatoire au cours de la digestion ; il développe des effets anorexigènes, spécialement vis à vis des aliments gras. Au niveau de l'hypothalamus, dans l'aire hypothalamique latérale (A.H.L.), l'entérostatine accroît la libération de dopamine (*DA*) et de sérotonine (*5HT*) [3].

Le pancréas, par ses cellules bêta, produit encore *l'amyline* (37 a.a.) qui, au niveau du n. arqué et de l'A.H.L., suscite un effet anorexigène en relation avec une baisse de l'activité des neurones à orexines et à Melanine Concentrating Hormone (*MCH*) [4].

Le tractus digestif émetteur de signaux

L'estomac, lors de sa distension met en jeu des fibres centripètes du X, et ce faisant active le noyau du faisceau solitaire (dans le bulbe), ce qui inhibe la prise alimentaire.

A l'opposé, pendant le jeûne, Il sécrète la *ghréline*, peptide acylé (28 a.a.), qui exerce des effets orexigènes. Quoiqu'elle stimule le récepteur suscitant la sécrétion de l'hormone de croissance (*GH*), son action anorexigène est indépendante de cet effet. La ghréline est également produite par des neurones hypothalamiques. Elle active les neurones à *NPY* (orexigène) et inhibe les neurones à Melano Stimulating Hormone (*α-MSH*) (anorexigène) [5].

L'intestin, au passage d'aliments gras, sécrète un octapeptide sulfaté, la *cholécystokinine* (*CCK8*). Elle stimule les axones sensoriels du X, de concert avec la distension gastrique, pour inhiber la prise alimentaire. De plus, la *CCK8* stimule la sécrétion d'insuline, aux effets centraux anorexigènes. On trouve aussi des neurones à *CCK* dans le cerveau. La *CCK* agit sur deux types de récepteurs, les uns de type A (1R) prédominent dans l'appareil digestif, les autres du type B (2R) prédominent dans le cerveau [6].

L'intestin grêle, ainsi que le côlon, sécrètent le *peptide YY 3-36*, (36 a.a.), d'une façon proportionnelle à la quantité de calories ingérées. Le taux circulant de ce peptide demeure élevé pendant plusieurs heures au delà du repas, créant, par une action sur le n. arqué, une sensation durable de satiété [7].

Les adipocytes émetteurs de signaux

Les *triglycérides* circulants accroissent dans l'hypothalamus perifornical l'expression de deux peptides orexigènes, l'*orexine* et la *galanine* [8].

Les adipocytes et la leptine

La mise en circulation croisée d'une souris génétiquement obèse avec une souris normale a réduit l'obésité de cette première, comme si la souris normale avait fourni à la souris obèse l'hormone qui lui manquait et dont l'absence suscitait son obésité. Cette hormone a été identifiée à une protéine (167 a.a.), appelée *leptine*, car elle maintient la minceur des individus. Les souris peuvent être obèses en raison d'une mutation du gène codant cette leptine, ou du gène codant son récepteur, ou de perturbations de l'accès au cerveau de la leptine [9].

L'estomac, lors des repas et en réponse à la *CCK*, sécrète aussi de la *leptine* [10].

Divers peptides hypophysaires affectent la prise alimentaire ; ainsi la *vasopressine* qui la diminue ou au contraire la *GH*, la *prolactine*, ou la forme désacétylée de la *MSH* qui l'accroissent.

Ces signaux, franchissant la barrière hémato-encéphalique, accédent à divers noyaux hypothalamiques qui vont les interpréter et modifier l'appétit et/ou la dépense énergétique (Figure 1).

Réception et interprétation centrales des messages périphériques

L'hypothalamus est le lieu principal du contrôle de la prise alimentaire ; il fait intervenir diverses populations neuronales dans le n. arqué, le n. ventro-médian, le n. paraventriculaire, l'A.H.L. (Figure.1). D'autres structures interviennent tels le n. du tractus solitaire, le n. accumbens (en relation avec l'hypothalamus latéral), ou encore le globus pallidus....

Nous allons illustrer ces mécanismes en mettant en scène et en relation divers neuropeptides impliqués dans les réponses à la leptine.

Mécanismes de l'effet anorexigène de la leptine

La leptine est d'autant plus sécrétée que le tissu adipeux est développé.

Dans le noyau arqué, elle stimule des neurones qui produisent de l'αMSH (à partir de la ProOpioMélanoCortine = *POMC*) et du Cocaïne/Amphetamine Regulated Transcript (*CART*). un ARNm générant le peptide *CART*. Les neurones *POMC/αMSH-CART* projettent sur l'A.H.L., où ils déclenchent une inhibition de la prise alimentaire [11].

La *leptine* agit aussi sur le n. paraventriculaire, d'où elle stimule dans l'antéhypophyse la sécrétion de *TSH* (et donc d'hormones thyroïdiennes), d'*ACTH* (et donc de glycocorticoides et d'androgènes surrénaliens) ainsi que le système sympathique, autant de facteurs qui intensifieront le métabolisme cellulaire.

Quand, par contre, le tissu adipeux se réduit, la sécrétion de *leptine* diminue, cette baisse est détectée dans le n. arqué, par des neurones exprimant le *NPY et l' Agouti*

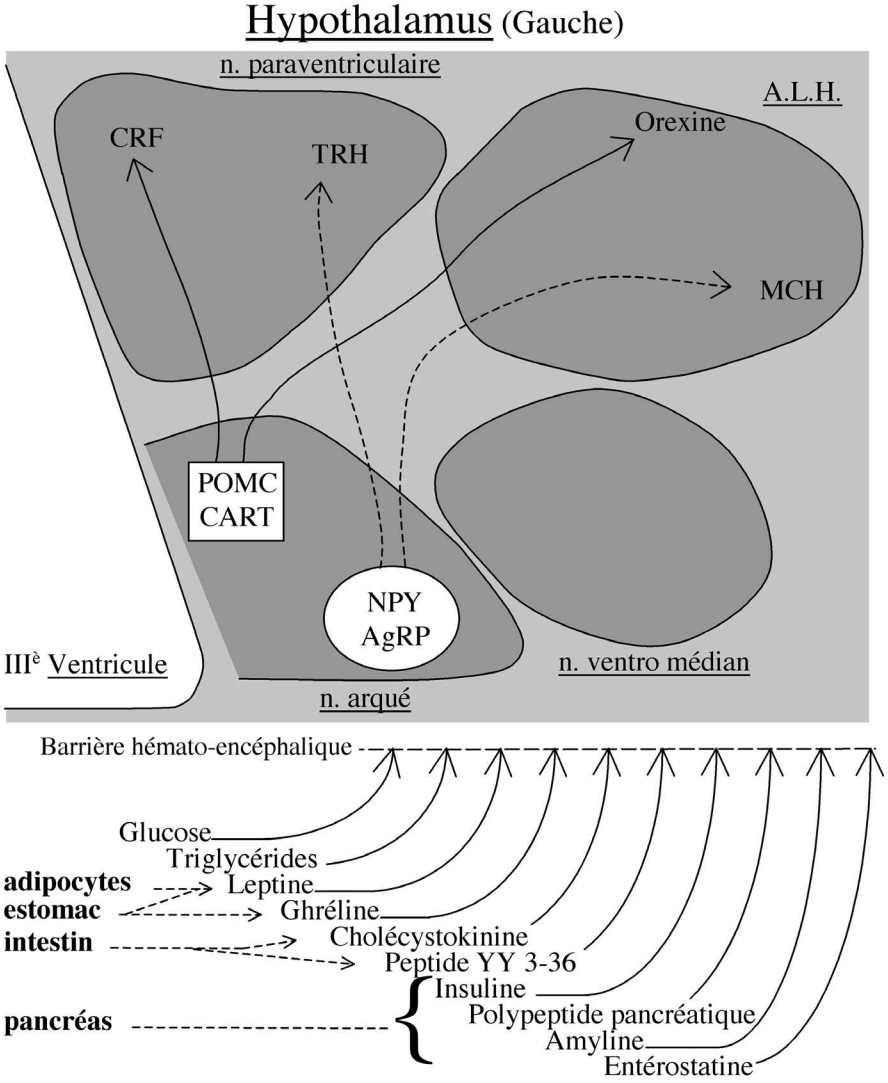


FIG. 1. — Signaux périphériques et éléments de leurs traitements par l'hypothalamus.

Related Proteine (*AgRP*) qui projettent sur le n. paraventriculaire, où ils inhibent les neurones contrôlant la sécrétion hypophysaire de *TSH* et *d'ACTH*. Ces neurones projettent aussi sur l'A.H.L., activant des neurones dont les médiateurs accroissent l'appétit : *l'orexine/hypocrétine* et la MCH. Les souris privées génétiquement du précurseur de la *MCH* sont maigres, hypophagiques, leur dépense énergétique est accrue ; à l'opposé, celles qui le surexpriment sont hyperphagiques et obèses.

L'AgRP interagit de façon remarquable avec l'*α-MSH*. Ces peptides, issus de neurones différents, agissent sur un même récepteur : le récepteur MC4. Pour celui-ci l'*α-MSH* est un agoniste, tandis que l'*AgRP* est un antagoniste [12]. Dans l'A.H.L., la stimulation du récepteur MC4 *(par l'α-MSH)* aboutit à une anorexie, tandis que son blocage (par *l'AgRP*) suscite un effet orexigène. La leptine, rappelons le, au niveau du n. arqué, active les neurones à *POMC/MSH-CART*, tandis qu'elle inhibe les neurones à *AgRP*. Cela conduit donc à une stimulation des récepteurs MC4 dans l'A.H.L. et partant à une anorexie.

Ces peptides et d'autres qui interviennent au niveau central dans la régulation de la faim sont rassemblés dans le tableau I.

Les monoamines et la régulation de la faim

Ces neuropeptides sont colocalisés avec des neuromédiateurs, en particulier des neuroamines qui, avec eux, interviennent dans la régulation de la prise alimentaire.

L'Acide Gamma Amino Butyrique (*GABA*) stimule deux types de récepteurs, les GABA-A (ionotropiques) et les GABA-B (métabotropiques) avec deux sous types 1 et 2. Les récepteurs GABA-B1 sont associés : aux neurones à *POMC/α-MSH-CART* dans le n. arqué ; aux neurones à *orexine* et à *MCH* dans l'A.H.L. ; aux neurones histaminergiques dans le n. tubéromamillaire [30].

L'acide glutamique, voit sa libération s'accroître dans le globus pallidus au cours de la prise alimentaire. La stimulation de ses récepteurs du type *N*–méthyl D.Aspartate (NMDA) parait jouer un rôle dans la satiété. Cependant, son injection dans l'hypothalamus latéral augmente la prise alimentaire, là où son produit de décarboxylation, le *GABA*, l'inhibe [31].

L'*histamine* (*HA*) cérébrale, n'émane que de quelques milliers de neurones prenant naissance dans le noyau tubéro-mamillaire. Un ensemble très cohérent de données établit que l'HA, en stimulant des récepteurs du type H1, présents dans le n. paraventriculaire et l'hypothalamus ventro-médian [32] est anorexigène.

La *sérotonine* (*5HT*) est présente dans l'hypothalamus médian et le n. paraventriculaire, siège des terminaisons de neurones ayant pris naissance dans les noyaux du raphé. En stimulant des récepteurs des types 5HT1 et 5HT2, la sérotonine induit une anorexie.

Des agents libérateurs de *5HT* (fenfluramine) ou inhibiteurs de sa recapture (la sibutramine ou des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine), ou des agonistes directs des récepteurs 5HT2c (*m*-chlorophénylpipérazine) sont anorexigènes. A l'opposé des agonistes des autorécepteurs *5HT1a*, qui inhibent la libération de 5HT (8-OH.DPAT, buspirone), sont orexigènes.

Dans le n. paraventriculaire, la stimulation de récepteurs 5HT2a, s'oppose aux effets orexigènes du *NPY* [33]. Dans le n. arqué, la stimulation de récepteurs 5HT2c, associés à des neurones à *POMC/MSH-CART*, induit une anorexie, supprimée par le blocage des récepteurs Mélanocortine des types 3 et 4.

TABLEAU 1. — Peptides orexigènes (en haut) et peptides anorexigènes (en bas).

Peptide (abréviation)	**Nombre d'acides aminés**	**Localisation**	**Récepteur(s)**	**←affecté par →affectant**	**Référence**
OREXIGENES					
Galanine Galanine-like peptide	29 60	intestin n. arqué n. paraV. (GABA, HA)		→↘ Insuline ↘ HA ↗ CRH ↗ NPY	[13]
Agouti Related Protein (AgRP)	132	n. arqué (NPY)	MC 3.4 (antagoniste)	←– Peptide YY 3-36	[14]
Hormone Concentrant la Mélanine (MCH)	19 cyclique	A. H. L.	MCH1, MCH2		[15]
Orexine A / Hypocrétine 1	33	n. arqué A. H. L.	OX1, OX2	←Glucose ←↗ Triglycérides ←Ghréline ←ACh	[16]
Neuropeptide Y (NPY)	36	n. arqué (AgRP)	Y2 autorécepteur, Y1-Y5	→AgRP, POMC, CART ←Leptine	[17]
Nociceptine	17	n. arqué	ORL1		[18]
ANOREXIGENES					
Neurotensine (NT)	13	Hypothal. Lat. n. ParaVentricul.	NT1	← Leptine	[28]
Proopiomélanocortine (POMC) → Hormone Mélano Stimulante (α–MSH)	13	n. arqué	MC4 (agoniste)	← Leptine	[29]
Cholécystokinine (CCK)	8	n. tractus solitaire Hypoth. médiobasal n. accumbens	CCKA périph CCKB central	→ Nociceptine	[30]
Corticotropin Releasing Hormone (CRH)	41	n. ParaV. n. Hypoth. Ventro méd.	CRF-R1 CRF-R2	← Leptine	[31]
Cocaine / Amphetamine Regulated Transcript (CART)	116	n. arqué n. ParaV. A.V.T.		→↗ MSH ↘ NPY	[32]
Octadécaneuropeptide (ODN)	18	gliale	Métabotropique		[33]
Urocortine 2	40	septum latéral connecté à Hypoth. Lat.	CRH-R2	→↘ Orexine	[34]
Cytokines, Interleukine 1 (IL1)					[35]
Facteur Neurotrophique Ciliaire (CNTF)					[36]
Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)					[37]
Fibroblast Growth Factor (FGF)					[38]

Des récepteurs 5HT1a, post synaptiques, sont présents dans l'A.H.L., sur des neurones à *MCH et à orexine* ; dans le n. arqué ils sont associés à des neurones à *POMC/MSH-CART* et à des neurones à *NPY-AgRP*.

La *dopamine* affecte la prise alimentaire de façon très différente selon qu'on considère son rôle au niveau hypothalamique, où elle est essentiellement anorexigène, via la stimulation de récepteurs D1 et D2 [35] ou au niveau du noyau accumbens, où elle stimule l'appétit selon des modalités en relation avec le sentiment de plaisir que suscite la prise alimentaire. La dopamine s'apparente à divers égards à " l'amine du plaisir " [36]. L'hédonisme constitutif de la personnalité humaine incite, à des degrés divers, les individus à mettre leurs comportements au service d'un plaisir plus fréquent, plus intense, plus durable. Ainsi la prise alimentaire, au delà du " manger pour vivre ", peut être utilisée pour susciter et entretenir le plaisir, installant alors " le vivre pour manger "

CONCLUSION

Ce survol des nombreux acteurs impliqués dans la régulation de la prise alimentaire fait entrevoir une multitude de mécanismes de dysfonctionnement, soit par excès, soit par défaut, ou encore sur un mode qualitatif, par l'aversion ou l'attrait sélectif pour une catégorie de nutriments. On n'est donc pas surpris qu'une fonction aussi complexe puisse se dérégler. Par contre, on peut s'étonner que les thérapeutiques permettant de manipuler cette fonction ne soient pas plus nombreuses. Elles se sont même appauvries dans un passé récent, avec la disparition des amphétaminiques et de la fenfluramine. Toutes les cibles biologiques distinguées par les recherches effectuées au cours de la dernière décennie laissent présager un renouveau et même une abondance de possibilités d'actions pharmacologiques, à la mesure de l'acuité de ces problèmes de société que sont l'obésité et l'anorexie mentale.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bergen H.T., Monkman N., Mobbs C.V. — Injection with gold thioglucose impairs sensitivity to glucose : evidence that glucose-responsive neurons are important for long term regulation of body weight. *Brain Res*., 1996, *23*, 332-6.

[2] Asakawa A, Inui A., Yuzuriha H., Ueno N., Atsuura G., Fujimya M. et *al.* — Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterol*. 2003, *124*, 1325-36.

[3] Koizumi M., Kimura S. — Enterostatine increases extracellular serotonin and dopamine in the lateral hypothalamic area in rats measured by microdialysis. *Neurosci. Lett.,* 2002, *320*, 96-8.

[4] Rushing P.A. — Central amylin signaling and the regulation of energy homeostasis. *Curr. Pharm. Des*., 2003, *9*, 819-25.

[5] Toshinai K., Date Y., Murakami N., Shimada N., Mondal M.S. et *al.* — Ghrelin — induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*, 2003, *144*, 1506-12.

[6] Blevins J.E., Stanley B.G., Reidelberger R.D. — Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats. *Brain Res*., 2000, *860*, 1-10.

[7] Batterham R.L., Cowley M.A., Small C.J. et *al.* — Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature,* 2002, *418*, 650-4.

[8] Wortley K.E., Chang G.Q., Davydova Z., Leibowitz S.F. — Peptides that regulate food intake : orexin gene expression is increased during states of hypertriglyceridemia. *Am J Physiol. Regul.Integr. Comp Physiol.,* 2003, *284*, R 1454-65.

[9] Cowley M.A., Smart J.L., Rubinstein M., Cerdan M.G., Diano S. et *al.* — Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a new network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001. *411*, 480-4.

[10] Bado A., Levasseur S., Attoub S., Kermogant S., Laigneau J.P. et al – The stomach is a source of leptin. *Nature,* 1998, *394*, 790-3.

[11] Vrang N., Tang-Christensen M., Larsen P.J., Kristensen P. — Recombinant CART peptide induces c — Fos expression in central areas involved in control of feeding behaviour. *Brain Res*., 1999, *818*, 499-509.

[12] Lu X.Y. — Role of central melanocortin signaling in eating disorders. *Psychopharmacol. Bull.*, 2001, *35*, 45-65.

[13] Krasnow S.M., Fraley G.S., Schuh S.M., Baumgartner J.W., Clifton D.K., Steiner R.A. — A role for galanin — like peptide in the integration of feeding, body weight regulation, and reproduction in the mouse. *Endocrinology*, 2003, *144*, 813-22.

[14] Fong T.M., Mao C., Mac Neil T., Kalyani R., Smith T., Weinberg D. et *al.* — ART (protein product of agouti related transcript) as an antagonist of MC — 3 and MC — 4 receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* 1997, *237*, 629-31.

[15] Forray C. — The MCH receptor family : feeding brain disorders ? *Curr. Opin. Pharmacol*., 2003,3, 85-9.

[16] Sakurai T. — Orexin : a link between energy homeostasis and adaptative behaviour. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2003, *6*, 353-60.

[17] Sahu A. — Interactions of neuropeptide Y, hypocretin — I (orexin A) and melanin — concentrating hormone on feeding in rats. *Brain Res*., 2002, *944*, 232-8.

[18] Polidori C., De Caro G., Massi M. — The hyperphagic effect of nociceptin / orphanin FQ in rats. *Peptides*, 2000, *21*, 1051-62.

[19] Sahu A., Carraway R.E., Wang Y.P. — Evidence that neurotensin mediates the central effect of leptin on food intake in rat. *Brain Res*., 2001, *888*, 323-347.

[20] Beck B., Stricker-Krongrad A., Richy S., Burlet C. — Evidence that hypothalamic neurotensin signals leptin effects on feeding behavior in normal and fat — preferring rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun..,*1998, *252*, 634-8.

[21] Degen L., Matzinger D., Drewe J., Beglinger C. — The effect of cholecystokinin in controlling appetite and food intake in humans. *Peptides*. 2001, *22*, 1265-9.

[22] Masaki T., Yoshimichi G., Chiba S., Yasuda T., Noguchi H. *et al.* — Corticotropin — releasing hormone — mediated pathway of leptin to regulate feeding, adiposity, and uncoupling protein expression in mice. *Endocrinology,* 2003, *144*, 3547-54.

[23] Kuhar M.J., Adams L.D., Hunter R.G., Vechia S.D., Smith Y. — CART peptides. *Regul.Pept*., 2000, *89*, 1-6.

[24] Garcia de Mateos-Verchere J., Leprince J., Tonon M.C., Vaudry H., Costentin J. —The octadecaneuropeptide [diazepam — binding inhibitor (33-50)] exerts potent anorexigenic effects in rodents. *Europ. J. Pharmacol*., 2001, *414*, 226-231.

[25] Inoue K., Valdez G.R., Reyes T.M., Reinhardt L.E., Tabarin A., Rivier J. et *al.* — Human urocortin II, a selective agonist for the type 2 corticotropin – releasing factor receptor, decreases feeding and drinking in the Rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther*., 2003, *305*, 385-93.

[26] Plata-Salaman C.R. — Cytokines and feeding. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*., 2001,Suppl. 5, S48-52.

[27] Lambert P.D., Anderson K.D., Sleeman M.W., Wong V., Hijarunguru A. et *al.* — Ciliary neurotrophic factor activates leptin — like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin – resistant obesity. *Proc. Nat. Acad. Sci*., 2001, *98*, 4652-57.

[28] Nagakawa T., Ogawa Y., Ebihara K., Yamanaka M., Tsuchida A. et *al.* — Anti-obesity and anti-diabetic effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent models of leptin resistance. *Int. J. Obes. Relat. Metab. disord.,* 2003, *27*, 557-65.

[29] Suzuki S., Li A.J., Ishizaki A., Hou X., Hasegawa M., Akaike T. et *al.*— Feeding suppression by fibroblast growth factor-1 is accompanied by selective induction of heat shock protein 27 in hypothalamic astrocytes. *Eur. J. Neurosci.,* 2001, *13*, 2299-308.

[30] Backberg M., Collin M., Ovesjo M.L., Meister B. — Chemical coding of GABA (B). receptor-immunoreactive neurones in hypothalamic regions regulating body weight. *J Neuroendocrinol.,* 2003, *15*, 1-14.

[31] Rada P., Mendialdua A., Hernandez L., Hoebel B.G. — Extracellular glutamate increases in the lateral hypothalamus during meal initiation, and GABA peaks during satiation : Microdialysis measurements every 30 S. *Behav. Neurosci*., 2003, *117*, 222-7.

[32] Morimito T., Yamamoto Y., Yamatodani A. — Brain histamine and feeding. *Behav. Brain Res.*, 2001, *124*, 145-150.

[33] Currie P.J., Coiro C.D., Niyomchai T., Lira A., Farahmand F. — Hypothalamic paraventricular 5-hydroxytryptamine : receptor specific inhibition of NPY-stimulated eating and energy metabolism. *Pharmacol. Biochem. Behav*., 2002, *71*, 709-16.

[34] Compere V., Li S., Leprince J., Tonon M.C., Vaudry H. — Effect of intracerebroventricular administration of the octadecaneuropeptide on the expression of pro-opiomelanocortine, neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone m RNA in rat hypothalamus. *Neuroendocrinol*., 2003, *15*, 197-203.

[35] Ladurelle N., Duterte-Boucher, D., Costentin J. — Stimulation of D1 and D2 dopamine receptors produces additive anorectic effects. *Fundam Clin. Pharmacol.,* 1991, *5*, 481-490.

[36] Costentin J. — Dopamine, amine du plaisir. In L'anhédonie – Le non plaisir et la psychopathologie. *Ed. M.-L. Bourgeois, Masson Edit*. 1999 97-116.

DISCUSSION

M. René MORNEX

Comment avec une circuiterie neuro hormonale si complexe dans l'hypothalamus une destruction très localisée peut-elle entraîner une obésité, ce qui a conduit à parler de centre de la satiété ?

Dans cette partie de bras de fer que jouent les peptides et neuroamines, orexigènes pour les uns, anorexigènes pour les autres, une destruction devrait aboutir à un effet diamétralement opposé à la tendance qui physiologiquement dominait. L'hyperphagie constatée après ce type de lésion inciterait alors à considérer que la région lésée contribuait

majoritairement à une pression anorexigène. Si le noyau arqué, le noyau para ventriculaire,l'aire hypothalamique latérale et le noyau ventro médian de l'hypothalamus sont des centres majeurs de la régulation de la faim, il existe néanmoins, à leur côté, d'autres structures impliquées dans cette régulation, telles le noyau accumbens. Ainsi donc, outre des médiateurs multiples, le système de régulation de la faim implique de nombreuses structures.

M. Roger BOULU

Quelles sont les principales cibles qui retiennent actuellement l'attention des chercheurs ?

Les espoirs qui étaient fondés sur des agents mimant l'α MSH seraient tempérés à tout le moins par des risques de mélanome. Interagissant sur le mode antagoniste avec les récepteurs CB_1 des cannabinoïdes, SANOFI-SYNTHELABO a développé une molécule, le rimonaban, qui devrait exercer des effets opposés aux effets orexigènes attribués au Tétrahydrocannabinol et donc être anorexigène. Le Ciliary Neurotrophic Factor ou CTNF a inspiré le développement d'une molécule CTNF— mimétique l'axoquine. Dans notre unité nous étudions des molécules antagonistes des récepteurs ORL_1 de la nociceptine ; des molécules qui mimeraient les effets de l'octadécaneuropeptide (ODN) et de son fragment octapeptidique (OP) auxquels nous avons découvert de très puissants effets anorexigènes. Nous étudions également les effets orexigènes d'un peptide que nous venons de découvrir que nous avons appelé 26RF amide.

M. Pierre GODEAU

Comment interviennent les antidépresseurs dans le contrôle pondéral et quelles sont leurs incidences sur les circuits neurobiologiques ?

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (IRSS) exercent globalement des effets anorexigènes en intensifiant de façon indirecte la stimulation de récepteurs sérotonergiques des types 5HT1 et/ou 5HT2 et/ou 5HT3. Pourtant leur ancêtre commun la clomipramine ferait plutôt prendre du poids. Cette différence pourrait être due à l'activité anti cholinergique muscarinique qui lui est attachée, simplement par l'inhibition du péristaltisme intestinal, elle accroîtrait le temps de séjour du bol alimentaire dans l'intestin et partant la résorption des nutriments, ce à quoi s'ajouteraient des effets centraux.

M. Jacques BATTIN

Comment expliquer le déficit hypogonadotrope dans les déficits en leptine ?

J'ai eu l'occasion d'évoquer les effets qu'exercent la leptine, via le noyau para ventriculaire sur l'enchaînement CRF – ACTH – Glycocorticoïdes, ou sur le continuum TRH –TSH – Hormones thyroïdiennes. J'imagine comme plausible, sans savoir même si cela a été exploré, que l'axe GnRH – FSH/LH – testostérone puisse être affecté.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1379-1389, séance du 28 octobre 2003

Remarques sur l'alimentation

Brief survey about feeding and obesity

Pierre DELAVEAU*

RÉSUMÉ

Les circonstances de l'apparition de l'obésité épidémique aux États-Unis vers les années 1980 sont brièvement rapportées. C'est principalement aux enfants que se rapportent les faits rassemblés par une abondante quête bibliographique. L'importance relative de la consommation de lipides, de protides et de glucides est soulignée, mettant en relief l'attrait de la saveur sucrée et le processus neuro-chimique du plaisir. En revanche l'auteur insiste sur le rôle singulier du lactose : à faible pouvoir sucrant, il n intervient pas dans ce circuit et ne provoque pas d'appétit du nourrisson. Ensuite les apports lipidiques et glucidiques aux enfants et aux adolescents sont souvent excessifs si une activité physique soutenue n'entraîne pas des dépenses équilibrées. Fruits et légumes sont insuffisamment présents dans le régime, surtout chez les populations peu fortunées. La sédentarité causée par la télévision et les jeux vidéo sont un facteur majeur du déséquilibre. Au lieu d'eau, les enfants boivent trop de boissons sucrées, apports de sucres en supplément non comptabilisé.

MOTS-CLÉS : LACTOSE. PRINCIPE DE PLAISIR. RÉCOMPENSE. BOISSONS. GLUCIDES. NUTRITION INFANTILE. NUTRITION ADOLESCENT. OBÉSITÉ.

SUMMARY

How the epidemic obesity appeared in the United States during the eightys. Respective intake of fats, proteins and saccharids in the diet is notified. Sugars such as sucrose provide pleasure and reward specially by infants and children. Lactose occurs in the life of the newborn with a peculiar situation ; its sweetening effect is weak and devoid of any neuro-chemical stimulation. The amounts of lipids and sugars in the daily diet are frequently excessive if physical activity is inappropriate. TVdinners are specially endangered. Eating too much snacks disrupts the physiological rhythm of the digestive economy. The carbonated soft beverages are used instead of water, affording large amounts of inapparent sugars. Ice creams are often too rich in sugars and lipids. Fruits and vegetable fibers fail in the diet.

KEY-WORDS *:* (Index Medicus) LACTOSE. PLEASUIRE-PAIN PRINCIPLE. BEVERAGES. CARBOHYDRATES. CHILD NUTRITION. ADOLESCENT NUTRITION. OBESITY.

---

* Membre de l'Académie nationale de médecine, 16 rue Bonaparte — 75272 Paris cedex 06.

Tirés-à-part : Professeur P. DELAVEAU, même adresse.
Article reçu et accepté le 13 octobre 2003.

Sans exclure d'éventuelles influences génétiques, qui prédisposeraient certains sujets, et sans écarter de possibles déséquilibres neuro-humoraux, il est rationnel, comme l'estiment de nombreux experts, de prendre en compte les changements des habitudes de vie survenus depuis une vingtaine d'années aux États-Unis [23, 29, 30], plus récemment dans d'autres pays dits industrialisés.

Schématiquement le surpoids résulte soit d'apports alimentaires excessifs, soit de dépenses réduites, soit encore de ces deux ensembles conjugués. La mise en réserve de lipides est un processus physiologique normal qu'il serait intéressant de mieux étudier, par exemple en physiologie comparée, chez les oiseaux migrateurs, les cétacés des mers froides, les camélidés... Ces graisses accumulées peuvent être comparées aux combustibles dont on charge les avions pour le fonctionnement des moteurs. Elles contribuent en outre à d'autres rôles : une isolation thermique, le modelage du corps, la protection mécanique contre les traumatismes. Un exemple trivial était naguère celui de porcs soumis à une suralimentation à base de céréales, betterave et pomme de terre, en vue de l'obtention d'une graisse abondante.

Dans l'histoire des hommes, la fonction d'épargne s'est souvent traduite par une considération flatteuse du surpoids — l'embonpoint était regardé comme un signe de richesse, de réussite, comme un modèle tel qu'on peut l'observer sur des statuettes de femmes callipyges de l'époque magdalénienne. En revanche on ignore l'obésité en période de famine...

Pour leur part, les dépenses sont dues au fonctionnement digestif, à l'activité nerveuse, à la thermogenèse, à la construction des tissus et organes, spécialement chez les sujets jeunes, au travail musculaire. Si une maigreur habituelle est le fait des déshérités, l'obésité est la sanction obligée d'une épargne excessive, caricaturale chez les nantis et les gloutons. Or, les variations journalières de l'alimentation sont larges ($\pm$ 23 %), à la différence des dépenses restant assez constantes, de $\pm$ 2 % [18].

Dans les conditions habituelles de la vie moderne, les estimations des dépenses ne sont pas toujours judicieuses, celles de la thermogenèse étant souvent surestimées : la température ambiante des lieux de séjour et de travail est passée de quelque 15-18°C à plus de 20° C maintenant. D'autre part, du fait de l'urbanisation intensive, de la mécanisation systématique, de la multiplication des ascenseurs et des automobiles, de la généralisation du ramassage scolaire... les dépenses musculaires individuelles sont réduites.

De leur côté les entrées bénéficient souvent d'une propagande publicitaire abusive [21] qui influence trop souvent le comportement des enfants. Trop souvent sédentaires, possèdent-t-ils les mécanismes de régulation suffisants pour porter une attention raisonnable « d'une part aux aliments manufacturés à densité énergétique élevée et d'autre part aux aliments conçus pour ne pas nourrir, tout en ayant des propriétés sensorielles agréables ? » [2]. Or, contre toute logique, les enfants ont tendance à privilégier les aliments à fort pouvoir énergétique en délaissant légumes et fruits riches de fibres et pauvres en calories, ce que l'on constate habituellement dans les restaurants communautaires et même à domicile.

Pour apporter un complément à l'étude collective de notre Compagnie, deux séries de réflexions seront retenues ici : I — un bref exposé historique de l'apparition des premiers cas aux États-Unis. II — un essai d'analyse de plusieurs incidences alimentaires et physiologiques, touchant particulièrement les enfants.

Apparition de l'obésité épidémique.

En 1970, le saccharose passait pour favoriser une suractivité féconde, favorable au sportif (l'aliment du muscle) et à l'intellectuel (l'aliment du cerveau). Mais les cours mondiaux du sucre s'envolèrent brusquement, ce marché étant connu pour sa « volatilité », ce qui conduisit au renchérissement des produits alimentaires aux États-Unis (1972-1973).

Des raisons socio-économiques et politiques obligent alors le gouvernement américain à réagir alors au plus vite, en pleine guerre du Vietn am et à mettre sur le marché des produits alimentaires moins chers et accessibles aux plus pauvres, cela sans rompre l'équilibre entre la production intérieure et les achats [7]. La meilleure solution alors, paraît être l'importation massive de corps gras peu chers, d'origine tropicale. Malgré leur valeur nutritionnelle discutée, ils seront disponibles à bas prix. Un second remède est, par application de travaux japonais antérieurs, la fabrication de glucose et de fructose par hydrolyse de l'amidon de maïs, produit en abondance. Désormais les sirops de fructose et de glucose occuperont une large place sur le marché, en concurrence du saccharose traditionnel. Deux catégories majeures d'aliments sont donc devenus largement disponibles, favorisant la consommation générale. En outre l'introduction de fructose en sirop, à pouvoir sucrant supérieur à celui du glucose, aura pour conséquence de permettre aux fabricants de boissons de type coca d'accroître les volumes des flacons tout en réalisant de substantiels bénéfices [7].

Deuxième circonstance : une forte impulsion donnée aux restaurants *fast foods*. Comme leur clientèle se réduisait, les promoteurs réagissent avec vigueur : plutôt que de procéder à des rabais, ils accroissent les rations avec des prix dégressifs. Le succès des plats géants est alors immédiat, conduisant vite à une fréquentation accrue et assidue. Bénéficiant de rations surabondantes et peu coûteuses, de nombreux clients adultes se mettent à les consommer de façon habituelle et prennent goût à cette gloutonnerie : sans en prendre conscience les clients deviennent boulimiques ! En 1999, à eux seuls, ils dépenseront 66 milliards de dollars sur les 110 obtenus au total par les entreprises de *fast foods*.

En observant ces gros mangeurs à allure de goinfres, apparemment comblés et en nombre croissant, les jeunes adultes [13] et les enfants, spécialement dans les couches mal nourries de la population, suivent ces modèles insolites, mais séduisants.

À cette époque (années 1980), le changement du comportement des enfants trouve en outre des racines profondes du fait de l'évolution des mentalités, en Californie, touchant le rôle de la mère de famille, la discipline des repas, le choix des aliments.

Les nouveaux penseurs conseillent de laisser les jeunes décider de leur alimentation, rejetant à leur guise les règles classiques jugées contraignantes [23, 29, 30].

Autre élément économique à retentissements sociaux, les progrès des industries agro-alimentaires font éclore en nombre croissant les *snacks*, c'est-à-dire des encas, viennoiseries et diverses friandises, riches en lipides et en glucides et dépourvus de fibres végétales. Leur succès grandissant concorde avec les conseils des puériculteurs d'avant garde qui recommandent une totale indépendance pour les choix alimentaires des enfants. Au lieu d'être des suppléments occasionnels aux repas à heures fixes, ces *snacks* deviennent les aliments presque exclusifs consommés de façon fantaisiste et répétitive [33]. Cette pratique contribuera largement à la désorganisation du schéma alimentaire habituel avec ses conséquences physiologiques et, en même temps, au déséquilibre des relations familiales [7].

Il faut souligner aussi le rôle néfaste de l'obéissance servile à la télévision qui s'accompagne de repas sans relief et d'une abondante prise d'aliments quelconques à toute heure (*TV dinners*) – tout cela les auteurs français le dénonceront également [2].

Aux États-Unis encore l'affaire des boissons sucrées se met bientôt à jouer un rôle majeur chez les jeunes. Après la découverte des vitamines et de leurs fonctions, une nouvelle industrie se développe : celle des jus de fruits. Peu à peu on se met à les sucrer, le succès de la saveur douce allant dans un sens inverse de celui de l'amertume. La consommation des *soft drink* est actuellement le fait d'environ 2/3 des filles et de 3/4 des garçons enfants et adolescents. Or la prévalence des jeunes en surpoids ou franchement obèses s'élève à 20 % de la population. On ne peut manquer de signaler la célèbre enquête de Ludwig & coll. [22], auprès d'adolescents de Boston : ils consommaient cinq fois plus de boissons sucrées que le faisaient leurs devanciers en 1950. Quant au surpoids et à l'obésité, naguère rares, ils se sont régulièrement élevés, ces auteurs calculant que chaque verre supplémentaire de boisson sucrée quotidiennement absorbé augmente de 1,6 le risque relatif d'obésité associée.

Autre trait dominant de l'alimentation américaine, peut-être sous influence italienne : la forte consommation d'*ice creams.* Riches en lipides (crème du lait), on les charge de sucre à haute teneur pour compenser l'effet du froid. Aromatisés surtout à la vanille, ils sont devenus les desserts presque obligés des restaurants collectifs. Cet aromate à saveur doucereuse (vanilline) contribue-t-il à créer des circuits neurochimiques de plaisir, étant donné l'existence de récepteurs vanilloïdes et de relations avec le NMDA [9, 15] ?

Créant des émules par esprit d'admiration et d'imitation, ces habitudes passèrent en Grande-Bretagne vers 1985 et cinq ans après sur le continent [1].

Nouveaux regards sur les aliments et les nutriments

C'est le cas des jeunes enfants qui sera considéré en priorité ici. En ce qui concerne les lipides, dont l'accumulation sera en cause, retenons que les chaînes des acides

gras ne subissent souvent que peu de modifications au cours de la digestion, puis de la mise en réserve dans les adipocytes. D'un point de vue énergétique, les lipides couvrent environ la moitié des besoins du nouveau-né, puis du nourrisson. Ils passent pour responsables de l'appétence au lait maternel [16].

De façon générale, la grande palatabilité des aliments gras va généralement à l'inverse de leur pouvoir de rassasier, inférieur à celui des glucides et des protides, ce qu'on peut constater déjà chez des enfants âgés de quelques années [32]. Au cours de cette phase de la jeune enfance, on a d'ailleurs décrit une « hyperphagie due aux lipides », une suralimentation passive. Dans les restaurants collectifs en particulier, on peut constater la faveur accordée aux aliments frits, charcuteries grasses, mayonnaises et autres sauces ajoutées aux aliments carnés. Toutefois cette explication simpliste ne satisfait pas tous les auteurs.

Quant aux protides, leur rôle est peu fréquemment soupçonné, mais Rolland-Cachera & coll. [27] l'ont souligné au début de la vie, avec une relation significative entre les apports protéiques à l'âge de 10 mois, l'IMC, l'indice de masse corporelle et la disposition des réserves lipidiques dans l'organisme à des âges plus avancés : un excès de protéines, venant de préparations de substitution au lait maternel favoriserait une future surcharge pondérale en même temps qu'une réduction de la sécrétion de l'hormone de croissance (hGH) et de la lipolyse.

On dénombre une vingtaine de travaux sur cette question. Parmi eux, une large enquête réalisée sur 10 000 enfants par des auteurs bavarois [19] montre que les enfants nourris au sein de façon prolongée ont significativement moins de chances de manifester surpoids et obésité que les enfants nourris par des laits de substitution. Ces recherches devront être reprises parmi d'autres populations et pour déceler les causes de cet intéressant comportement.

Les sucres nous retiendront plus longtemps. Comme le souligne Fantino [11], l'attrait pour le sucré est présent dès les premières heures de la vie. La vitesse de succion du nouveau-né et le volume de son repas sont augmentés si du sucre est ajouté au lait du biberon. Dès ce moment peut s'installer un système de récompense bien connu en physiologie et en pharmacologie, sur lequel nous reviendrons. Certains sucres de la ration quotidienne occupent une place à part du fait que *seule la saveur sucrée est liée à la notion de plaisir* [4, 6, 8, 12]. Mais cette conception n'est pas partagée par tous les auteurs. Peut-être faudrait-il attacher plus d'importance à l'index glycémique, les aliments à index élevé ayant le pouvoir de favoriser l'hyperphagie des sujets adolescents obèses.

Quant aux oligosaccharides (plus de 100 ont été reconnus dans le lait humain), leur rôle commence à être mieux connu. Notre confrère Lestradet [20] insistait sur l'intérêt de l'allaitement pour protéger le nouveau-né de plusieurs infections digestives et respiratoires. Plusieurs auteurs, maintenant moins préoccupés par les immunoglobulines que naguère, montrent que ces dérivés glucidiques (en particulier des mucines) entravent la fixation des bactéries et virus sur les récepteurs des cellules épithéliales du jeune consommateur de lait. Ils pourraient bien

servir de modèles pour la synthèse imitative de médicaments anti-infectieux d'un nouveau style.

Apparemment sans secret, le lactose est pondéralement majoritaire [17, 25, 26, 28]. Dans la molécule de ce disaccharide, la portion galactose servira à la construction des galactolipides du cerveau, l'excès de cet hexose devant être isomérisé en glucose, nutriment de toutes les cellules, ultérieurement et de façon progressive, par un système enzymatique du nourrisson. Chez le fœtus, l'apport glucidique était assuré simplement sous forme de glucose, directement depuis le sang maternel. Dans le lait, l'apport glucidique, au rôle considérable, est assuré par le lactose qui est une sorte de *proglucose*, un transporteur discret à la fois de glucose et de galactose, à faible saveur sucrée (pouvoir sucrant relatif inférieur à 30 % de celui du saccharose). De la sorte le petit mammifère ignorera longtemps la saveur franchement sucrée, la seule pour laquelle il manifeste un réel attrait. Là se trouve probablement la raison du passage, surprenant d'un point de vue de l'économie énergétique, du glucose au lactose, dans la glande mammaire de la mère, puis de l'hydrolyse du lactose et de l'isomérisation du galactose chez son petit [9].

Nourri au sein, le nourrisson règle parfaitement sa consommation sans excès et, partant, la production mammaire de sa mère [26], à la différence de ce qui se produit au cours de l'alimentation au biberon qui peut entraîner plus facilement un surdosage.

Or on a admis, à la suite des travaux de Blass depuis 1988 [5], confirmés par plusieurs autres équipes, la notion que plusieurs sucres (saccharose, glucose, fructose) possèdent des propriétés analgésiques. Outre cet effet, il faudrait parler de la sensation de plaisir procurée par l'absorption de sucre. Cela était connu confusément dans les traditions ancestrales de divers pays et de nombreuses infirmières spécialisées en pédiatrie. À la suite de nombreuses publications confirmant et précisant les premières observations, peuvent être retenus les points suivants. Téter réduit la dépense d'énergie par suppression des cris et de l'agitation, diminue la fréquence cardiaque et la réactivité à toute stimulation éventuellement nuisible. Administrée par voie orale, une solution de saccharose (2 ml d'une solution 0,17 à 0,51 molaire, soit à 342 g de saccharose / 1 litre d'eau). chez le nourrisson et chez le Raton élève le seuil douloureux, réduisant des 2/3 l'intensité de la douleur. De type tout ou rien, la réponse se manifeste après un délai optimal de deux minutes. Glucose et fructose sont actifs à l'instar du saccharose. En revanche, à la concentration allant de 0,17 à 0,51 M, le lactose n'est pas analgésique [4].

Cette action paraît due à l'intervention d'opioïdes endogènes (bêta-endorphines) puisque, chez le Rat, l'effet est bloqué par l'administration de naloxone ou de naltrexone, antagonistes des récepteurs mu et que l'effet ne se manifeste pas si la mère de l'enfant avait reçu de la méthadone au cours de sa grossesse.

De la sorte l'administration de sucre est devenue le traitement analgésique le plus efficace et le plus anodin au cours des circoncisions, fréquentes aux États-Unis, et également des prélèvements de sang au talon. Cette première rencontre du jeune

enfant avec la saveur sucrée induit-elle la création d'un système d'information neurochimique définitif au cours de toute la vie, rejoignant ce que l'on savait déjà du système dopaminergique, dont il a été déjà question dans un exposé précédent ?

Il convient de souligner à ce point de vue le souci du législateur (arrêté du 11 janvier 1994) et des fabricants de laits de substitution du premier âge et des laits de suite d'apporter des sucres nécessaires à la nutrition, mais pour la très grande majorité dépourvus de pouvoir sucrant. C'est pourquoi on fait une si large place aux maltodextrines.

De nouveaux contacts avec les produits sucrés se produisent avec les préparations industrielles appelées « petits pots ». Avant de faire prendre ces produits par leurs jeunes enfants, il est fréquent que les mamans les goûtent et ce sont leurs références gustatives qui modulent le choix et guident les décisions des fabricants. Cela explique que nombre des préparations à succès commercial sont plus sucrées qu'il ne conviendrait pour les jeunes enfants : teneur de 10 à 16 % en sucres assimilables pour des compotes, des plats de carottes et autres légumes, cela dès l'âge de quatre mois comme le soulignent les étiquettes. Le goût du sucre va donc s'ancrer dans le système sensoriel de l'enfant, à la différence de ce qui se serait passé si, selon le dispositif naturel, l'enfant avait continué de n'être alimenté que par allaitement.

Ensuite les étalages attrayants et les publicités alléchantes à la télévision inviteront de façon réitérée les enfants à consommer. Les données réunies par des organismes officiels en France [CREDOC, INSEE, SCEE, DGCCRS] et au cours de certaines enquêtes de journaux sont instructives en ce qui concerne ces aliments solides et les boissons.

Autres rencontres

En effet les boissons sucrées (*sweet drinks, soft drinks, carbonated drinks, sodas*) apparaissent comme un des facteurs prépondérants parmi les causes alimentaires. Tandis que naguère les enfants se désaltéraient avec de l'eau, ils consomment maintenant surtout force *jus de fruits* et *boissons rafraîchissantes*, classées selon les catégories officielles actuelles. En France, la progression est importante : pour les jus sucrés et les *colas* respectivement (en millions de litres 287 et 355 (1988) ; 833 et 844 (1998) ; 882 et 866 (1999) (Service central des enquêtes et statistiques du ministère de l'Agriculture). La charge de saccharose par litre y atteint souvent 100 g, parfois 150 g. Or la pression osmotique de toute boisson fortement sucrée la rend moins désaltérante que l'eau et invite le buveur à réitérer. Comme les sucres dissous échappent à son attention, ils ne sont pas comptés dans la ration calorique [3]. Et les étiquettes sont-elles lues avec attention ?

En France, pour ne pas être de reste, on a multiplié les points de distribution de ces boissons, y compris dans les centres d'enseignement où elles contribuent parfois au financement des caisses scolaires...

La progression récente de l'obésité des enfants en Chine s'explique en grande partie par l'imitation que les petits Chinois font du modèle américain, absorbant en particulier des boissons sucrées, sodas et *cocas* à gros succès.

Autre remarque, l'étiquetage est notoirement insuffisant en ce qui concerne les boissons dites rafraîchissantes : les flacons et boîtes métalliques qui les contiennent sont loin de porter toutes les précisions désirées. On n'indique pas la teneur exacte en sucres à fonction édulcorante et en caféine. Quelle est la position administrative obligatoire ? Il semble en être de même dans le cas des barres de chocolat fourrées.

Le sucre récompense est un autre aspect, à la fois trivial et plus secret à regarder avec réalisme. Il est habituel chez les dresseurs d'animaux, herbivores tel que le cheval et même carnivores comme le chien. Ce type de gratification se retrouve lorsque, à un enfant, on promet, s'il est sage, une sucrerie – on retrouve le schéma signalé à propos des nouveau-nés souffrants. Fort étudiée chez le rat et chez le singe, cette récompense possède ses racines dans les organes du diencéphale avec la production de dopamine et d'endorphines. Puisque l'animal d'expérience est soumis à des contraintes orchestrées par la production et la mise en action de ces effecteurs, comment l'espèce humaine y échapperait-elle ? Bien que garantis contre une éventuelle pénurie, par leurs surabondantes réserves adipeuses, les obèses se précipitent goulûment sur toute sucrerie disponible, comme dominés par un besoin incoercible pour eux-mêmes, une véritable dépendance.

Il conviendrait de regarder aussi la place privilégiée du chocolat qui associe divers facteurs à la présence de constituants pharmacologiquement actifs [6], la phényléthylamine à propriétés sympathomimétiques modestes et la théobromine (méthylxanthine). Il n'est pas étonnant que le chocolat soit une sorte de refuge, d'aliment-médicament, qui procure du plaisir par les circuits neuro-chimiques déjà présentés. Il est particulièrement consommé par des jeunes femmes lors de moments périodiques de découragement et de légères dépressions.

Remarquable également est l'importance du café dans la vie des citadins actuels. Or c'est un agent pharmacologique à multiples effets que la caféine, trop fréquemment présente, à des doses non indiquées au consommateur, par exemple dans les boissons de type *cola*.

Vivant au contact de maîtres obèses, des animaux de compagnie sont eux-mêmes en surpoids, ce qui prouve la facilité des dérives alimentaires et rend moins plausible l'hypothèse étiologique d'une survenue de mutations.

Puisque des animaux (oiseaux, cétacés des mers froides) utilisent efficacement le système d'épargne des graisses, on peut espérer que l'homme, qui s'estime d'une essence supérieure, parvienne volontairement à rééquilibrer ses dépenses énergétiques. Jadis, au moment de son introduction dans la langue française (1354), le mot gourmand qualifiait celui « qui mange avec avidité ». Cette signification appuyée avait fait placer la gourmandise parmi les péchés capitaux de l'Église catholique. De nos jours, le sens s'est beaucoup affaibli dans le vocabulaire de la gastronomie. Il

n'en reste pas moins qu'une tentative de lutte contre le surpoids et l'obésité exige nécessairement un retour à la maîtrise de soi.

CONCLUSION

Peut-être des facteurs génétiques pourraient-ils intervenir en supplément, mais, par la simple observation de faits historiques, ce sont les facteurs alimentaires qui impriment puissamment leur marque dans l'installation et le maintien de l'obésité épidémique.

Si des mesures judicieuses ne sont pas rapidement prises, l'épidémie continuera de se répandre, touchant les enfants avant qu'ils deviennent des adultes obèses et les maladies provoquées par l'obésité se déchaîneront. Il est beaucoup plus facile de prévenir que de traiter.

Quelles mesures ? Respecter la régularité du rythme des repas, leur composition équilibrée avec l'indispensable présence de légumes et de fruits, proscrire le grignotage à toute heure, écarter les friandises et sucreries superflues, se méfier des aliments trop riches en calories si les dépenses physiques ne les réclament pas. Ne faire connaître au nourrisson la saveur sucrée que le plus tard possible. Prendre conscience de la création de circuits du plaisir difficiles à interrompre ensuite.

Encourager l'éducation physique, simplement la marche à pied, ne pas gaspiller un temps précieux devant les écrans de télévision et de jeux vidéos qui absorbent beaucoup trop les enfants et les rendent sédentaires.

Outre les excès alimentaires, manquent gravement des exercices physiques, adultes et enfants devenant trop sédentaires, en particulier à cause des heures très nombreuses passées devant le écrans de télévision.

Demander aux autorités et aux fabricants de l'industrie agro-alimentaire de préciser de façon bien lisible sur les étiquettes les teneurs en constituants énergétiques, particulièrement en glucides et en lipides et recommander aux consommateurs d'en tenir compte. Conseiller de réduire la teneur en sucres libres des aliments industriels comme le font maintenant des fabricants avisés.

Accompagner les règles matérielles de restriction des apports alimentaires d'un retour à une certaine rigueur dans le comportement.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Basdevant A., Laville M., Ziegler O. — Guide pratique pour le diagnostic, la prévention, le traitement des obésités en France. *Diabètes Métabol*., 1998, *24,* 10-42.

[2] Bellisle F. — Le comportement alimentaire humain. Approche scientifique. *Institut Danone. Bruxelles*, 1999.

[3] Beridot-Therond M., Arts I., Fantino M., Gueronniere V. (de la) — Short-Term Effects Of The Flavour Of Drinks On Ingestive Behaviours In Man. *Appetite* 1998, *31*, 67-81.

[4] Blass E.M., Atish Shah — Pain reducing Properties of Sucrose in Human *Chemical Senses* 1995, *20* : 1, 29-34.

[5] Blass E.M., Fitzgerald E. — Milk-induced analgesia and conforting in 10 — day-old rats : opioid mediation. *Pharm. Biochem. Behav.,* 1988, *29*, 9-13.

[6] Costentin J. — Dopamine, amine du plaisir. *in* Bourgeois M.L. L'anhédonie. Le non-plaisir et la psychopathologie. *Masson éd., Médecine et psychothérapie. Paris*, 1996, 97-116.

[7] Critser G. — Fat Land. How Americans become the fattest people in the world. *Houghton Mifflin Company Boston New York* 2003.

[8] Debry G. — Glucides à saveur sucrée, édulcorants et santé. Volume I : Sucres et santé. *John Libbey Eurotext*, Paris, 1996.

[9] Delaveau P. — Le lactose dans le lait. Hypothèse sur son importance biologique. *Ann pharm franç.* 2003, *61* : 5, 340-342.

[10] Drewnowski A. — Energy, density, palatability and satiety : implications for weight control. *Nutr. Rev.,* 1998, *56*, 347-353.

[11] Fantino M. — Interactions saveurs sucrées – balance énergétique. In Messing B. *Sucre et Nutrition. Doin éd. Paris* 2002, 30-40.

[12] Faurion A. — Le goût sucré. 53-69. *In M*essing B. Sucre et Nutrition Doin éd. Paris 2002, 53-69.

[13] Flynn M., Goldberg G., Prentice A., Colet T. — Etiology of obesity III. In Obesity. The report of the British Nutrition Foundation Task Force. Oxford, *Blackwell Science*,1999, 45-60.

[14] Frey J. — Les phéromones : un moyen de communication sous-estimé dans l'espèce humaine. *Ann. Biol. Clin*. 2003, *61* : 3, 275-278.

[15] Gunthorp M.J., Benham C.D., Randall A., Davis J.D. — The diversity in the vanilloid (TRPV) receptor family of ion channels. *Trends in Pharmacol. Sciences* 2002, *23* : 4, 183-191.

[16] INSERM — Obésité, dépistage et prévention chez l'enfant. Expertise collective 2002.

[17] Jeness R. — The composition of human milk. *Semin.Perinatol*., 1979, ***3*** : 3, 225-.39.

[18] Jequier E. — Pathways To Obesity. *Intern. J. Obes.* 2002, *26* Suppt ; 2, S12-S17.

[19] Koletzko B., Giradet J.-PH., Klish K., Tabacco O. — Obesity in Chidren and Adolescents Worldwide : Current Views and Future Directions. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2002, *35*, Suppl. S205-S213.

[20] Lestradet H. — Quel lait pour les nourrissons ? *Cahiers Nutr et Diétét*. 1982, *17* : 1, 49-62.

[21] Lewis M.K., Hill A.J. — Food advertising on British children's television : a content analysis and experimental study with nine-year old. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998, *22*, 206-214.

[22] Ludwig D.S., Peterson K.E ., Gortmaker S.L. — Relations between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity : a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001*, 357*, 505-508.

[23] Mokdad A.H., Serdula M.K., Dietz W.H. — The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1999. *J. Amer. Med. Ass.* 1999, *282*, 1519-1522.

[24] Newburg D.S. — Human milk glycoconjugates that inhibit pathogens. *Curr Med. Chem.,* 19999, *6* : 2, 117-27.

[25] Putet G. — Besoins nutritionnels des prématurés *in Traité de Nutrition pédiatrique*. *Maloine éd. Paris* 1996, 337-342.

[26] Rey J. — Les laits destinés à l'alimentation du nourrisson. *Rev. Pédiatrie* 1979, *12* : 1, 21-32.

[27] ROLLAND-CACHERA M.F., COLE T.J., SEMPE M., TICHET J., ROSSIGNOL C., CHARRAUD A. — Body mass index variations centiles from birth to 87 years. *Eur. J. Clin. Nutr.*1991*, 45,* 13-21.

[28] SALLÉ B. — Traité de nutrition pédiatrique. Le lait de femme. *Maloine* Paris 1996.

[29] SATCHER D., LUEBKER R.V. — How physically active are American children and what we do about it ? *Intern. J. Obesity* 1999**,** *23*, S12-S17.

[30] SATCHER D. — The Surgeon General's Call to Action to Prevent and Decrease Overweight and Obesity. Washington D.C. U.S. Department of Health and Human Services 2001.

[31] TREVINO R.P., HALE D.E., RODRIGUEZ R., BAKER G. & GOMEZ J. — Diabetes risk factors in low-income Mexican-American children. *Diabetes Care* 1999, *22*, 202-207.

[32] WHO WORLD HEALTH ORGANIZATION. — Obesity : preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity. 35 June 1997, Geneva 1998.

[33] ZIZZA C.L., MARIA-RIZ A., POPKINS B. — Significant increase in young adults' snacking a cause for concern. *Preventive Medicine* 2001, *32*, 303-310.

DISCUSSION

M. Gabriel BLANCHER

La saveur sucrée particulièrement intense de certains aliments consommés par le jeune enfant peut-il être un facteur d'apparition de l'obésité ?

D'après l'état des publications il semble qu'on n'ait pas enregistré de survenue d'un surpoids chez les nourrissons, mais la création de « circuits du plaisir » est faite trop tôt dans la vie de l'enfant. Ces circuits passent par la sécrétion d'endorphines depuis l'excitation des bourgeons gustatifs et la transmission à l'hypothalamus.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1391-1395, séance du 28 octobre 2003

Conclusion

Maurice TUBIANA*

L'obésité et le surpoids font peser sur la santé des pays industrialisés et en particulier de la France, des menaces équivalentes à celles du tabac et de l'alcool. Il est urgent de prendre conscience de cette catastrophe annoncée et d'envisager les mesures permettant de lutter contre elle. Les très intéressantes communications que nous venons d'entendre montrent qu'il est extrêmement difficile de faire maigrir un obèse car on se heurte à des mécanismes de défense mis en œuvre par l'organisme pour préserver sa réserve graisseuse. Il faut donc en priorité agir pendant la période de constitution de l'obésité, que celle-ci se situe pendant l'enfance ou l'adolescence ou vers 50-60 ans. En terme pratique, ceci signifie qu'à tout âge, il faut apprendre aux Français à surveiller leur poids et à réagir dès qu'apparaît une tendance à l'augmentation. Il ne faut pas attendre d'être en surpoids ou, a fortiori, obèse pour changer son comportement.

On observe depuis deux décennies, dans tous les pays de l'Union Européenne (U.E.) une *augmentation du poids* de l'ensemble de la population [1]. Il faut lutter contre celle-ci, chez chaque individu comme dans la population, car certaines des conséquences de l'excès de poids (telle l'augmentation de l'incidence de certains cancers) apparaissent dès que l'on passe de la *normalité* au surpoids et s'aggravent ensuite graduellement en fonction de l'excès de l'Indice de Masse Corporelle (IMC).

L'accroissement du poids à tout âge est le résultat d'un déséquilibre entre le nombre de calories ingérées et dépensées. Pour lutter contre lui, il faut à la fois restreindre l'apport et augmenter la dépense c'est-à-dire l'activité physique (lutter contre la sédentarité). Les deux sont difficiles en raison de facteurs individuels et sociaux.

Un facteur qualitatif intervient : la densité calorique élevée de certains aliments (riches en graisses et en sucres rapides) et boissons sucrées paraît jouer un rôle important. Inversement, la consommation d'autres aliments tels les fruits et légumes est bénéfique, non seulement en raison de leur faible apport en calories, mais par les nutriments qu'ils apportent. Or elle tend à diminuer avec le changement des habitudes alimentaires, la restauration rapide, les repas pris à la hâte qui privilégient les aliments riches en graisses ou en sucres.

Il est difficile de calculer le nombre de décès prématurés dû à la surnutrition, à l'obésité et de façon plus générale aux déséquilibres alimentaires. Aux Etats-Unis plus de 300 000/an.En France, il y a peu d'études à ce sujet mais on estime que les

* *Membre de l'Académie nationale de médecine.*

facteurs nutritionnels pourraient jouer un rôle dans 15 à 25 % des décès.

L'histoire naturelle de l'obésité souligne le rôle du *nombre des adipocytes*. Ceux-ci sont des sites de stockage et de réserve énergétique. Le tissu adipeux est un organe d'une étonnante plasticité. Il est capable de se développer en recrutant tout au long de la vie de nouveaux adipocytes. Ces cellules adipeuses ont pour particularité de *défendre* cette réserve énergétique : quand leur contenu en énergie diminue, elles adressent au système nerveux central des messages visant à corriger par, une hyperphagie compensatrice, la diminution des réserves. Ce mécanisme a joué un rôle bénéfique à l'époque ou alternaient les périodes de vaches grasses et de vaches maigres et l'évolution l'a favorisé car le stockage permettait de survivre pendant les périodes de sous-alimentation. Mais, aujourd'hui dans les pays industrialisés, la nourriture est constamment surabondante et un nombre excessif d'adipocytes prédispose à l'inflation des stocks énergétiques donc à l'obésité. Or, ce nombre est augmenté par des événements nutritionnels précoces pendant l'enfance, en particulier en fonction de l'apport calorique. Il existe un cercle vicieux : la suralimentation accroît la tendance au stockage, en d'autres termes, favorise l'appêtit. Alors que le mécanisme de régulation de l'appêtit à court terme (pendant un repas ou une journée) est d'une extraordinaire finesse, et dans l'ensemble très efficace, au contraire les mécanismes à long terme favorisent la constitution ou la reconstitution d'une masse graisseuse. Ces données expliquent l'importance fondamentale d'une nutrition équilibrée pendant l'enfance et l'adolescence.

Dans la société contemporaine de nombreux *facteurs accroissent le risque* d'augmentation du poids :

— la diminution des dépenses énergétiques est due au changement de mode de vie. On marche de moins en moins et pour le moindre déplacement on utilise les moyens de transports indi viduels ou collectifs. Les enfants font moins d'exercice physique (transports en commun, ascenseurs, etc.). Ils marchent moins pour aller en classe car en raison des accidents de la voie publique et du risque de *mauvaises rencontres*, les parents ont peur de les laisser marcher seuls et n'ont pas le temps de les accompagner à pied. De plus, les sports ont, à cause du mercantilisme, des excès de la préparation aux compétitions et du dopage, une moins bonne réputation ; et, à juste titre, les parents craignent l'atmosphère de certains clubs sportifs avec les excès de *la troisième mi-temps* et les consommations alcooliques qui en résultent. Il est regrettable que la moins bonne image du sport de compétition ait des conséquences sur l'activité physique des enfants. De plus, la télévision, les jeux vidéos, le chauffage, favorisent la tendance à la sédentarité.

— s'il n'y a pas d'allaitement maternel, il faut surveiller, dès la naissance, les laits puis les petits pots utilisés et vérifier que ceux-ci ne sont pas trop riches en sucres rapides et en sel.

— l'augmentation du nombre de calories ingérées, en particulier de celles apportées par les graisses et les sucres, correspond à l'évolution du mode alimentaire. Le prix de la nourriture a considérablement diminué et les dépenses en alimentation repré-

sentent une fraction de plus en plus faible du budget des ménages. De plus les nourritures sont variées, appétissantes.

En particulier des aliments riches en graisses et en sucres rapides et à haute densité calorique (pâtisseries, confiseries, biscuits, barres chocolatées, glaces, pommes de terre frites, etc.) ainsi que les boissons riches en sucres rapides sont absorbés de plus en plus fréquemment sous la pression de la publicité. Les friandises sont devenues une consolation : on mange quand on a un chagrin, quand on s'ennuie (la retraite), ou que l'on est anxieux, et cette consommation prend un caractère compulsif, comme pour l'alcool et le tabac. Il existe une addiction à la nourriture et beaucoup comparent ce phénomène à la montée du tabagisme dans les années 1960.

— la publicité envahissante revêt, parfois, le caractère d'une véritable incitation à des comportements alimentaires dangereux, en prenant comme cible les mères de famille et les jeunes enfants.

Elle procède par des affirmations non fondées telles que *bon pour la santé*, *apporte l'énergie dont l'enfant a besoin, est l'équivalent d'un litre de lait,* etc.

— l'*information des consommateurs est insuffisante (étiquetage déficient)*. De plus, la formation des médecins et enseignants n'est pas adaptée à l'évolution rapide des connaissances ainsi qu'à celle des habitudes alimentaires et des mœurs. Certains diététiciens continuent à raisonner comme on le faisait il y a 20 ans, faute de formation continue.

Obésité de l'enfant : engager la France dans une politique de prévention au long cours

La France, comme la majorité des pays d'Europe, doit prendre acte d'une progression préoccupante de l'obésité de l'enfant et lutter contre elle.

L'excès de poids est à cet âge de plus en plus fréquent en France et atteint 16 % des enfants de 5 à 15 ans, en 2000 [1] (environ 3,5 % sont obèses et plus de 12 % en surpoids selon les définitions internationales). L'obésité connaît un développement épidémique surtout dans les quartiers défavorisés. La prévalence de l'obésité de l'enfant (selon les références du carnet de santé qui sont analogues à celles admises en Europe) a été multipliée par 4 à 5 depuis les années 1960. Pour 50 à 70 % des adolescents en surpoids ou obèses, on observe une persistance de cette obésité à l'âge adulte, associée à un risque de surmortalité cardio vasculaire ou de diabète de type II [1]. Cette situation montre la nécessité d'une action de prévention.

Les formes graves de l'obésité sont de plus en plus fréquentes. Si l'augmentation de la prévalence suit la tendance observée au cours des 30 dernières années, on peut anticiper qu'un enfant sur quatre sera obèse en 2020. L'ensemble de la population est concernée par cette évolution, mais certaines régions paraissent plus particulièrement affectées (Nord et Est). De plus, et surtout, les classes socioprofessionnelles défavorisées sont les plus touchées : la fréquence à 6 ans de l'obésité y est plus de deux fois supérieure à celle observée dans l'ensemble de la population.

Les mères de famille mal informées, et parfois désinformées par une publicité insidieuse, n'ont pas appris à préparer des repas pauvres en matières grasses, notamment en graisses saturées, et riches en fruits et en légumes. Les cantines

scolaires elles-mêmes ne s'astreignent pas toujours au respect des règles de diététique enseignées à l'école et aux directives du programme national nutrition santé. Dans certaines écoles, les enfants pour se désaltérer doivent acheter, dans des distributeurs, des boissons riches en sucres. Comme aucun étiquetage ne les oblige à informer les consommateurs sur la teneur en graisses et en sucres, certains industriels préparent des aliments qui sont dangereux quand ils sont consommés en grande quantité et ils en font une publicité qui induit, surtout dans les milieux les plus simples des pratiques alimentaires nuisibles.

Les conséquences de l'obésité sur la santé de l'enfant sont de deux ordres . D'abord les conséquences immédiates : cardio-respiratoires et ostéo-articulaires, retentissement psychologique et fonctionnel. L'embonpoint diminue les exercices physiques et paradoxalement stimule l'envie de manger d'où un véritable cercle vicieux. Les conséquences lointaines sont plus graves encore car l'excès de poids de l'enfant et de l'adolescent prédispose à l'obésité à l'âge adulte avec les conséquences sanitaires qui en résultent : impact métabolique (diabète, dyslipidémie), augmentation de la fréquence des maladies cardiovasculaires et respiratoires (asthme, syndrome d'apnée du sommeil), augmentation de l'incidence de plusieurs cancers (colon-rectum et rein, cancer du corps utérin et du sein après la ménopause). S'ajoutent à ces désordres physiques, des conséquences psychologiques et sociales.

Ce constat épidémiologique doit conduire notre pays à s'engager résolument dans une politique préventive au long cours, prenant en compte le rôle déterminant de l'évolution des modes de vie.

L'obésité de l'enfant est une maladie multifactorielle qui résulte d'interactions complexes entre des facteurs comportementaux et biologiques. Comme on l'a dit cet après-midi, ce sont les comportements qui génèrent les modifications biologiques. La sédentarité et l'évolution du régime alimentaire sont actuellement considérés comme les déterminants majeurs. La disponibilité alimentaire, l'insuffisance de consommation de fruits et légumes, l'augmentation de la densité calorique de l'alimentation et des boissons et de la taille des portions, les désordres du comportement alimentaire et le grignotage entre les repas, voire l'absence de repas à heures fixes, sont les principaux facteurs nutritionnels mis en cause. Des facteurs psychologiques et/ou sociaux peuvent également intervenir. L'impact de ces différents déterminants est d'autant plus marqué qu'il existe une prédisposition biologique, en particulier génétique, à la prise de poids : une prévention ciblée sur les circonstances ou groupes à risque devrait compléter la prévention dans la population générale

La prévention de l'obésité de l'enfant sollicite donc la société dans son ensemble : l'enfant et sa famille, son entourage, le milieu scolaire, la Cité, les acteurs économiques (système de production et de distribution). La prévention est une responsabilité partagée, qui implique un partenariat. Sont concernés avec la famille (donc l'éducation parentale), l'Education nationale, les chefs d'établissement et professeurs d'éducation physique, le milieu associatif, les élus, les municipalités (terrains de jeux,

sécurisation des voies d'accès à l'école) et les cantines scolaires, l'industrie agroalimentaire, les associations de consommateurs et l'ensemble des structures intéressées par la promotion de la santé, de la nutrition et de l'activité physique. La lutte contre l'obésité en 2003 s'apparente à ce qu'était la lutte contre le tabagisme en 1975 : les dangers étaient manifestes mais l'opinion publique et les professions de santé n'étaient pas convaincues de sa nécessité et n'avaient pas reçu une formation ou une information adéquates. Or, l'expérience montre qu'il est possible par des interventions résolues et persévérantes de modifier les comportements en ce domaine [1, 2]. Il faut obtenir que les enfants ou les adultes s'alimentent plus sainement et mènent une vie plus active. Il est impératif de mettre en place une stratégie ambitieuse et un suivi de ses effets.

Il faut souligner la concordance des messages préventifs concernant l'obésité avec ceux préconisés dans d'autres domaines prioritaires de santé publique : le cancer, le diabète et les maladies cardiovasculaire, la prévention des maladies dégénératives liées à l'allongement de la durée de vie. Ces domaines partagent les mêmes recommandations préventives en termes de promotion d'une alimentation équilibrée et diversifiée et la lutte contre de sédentarité.

Les messages préventifs doivent être positifs, il faut veiller à ne pas générer ou aggraver une stigmatisation des personnes atteintes d'obésité, et à mettre l'accent sur la promotion de la santé.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Santé des enfants et des adolescents. Inserm, Expertise opérationnelle. Edit. Inserm, Paris, 2003.

[2] Obésité, dépistage et prévention chez l'enfant. Expertise collective Inserm. Edit. Inserm, Paris, 2000.

[3] Calle E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., et al. — Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adult. *New-England J. Med.*, 2003, *348*, 1625-1638.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1397-1402, séance du 21 octobre 2003

Chronique historique

Edmond NOCARD, un précurseur en microbiologie, en pathologie comparée, en santé publique.

Charles PILET*

Bibliothèque Académie nationale de médecine (ou ANM) - Fonds Portrait

Il y a cent ans disparaissait Edmond Nocard, membre de notre Académie, collaborateur et ami de Pasteur, Professeur et ancien Directeur de l'Ecole d'Alfort.

L'actuelle communauté scientifique a, je crois, trop peu de souvenirs des très importants travaux réalisés par Nocard, et je remercie notre Secrétaire perpétuel d'avoir permis qu'à l'occasion du centenaire de sa mort, soit rappelée, à cette Tribune, l'œuvre importante de notre ancien confrère.

« Nocard est un des rois de la science » écrivait S. Jacoud, Secrétaire perpétuel de notre Académie, dans l'éloge qu'il a prononcé le 11 Décembre 1906 à cette Tribune.

Il poursuivait :

« Nocard, quand il ne découvre pas, prodigue des notions nouvelles, qui toutes sont d'indéniables progrès, et qui, la plupart, contiennent les germes de découvertes futures »

Qui était donc ce Nocard, à qui le Secrétaire perpétuel de l'époque rendait ainsi hommage ?

Né le 29 janvier 1850 à Provins, il est admis à l'école d'Alfort en octobre 1868, dés l'âge de 18 ans. *« L'histoire veut qu'enfant, il ait admiré le beau régiment de dragons*

* *Membre de l'Académie nationale de médecine.*

Tirés à part : Professeur Charles PILET, 7 av. du Général de Gaulle. 94704 Maisons-Alfort.
Article reçu le 7 octobre 2003, accepté le 20 octobre 2003

qui caracolait à Provins et, en particulier, les broderies d'argent du médecin-vétérinaire, fermant la marche ». A quoi tiennent les vocations ! Est-ce à ces broderies que l'on doit le remarquable apport de Nocard en microbiologie, en pathologie comparée et en santé publique ?

Des circonstances de carrière vont conduire Nocard à se présenter au concours de chef de service de clinique à Alfort, puis, au gré des circonstances, à la chaire de pathologie et de clinique chirurgicale, qu'il occupera jusqu'en 1887, date à laquelle il devient chef de service *des maladies contagieuses*, *police sanitaire et jurisprudence médicale*, en même temps qu'il est chargé de la Direction de l'Ecole d'Alfort. Il abandonnera cette direction quelques années plus tard, ses obligations administratives étant peu conciliables avec l'ampleur croissante de ses recherches scientifiques.

La période d'avant 1887, que je qualifierai de « pré-infectieuse », fut, elle aussi très féconde. De la névrectomie haute chez le cheval, à la maladie épileptiforme des chiens de meute, en passant par l'anesthésie du cheval et à ses études sur la leucocythémie, Nocard, pendant cette période a beaucoup apporté à la médecine vétérinaire.

Mais c'est dans le domaine de l**'infectiologie** et de **la pathologie comparée** que Nocard va donner toute sa mesure.

En matière de **tuberculose**, il prouve que la maladie humaine est transmissible aux oiseaux et que la tuberculose des oiseaux est transmissible aux mammifères de différentes espèces.

Il démontre que la virulence d'un même bacille tuberculeux varie suivant l'espèce animale qui en est la réceptrice.

Il prouve également que pour un même récepteur, la virulence d'un même microbe varie suivant son origine. Pour le bœuf par exemple, le bacille tuberculeux d'origine humaine, est beaucoup moins virulent, que le bacille d'origine bovine.

Comment ne pas noter, que l'observation de ces variations de virulence allait être à l'origine du concept utilisé plus tard par le médecin Albert Calmette, et le vétérinaire, ancien élève d'Alfort, Camille Guérin, pour la mise au point du vaccin B.C.G. ; ce qui, d'ailleurs, n'enlève en rien à leur mérite.
Confirmant les conclusions princeps de Chauveau – professeur à l'école Vétérinaire de Lyon, avant de devenir Directeur d'Alfort-Nocard prouve l'identité pathogénique des tuberculoses humaines et animales. Il en tire des **conclusions pratiques** en matière de **prévention** et insiste sur la nécessité de soumettre à ébullition le lait de toute provenance, quelle que soit la bonne santé apparente de l'animal. Il observe en effet, que l'isolement des bovins atteints, est insuffisant pour éviter la contagion. Il y a en effet contradictions fréquentes entre l'apparence et la réalité de la santé : un animal en pleine santé apparente pouvant excréter des bacilles tuberculeux.

Le 13 octobre 1891, Nocard présente à la tribune de notre Académie une communication importante pour l'avenir de la prophylaxie de la tuberculose. Robert Koch vient de mettre au point sa **tuberculine** en lui attribuant deux propriétés : l'une

curative, l'autre révélatrice. La vertu curatrice, on le sait, n'existe pas. Nocard confirme en revanche la vertu révélatrice de la « Lymphe de Koch », et affirme après 57 observations, que la *« tuberculine décèle la maladie, même à ses débuts, même chez des bovidés qui bien que tuberculeux conservent néanmoins toutes les apparences de la santé, au point d'être primés aux concours du Palais de l'industrie ».*

En 1892, il fait connaître une particularité nouvelle de la tuberculine : il est possible de frauder, en épuisant, par des injections successives et rapprochées, le pouvoir de réaction d'un animal. Ainsi un animal tuberculeux peut être frauduleusement vendu, comme étant sain.

Nocard poursuit dans la même voie avec la **malleine**. A l'époque sévit en effet la **morve**, maladie animale transmissible à l'homme. Les gendarmes et autres cavaliers paient un lourd tribu à cette maladie – découverte en Russie, la Malleine est fabriquée par Emile Roux à l'Institut Pasteur. Nocard va en faire l'instrument majeur de la prophylaxie de la morve.

Pour comprendre le caractère innovant des travaux de Nocard sur le **tétanos**, il convient de se rappeler qu'à l'époque, nous sortions à peine de l'aire de la génération spontanée. Pasteur venait de découvrir l'existence des microbes. En 1882, Nicolaer n'avait pas encore découvert le bacille du tétanos (1884)

Par analogie avec la rage, Nocard tente en vain la transmission du tétanos par inoculation d'éléments du système nerveux central. Il reconnaît bien vite son erreur. A partir de 1884, il s'attache à produire un sérum immunisant contre le tétanos et montre que ce sérum présente une merveilleuse efficacité à titre préventif mais pas à titre curatif.

Le 22 octobre 1895, il présentait à la Tribune de notre Académie un mémoire sur *« Essais de traitement préventif ».* Sous ce titre très modeste, se cache en réalité la réponse à toutes les questions théoriques et pratiques auxquelles on pouvait répondre à l'époque.

Tout en confirmant l'impuissance thérapeutique du sérum antitétanique, mais s'appuyant sur l'expérience acquise par l'envoi de 1800 flacons de sérum antitétanique aux vétérinaires praticiens français, puis de 7000 autres flacons dans les deux ans qui ont suivi, il peut affirmer dans un nouveau mémoire à l'Académie en 1897 *« qu'employer préventivement le sérum antitétanique est d'une efficacité absolue ».*

Nocard allait prendre une part active dans le développement de la sérothérapie, tout particulièrement en matière de diphtérie.

« *Quand la sérothérapie est entrée dans la pratique* – écrit Emile Roux – *nous n'aurions jamais pu sans Nocard installer aussi promptement un service capable de répondre à la légitime demande importante du public. Ses qualités d'organisateur et de conducteur d'hommes, son habileté expérimentale nous ont tiré d'affaire ». « Le laboratoire d'Alfort était devenu une succursale de l'Institut Pasteur ».*

Nocard, en effet, avait transposé à l'échelle semi-industrielle une technique aseptique de saignée. Cette technique a été utilisée par tous les instituts de sérothérapie du monde, jusqu'à l'époque où les techniques de purification ont remplacé la récolte du plasma sanguin.

Toujours soucieux de **pathologie comparée**, Nocard souhaite étendre á l'homme les bénéfices de l'usage préventif du sérum antitétanique ainsi démontré chez l'animal. *« Dans les pays, écrit-il, où le tétanos ombilical tue 20, 30, 40 pour cent des nouveau-nés, pourquoi, ne pas faire systématiquement une injection de sérum á tous les nouveau-nés, le jour même de la naissance ? »*

Nocard fut en outre un véritable **découvreur de microbes**. Celui tout d'abord de la *« maladie des perruches »* qui fait des victimes à Paris, à la suite de l'importation d'oiseaux malades en provenance d'Amérique du Sud. Il isole de la moelle osseuse d'humérus d'oiseaux morts, une bactérie que Gilbert et Fournier isoleront dans le sang du cœur d'une femme infectée. L'origine aviaire de la **psittacose** était ainsi démontrée.

Cette bactérie fut bien vite dénommée « bactérie de Nocard », ce qui constitue en fait une fâcheuse dénomination lorsque l'on sait que Nocard a découvert beaucoup d'autres bactéries, qui, elles aussi mériteraient de porter son nom. Il identifie en effet les microbes responsables de la lymphangite ulcéreuse du cheval, de la mammite gangreneuse de la brebis et de la chèvre, du farcin du bœuf et de la mammite contagieuse de la vache. On sait que par la suite, en hommage à Nocard, le nom de Nocardia fut donné à une bactérie. En 1898, il va découvrir avec son ami Emile Roux, et en collaboration avec Borrel, Salimbeniet et Dujardin-Beaumetz, le microbe de *la péripneumonie contagieuse des petits ruminants*.

Il s'agit là d'une découverte majeure. En effet, la bactérie est atypique, sans paroi. Le premier **« mycoplasme »** était né. La bactériologie naissante venait de s'enrichir d'une famille particulièrement importante. Non content d'avoir identifié ce nouveau « microbe », Nocard crée dans les deux années qui suivent, avec le concours des mêmes collègues, le vaccin et le sérum correspondants qui permettent de prévenir mais aussi de guérir la péripneumonie contagieuse.

Nocard possède également un sens aiguë de **l'importance de l'hygiène et de la santé publique.**

Il dénonce le danger d'épandage d'engrais fabriqués à partir de cadavres d'animaux atteints de charbon. Comment ne pas évoquer la comparaison, près de cent ans plus tard, avec le danger constitué par le recyclage des farines animales de cadavres d'animaux atteints d'encéphalopathies spongiformes ? Les leçons du passé sont bien vite oubliées...

Fort des résultats de ses recherches sur la tuberculose, il insiste sur les dangers pour l'homme de la tuberculose bovine et après avoir préconisé l'ébullition du lait, il recommande l'inspection des viandes de boucherie.

En matière de **rage**, il découvre avec Roux que la salive du chien est toujours contagieuse plusieurs heures avant l'apparition des symptômes.

Quant à la prévention de la **psittacose,** il recommande de surveiller l'état sanitaire des oiseaux arrivant de l'étranger.

Afin de s'assurer que la **clavelée** du mouton n'est pas transmissible á l'homme, il s'inocule lui même du claveau, en même temps qu'à des moutons témoins, qui eux seuls, prennent la maladie.

Nocard était aussi un **homme d'action et de terrain**. Il lui fallait convaincre. Convaincre les ignorants, les ennemis de la science, les administrateurs, ses collègues français et étrangers. Appelé en consultation dans plusieurs pays, il se prodigue en de nombreux congrès et assemblées. Servi par une remarquable éloquence, il sait rendre clair ce qui est compliqué. Il sait persuader. S. Jacoud décrit Nocard comme *« l'un des orateurs les plus écoutés dans notre Académie, comme dans toutes les sociétés qui avaient la bonne fortune de le posséder ».*

« Animé du souci constant de faire profiter l'homme de ses observations sur l'animal, Nocard, insiste toujours davantage sur les liens étroits qui unissent dans la réalité, la pathologie animale et la pathologie humaine. Il nous rendait ainsi l'immense service d'aider puissamment à la propagation de cette vérité aujourd'hui éclatante, à savoir qu'il n'y a qu'une médecine, et qu'en expliquant, en traitant et en guérissant les maladies de ceux qu'il est convenu d'appeler nos frères inférieurs, on augmente d'autant les chances d'expliquer, de traiter et de guérir les maladies des hommes ».

Ainsi s'exprimait le Doyen Léon Binet, dans « Figures de savants français », publié chez Vigot en 1946.

Comment ne pas évoquer enfin les **rapports privilégiés qu'il entretenait avec Louis Pasteur ?**

Nocard fut introduit au laboratoire de la Rue d'Ulm par Emile Roux. *« Pasteur reconnut tout de suite le mérite du nouveau venu qui bientôt fut tout à fait de la maison »* écrit-t-il. *« Son nom doit être inscrit sur tous les bulletins de victoire . Nul n'a mieux mérité une place au premier rang dans l'Institut qui porte le nom glorieux de Pasteur »,* s'exprime Emile Roux lors des obsèques de notre confrère.

Pasteur éprouvait pour Nocard une estime et une amitié non feintes. Celles ci vont s'exprimer dans l'affaire de la campagne d'Egypte, relative à l'étude du choléra qui sévissait avec acuité dans ce pays. La mission dite « Pasteur » était composée de quatre membres, dont Nocard. Mais la présence de Nocard dans cette mission, suscitait de fortes réserves. Il n'était pas médecin... Pasteur dut imposer sa présence au Ministre. La lettre qu'il lui adressa le 3 août 1883 est explicite à cet égard. Pasteur y écrit :

« Quant à M. Nocard, il serait, parait-il, écarté de la mission. S'il en était ainsi, je le regretterais vivement pour deux motifs : le premier, c 'est que M. Nocard sera certainement blessé de ce qu'ayant été agréé par le Comité Consultatif, il se trouve éloigné de

l'honneur de faire partie de la mission. Ceci est une question de dignité personnelle, qui me touche par l'amitié et l'estime que j'ai pour ce savant professeur de l'Ecole d'Alfort ; toutefois, en présence des grands intérêts dont il s'agit, je ne m'arrêterais pas longtemps à cette considération. Le second motif est beaucoup plus sérieux : l'absence de M. Nocard pourrait devenir extrêmement préjudiciable aux travaux de la mission telle que je la comprends. La grande difficulté de l'étude des maladies contagieuses de l'espèce humaine consiste dans l'impossibilité de faire des expériences sur l'homme. Mon programme de recherche comporte impérieusement des expériences nombreuses sur les animaux... C'est en se plaçant à ce point de vue, Monsieur le Ministre, que la présence d'un médecin-vétérinaire dans la mission parait absolument nécessaire. »

Nocard fut un pastorien de la première heure. Pasteur lui en fut constamment reconnaissant comme il le fut à Bouley, cet autre professeur d'Alfort qui fut Président de notre Compagnie et aussi le meilleur avocat des idées pasteuriennes, ici même et à l'Académie des Sciences.

Cette reconnaissance s'est exprimée à de multiples reprises, au delà des personnes, à l'ensemble de la profession. C'est sans doute à Nocard, mais aussi à Bouley, et également à Chauveau, ce grand physiologiste lyonnais qui fut par la suite Directeur d'Alfort ; et dont les travaux, avec Maray, sur la physiologie intra-cardiaque sont reconnus au plan international ; ce sont à ces grands devanciers, à qui Pasteur pensait, lorsqu'il écrivait :

> *« Si j'étais jeune et même à mon âge, si j'étais plus valide, j'irais me constituer élève de l'Ecole d'Alfort. La lecture des ouvrages vétérinaires me met la tête en feu ».*

Doué d'une rare force morale, Nocard su surmonter sans faillir le décès de son épouse, bientôt suivi de celui de sa fille Marguerite dont la cousine germaine était la mère de notre excellent confrère Jean Cauchoix, qu'il m'est particulièrement agréable de saluer aujourd'hui et de remercier des conversations échangées.

Après une existence studieuse et particulièrement féconde au plan scientifique, Edmond Nocard disparaissait à 53 ans. Ses obsèques, à Saint Maurice, furent à la fois solennelles et émouvantes. 14 discours furent prononcés dont celui du représentant du Gouvernement et celui du Président de notre Compagnie. Une souscription mondiale permis l'élévation d'un monument à sa mémoire, à Provins. Un autre monument est érigé à l'Ecole d'Alfort.

Tel fut, Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, Mes chers confrères, sans doute maladroitement et incomplètement retracée, l'œuvre trop méconnue de l'un de nos anciens confrères.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1403-1405, séance du 21 octobre 2003

RAPPORTS ET RECOMMANDATIONS

Destinés à la Fédération des Académies de médecine européennes, à l'occasion de son 10ème anniversaire, le 22 novembre à Bruxelles, examinés par l'Académie nationale de médecine, lors de sa séance du 21 octobre 2003, et adoptés, ce jour-là, à l'unanimité.

La sécurité alimentaire dans l'Union Européenne

Food Safety in the European Union

M. TUBIANA

La sécurité alimentaire dans les pays membres de l'U.E paraît, de façon générale, excellente mais à l'heure où plusieurs pays vont entrer dans l'U.E il serait hautement souhaitable de faire un effort de normalisation et rationalisation dans plusieurs domaines.

— Il faudrait, en particulier que la collecte et l'analyse des données concernant les toxi-infections alimentaires soient harmonisées dans les pays membres de façon à faciliter les comparaisons et pouvoir en tirer les conclusions. Il faudrait aussi pouvoir suivre au cours des mois et années à venir les progrès qui seront faits en hygiène alimentaire dans les différents pays.

— En ce qui concerne la contamination microbienne, la surveillance de la chaîne du froid a une importance particulière puisqu'elle constitue un facteur essentiel dans la protection des consommateurs, en particulier ceux qui sont âgés ou plus encore immunodéprimés.

  - Les règles de contrôle de qualité dans les centres de préparation et de conditionnement d'aliments, puis le transport et leur stockage chez les distributeurs devraient être harmonisées et respectées.
  - L'utilisation d'indicateurs colorés permettant de vérifier qu'entre le lieu de production et la vente au consommateur, la chaîne du froid a été respectée, mériterait d'être encouragée (en prenant en compte la durée et la température des aliments).
  - En ce qui concerne la conservation chez les consommateurs, un effort d'information est nécessaire car trop souvent les produits sont conservés trop longtemps ou dans des réfrigérateurs dont la température est trop élevée. Des indicateurs colorés pourraient être utiles.
  - les constructeurs doivent être incités à fabriquer des réfrigérateurs dont la

température intérieure est lisible de l'extérieur avec dispositif d'alerte quand elle dépasse les limites souhaitables et avec un compartiment, fermé par une porte, où la température ne dépasse pas 4° C.

- la stérilisation par ionisation, dans le cas où la stérilisation par la chaleur n'est pas utilisable, constitue une méthode utile dont l'usage devrait être encouragé.

— Contamination chimique

- les règles nationales et européennes comportent généralement des coefficients de sécurité importants. Cependant, la façon dont sont calculés les seuils tolérables varie grandement selon les produits et les pays. Remarquons que l'hypothèse d'une relation linéaire sans seuil pour fixer le seuil tolérable n'a pas de fondement scientifique solide, contrairement à ce que l'on croyait il y a une décennie.
  Il n'est pas justifié de fixer les limites tolérables en fonction des performances des méthodes d'analyse. Celles-ci, en effet, s'accroissent régulièrement, ce qui pourrait faire croire, à tort, à la multiplication des contaminations chimiques.
- Les normes devraient être revues avec une périodicité inférieure à 5 ans en fonction de l'évolution des connaissances. Ceci est d'autant plus indispensable qu'avec le principe de précaution, on peut être amené, en raison des incertitudes initiales, à fixer des normes à des niveaux très bas qu'il sera nécessaire de reconsidérer ensuite.
- Aucun avantage pour la santé n'a été mis en évidence pour les aliments dits biologiques. Ceux-ci devraient faire l'objet de contrôles notamment afin de vérifier l'absence de contaminants d'origine chimique ou biologiques (mycotoxines).
- la recherche doit être soutenue notamment en ce qui concerne :

La cancérogénicité et la toxicité des polluants de diverses origines présents dans le sol ou les aliments.

La relation dose-effet en ce qui concerne les produits cancérogènes qui peut ne pas être linéaire en raison des mécanismes de défense et de réparation à l'échelle de la cellule et de l'organisme).

L'évaluation du coût et de l'efficacité des mesures envisagées (voir Résolution des Chefs d'État et de gouvernements sur le principe de précaution – Nice 2000).

— Les déséquilibres alimentaires et l'obésité constituent une source majeure de morbidité et de mortalité dans les pays de l'U.E.

Afin que le consommateur ait des informations utiles pour protéger sa santé, il est donc nécessaire d'améliorer l'étiquetage. Celui-ci devrait indiquer dans l'aliment :

- la richesse en calories
- la quantité de graisses et parmi celles-ci de graisses saturées

- la quantité de glucides et parmi ceux-ci ceux à assimilation rapide
- la quantité de sodium.

Inversement, de nombreuses informations sont fournies dans l'étiquetage actuel dont on peut se demander quelle est leur utilité réelle pour les consommateurs. Les allégations nutritionnelles doivent être prises en compte.

*
* *

MOTS-CLÉS : CONTROLE QUALITÉ ALIMENTS. SÉCURITÉ PRODUIT CONSOMMATION. COMMUNAUTÉ ÉCONOMIQUE EUROPÉENNE.

KEY-WORDS (Index Medicus) : FOOD INSPECTION. CONSUMER PRODUCT SAFETY. EUROPEAN UNION.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1407-1409, séance du 21 octobre 2003

Sécurité des programmes de vaccinations

Safety of vaccination programs

P. VAN DAMME (Université d'Anvers)

RECOMMANDATIONS

— Disposer d'une agence européenne de santé publique qui s'exprime d'une seule voix en matière de vaccinations.
— Susciter des revues internationales indépendantes sur la sécurité des vaccins et des déclarations adaptées d'autorités telles que l'O.M.S., voire l'Union Européenne.
— Promouvoir la vaccination sur le plan national dans un langage clair et accessible au public et adapter cette information à l'évolution des medias.
— Se garder de changements brusques dans les recommandations en fonction de mouvements de l'opinion. Les seules adaptations de la politique vaccinale doivent être fondées sur des données scientifiques et clairement motivées à l'adresse du public.
— Assurer la formation des médecins et de tout le personnel soignant en mettant l'accent sur les bénéfices individuels et collectifs d'une politique efficace de vaccination.
— Contrôler la couverture vaccinale chez l'enfant et chez l'adulte dans tous les pays de l'Union Européenne et tenir compte de cette vaccino-vigilance pour la conduite de la politique de Santé.

MOTS-CLÉS : VACCINATION. SANTÉ PUBLIQUE.
KEY-WORDS : VACCINATION. PUBLIC HEALTH.

Annexe I

TABLE 1. — Baseline 20th century annual morbidity and 1998 provisional morbidity from nine diseases with vaccines recommended before 1990 for universal use in children — United States (Source : MMWR 1999 ; 48 (12) : 243-248).

Disease	Baseline 20th century annual morbidity	1998 Provisional morbidity	% Decrease
Smallpox	48,164*	0	100 %
Diphtheria	175,885+	1	100 %&
Pertussis	147,271@	6,279	95,7 %
Tetanus	1,314**	34	97,4 %
Poliomyelitis (paralytic)	16,316++	0&&	100 %
Measles	503,282@@	89	100 %&
Mumps	152,209***	606	99,6 %
Rubella	47,745+++	345	99,3 %
Congenital rubella syndrome	823,0&&&	5	99.4 %
Haemophilus influenzae type b	20,00@@@	54****	99,7 %

* Average annual number of cases during 1900-1904 (1).

\+ Average annual number of reported cases during 1920-1922, 3 years before vaccine development.

& Rounded to nearest tenth.

@ Average annual number of reported cases during 1922-1925, 4 years before vaccine development.

** Estimarted number of cases based on reported number of deaths during 1922-1926 assuming a case-fatality rate of 90 %.

++ Average annual number of reported cases during 1951-1954, 4 years before vaccine licensure.

&&& Excludes one cases of vaccine-associated polio reported in 1998.

@@ Average annual number of reported cases during 1958-1962, 5 years before vaccine licensure.

*** Number of reported cases in 1968, the first year reporting began and the first year after vaccine licensure.

+++ Average annual number of reported cases during 1966-1968, 3 years before baccine licensure.

&&& Estimated number of cases based on seroprevalence date in the population and on the risk that women infected during a childbearing year would have a fetus with congenital rubella syndrome (7).

@@@ Estimated number of cases from population-based surveillance studies before baccine licensure in 1985 (8).

**** Excludes 71 cases ofj Haemophilus influenzae disease of unknown serotype.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1407-1409, séance du 21 octobre 2003

Annexe II

A propos de la vaccination contre l'hépatite B

La Cour de cassation, après une audience publique tenue le 2 juillet 2003, rend le 23 septembre 2003 un arrêt cassant et annulant les dispositions de l'arrêt rendu le 2 mai 2001 par la Cour d'appel de Versailles en précisant les motifs de cette décision.

La Cour de cassation a en effet jugé que la justice ne pouvant pas affirmer l'existence d'un lien entre le vaccin contre l'hépatite B et l'apparition d'une sclérose en plaques, et cela en argumentant sur la seule base de l'incertitude scientifique. Elle a rappelé que le principe de la responsabilité civile impose, pour condamner un fabricant de vaccin à indemniser un malade, que le malade prouve « le dommage, le défaut du produit et le lien de causalité entre le défaut et le dommage ». Elle admet que, même si le vaccin est un possible facteur déclenchant la maladie, cela ne suffit pas à faire considérer comme certain le lien entre les deux : la relation causale doit être certaine et ne peut se déduire d'une simple possibilité. La Cour de cassation a cassé ces arrêts « parce que la Cour d'appel n'a établi ni les défauts de la vaccination ni la causalité entre le vaccin et l'apparition de la maladie ».

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1411-1413, séance du 21 octobre 2003

L'obésité de l'enfance

Childhood, obesity

Sir Peter LACHMAN

La part de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) attribuée à la génétique peut varier de 40 % à 70 % d'un sujet à l'autre.

La récente et importante augmentation de l'IMC, qu'il s'agisse de surpoids ou d'obésité, est dûe à un changement global de la courbe vers le haut, plutôt qu'à des modifications de la forme de la courbe et dans la distribution des centiles. Pour cette raison, il serait préférable de tenter d'y porter remède non seulement en s'adressant à ceux qui sont déjà en surpoids, qui sont des sujets à risques pour des raisons familiales ou génétiques, mais surtout à la totalité d'une population dans le but de renverser la tendance générale des dernières années.

Les changements environnementaux qui sont à l'origine de « l'épidémie » de l'obésité concernent le contrôle de l'appétit mais ne produisent pas de changements métaboliques. On comprend de mieux en mieux les mécanismes hormonaux et nerveux qui régulent l'appétit. La leptine, hormone produite par les adipocytes supprime l'appétit. Son absence, d'origine génétique, aboutit à une obésité sévère et à une hyperphagie incontrôlable. Cependant les taux de leptine ne sont pas diminués dans l'obésité commune et la leptine ne peut être considérée comme un agent de régulation de l'obésité conventionnelle. L'hormone d'origine gastrique Ghrelin agit sur le noyau caudé et stimule l'appétit quand elle est administrée *in vivo*. Les chutes du taux de Ghrelin réduisent l'appétit. Une autre hormone produite par l'intestin, le Peptide YY (PYY), supprime l'appétit en agissant sur le noyau caudé. L'introduction d'un fragment actif de cette hormone PYY3-36 chez l'homme a pour effet de réduire l'absorption de nourriture d'un tiers chez les sujets obèses ou même maigres, et ce sans effet secondaire majeur. Ceci permet d'envisager la mise au point d'un médicament supprimant l'appétit. Cependant, le développement d'un médicament actif par voie orale et d'usage général demandera encore quelques années.

Les conséquences de l'obésité de l'enfant sont bien connues. La plus importante est l'incidence de plus en plus grande du diabète de type 2. On a montré qu'un IMC de 30 (la zone frontière qui sépare le surpoids l'obésité) à l'âge de 18 ans, augmente de 18 fois le risque de diabète de type 2, par rapport à un IMC de 21. Le diabète de type 2 chez le jeune est associé à une incidence élevée de rétinite aboutissant à la cécité. L'obésité chez les enfants est un problème dans toute l'Europe, mais actuellement son incidence est, de façon surprenante, plus élevée dans l'Europe du Sud.

Il est urgent de prendre les mesures appropriées pour prévenir l'obésité chez l'enfant ou pour la réduire quand elle existe. C'est un impératif de santé publique.

PROPOSITIONS

— Reconnaître que l'excès de poids des enfants en Europe augmente rapidement et constitue déjà un problème majeur de santé, avec des conséquences sérieuses pour les enfants qui en sont atteints et pour la société.

— Reconnaître que, même s'il y a une participation polygénétique à un excès de poids chez un enfant à titre individuel, l'augmentation du poids dans la population est le reflet de modifications environnementales majeures.

— Admettre qu'à la fois une activité physique réduite et une nourriture inappropriée expliquent l'épidémie actuelle. Combattre les contraintes actuelles sur l'activité et modifier l'environnement physique, c'est-à-dire mettre en place des zones de sécurité autour des habitations, avec un accès limité à l'automobile. Des objectifs plus importants à long terme devraient inclure des zones de sécurité pour la marche ou la bicyclette pour se rendre à l'école et aux lieux de loisirs. Ces considérations de protection de la santé devraient devenir l'élément crucial dans les projets d'urbanisme et dans les règles de circulation, comme cela à été réalisé aux Pays-Bas, à Copenhague et à Barcelone.

— Les facilités offertes par l'école et l'éducation physique représentent un nouvel objectif pour les enfants qui doivent apprendre les variétés d'activités sportives plutôt que des sports de compétition, en insistant particulièrement sur les demandes des filles jeunes et des adolescentes.

— Admettre que les aliments pour enfants sont nettement inappropriés ou mal adaptés dans la plupart des pays d'Europe, avec une consommation trop élevée en graisses, en graisses saturées, en sucres d'assimilation rapide, lesquels sont tous liés à des risques pour la santé.

— Reconnaître que les enfants développent leur capacité à décider ce qui leur est approprié, comme les adolescents. Aussi les gouvernements, les écoles avec les médecins scolaires et les autres organismes publics doivent agir in

loco parentis afin d'aider les parents dans l'éducation nutritionnelle de leurs enfants.

— Le marketing commercial des aliments est inapproprié :

Il ne devrait pas exister à l'école un accès aux boissons sucrées et aux produits de l'industrie alimentaire. Chez l'enfant, l'eau pure est la meilleure des boissons. Des fontaines d'eau fraîche devraient être installées dans les écoles.

La publicité commerciale à l'adresse des enfants dans les médias devrait être réduite ou interdite comme en Suède.

La fourniture des aliments dans les crèches, les maternelles et les écoles devrait être mise en conformité avec les régimes recommandés comme cela est fait en Finlande.

— Les écoles devraient contribuer à faire comprendre ce qu'est une bonne alimentation et permettre aux enfants d'apprendre les manières de l'obtenir, et même de les faire connaître à leurs parents. Le rôle des enseignants est essentiel dans ce domaine.

— Les compagnies fournissant alimentation et boissons sucrées devraient être incitées à limiter les portions destinées aux enfants aussi bien qu'aux adultes. Certaines boissons dites parfumées contiennent du sucre à l'insu des parents.

— Un nouveau et compréhensible étiquetage des produits alimentaires en Europe est nécessaire pour aider les parents à faire des choix appropriés.

— En raison de la distorsion actuelle des prix des aliments, en faveur des graisses bon marché et des sucres, l'Europe devrait revoir la politique des prix, à l'exemple de certains états américains qui appliquent une taxe en faveur de la santé aux aliments riches en graisses et en sucres.

— Il faut enfin encourager l'allaitement au sein pendant au moins les 4 premiers mois, car ceci réduit l'incidence d'une obésité ultérieure.

*
* *

MOTS-CLÉS : OBÉSITÉ. TROUBLES ALIMENTATION ET CONDUITES ALIMENTAIRES ENFANCE. ÉDUCTION PHYSIQUE ET ENTRAINEMENT PHYSIQUE. ALIMENTS ET BOISSONS. ÉTIQUETAGE ALIMENTS.

KEY-WORDS : OBESITY. FEEDING AND EATING DISORDERS OF CHILDHOOD. PHYSICAL EDUCATION AND TRAINING. FOOD AND BEVERAGES. FOOD LABELLING.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1415-1416, séance du 21 octobre 2003

La Tuberculose résistante aux antibiotiques

Antibiotic-resistant tuberculosis

F. PORTAELS (Institut of Tropical Medicine — Anvers)

La tuberculose multirésistante aux antibiotiques (c'est-à-dire à au moins l'association isoniazid et rifampicine) représente un élément majeur dans l'épidémiologie de la tuberculose. Elle s'observe soit d'emblée soit en cours de traitement. Elle est présente partout mais sa prévalence varie largement avec les régimes et les circonstances. Il n'y a pas de progression significative de la multirésistance lorsque des programmes sérieux et surveillés sont mis en place, ce qui souligne qu'il est important de les étendre au monde entier. La méthode DOTS (Directly Observed Traitment Short Course) en cours de mise au point et surtout la méthode DOTS plus fait intervenir des antibiotiques de seconde ligne à envisager lorsque les niveaux de résistance sont élevés. Cependant des traitements requièrent une surveillance continue de la résistance et devraient être appliqués suivant les règles en rapport avec les standards internationaux.

Plusieurs questions sur ces tuberculoses (TB) antibiorésistantes restent sans réponse, à savoir :

— Quelle est l'étendue exacte de cette résistance en Europe et dans le monde ?

— Quel niveau de ces TB résistantes représente une menace majeure dans les TB traitées classiquement ?

— Les méthodes de contrôle et de traitement de la tuberculose doivent-elles être modifiées et comment, vis-à-vis de la tuberculose multirésistante ?

— Les programmes de surveillance de ce type de TB s'appliqueraient-ils aux pays dont la situation financière est basse ou moyenne ?

— Des tests rapides peuvent-ils être mis en place pour détecter la tuberculose antibiorésistante et lesquels ?

Une surveillance de la résistance au traitement devrait devenir un élément essentiel du programme antituberculeux dans les états d'Europe et d'ailleurs. Le développement rapide de la tuberculose antibiorésistante dans l'Europe de l'Est et dans d'autres pays constitue une menace potentielle vis-à-vis de la Santé et de la lutte antituberculeuse en Europe.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1415-1416, séance du 21 octobre 2003

L'optimisation des programmes thérapeutiques n'est qu'un aspect d'un problème plus vaste qui est celui de l'extension de ce type de tuberculose, laquelle demande une mobilisation de la communauté scientifique pour l'étudier dans ses particularités et mettre en place des moyens pour la contenir. Ce nouveau défi en Santé Publique ne peut être abordé que par une révision des programmes antituberculeux dans les pays où la tuberculose résistante aux antibiotiques est la plus observée et ne pourra être traitée que dans le cadre d'une *coopératon technique et financière sur un plan international*.

MOTS-CLÉS : TUBERCULOSE PHARMACORESISTANTE.
KEY-WORDS : TUBERCULOSIS, MULTIDRUG-RESISTANT.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1417-1421, séance du 21 octobre 2003

RAPPORT

au nom de la Commission XII (Handicaps-Gériatrie)

Prise en charge de l'état sanitaire des personnes âgées. Les leçons de la canicule

The medical care of elderly. The lessons of the heat wave.

Denys PELLERIN *, Henry HAMARD *

RÉSUMÉ

Le nombre élevé de décès (environ 14000) observés en France durant la « canicule » de l'été 2003 conduit à s'interroger sur la qualité de la prise en charge dans notre pays de l'état sanitaire des personnes âgées voire très âgées. Dans ce rapport préliminaire, l'Académie nationale de médecine s'attache à rechercher les raisons principales des difficultés rencontrées. Elles différent évidemment lorsque l'hyperthermie a touché une personne âgée vivant seule à son domicile, ou en institution. L'Académie souligne l'efficacité des services d'urgences des hôpitaux, mais aussi les difficultés qu'ils ont rencontrées pour la prise en charge immédiate des personnes âgées très fragiles dans des structures d'aval notoirement insuffisantes ou inadaptées. Ces évènements ont fait bien apparaître la nécessité de la mise en place d'une véritable chaîne de vigilance, permanente et de proximité. Il convient que chacun des maillons de cette chaîne accepte de recevoir une formation spécifique à la gériatrie régulière et répétée dont dépend réellement son efficacité.

MOTS-CLÉS : CHALEUR. DÉSHYDRATATION. PERSONNES AGÉES FRAGILES. ISOLEMENT SOCIAL. PRISE CONSCIENCE. AIDE SOCIALE. GÉRIATRIE. ENSEIGNEMENT MÉDICAL.

SUMMARY

The large number of deaths (approximately 14 000) that occurred in France during the heat-wave of summer 2003 reflects poorly on the quality of care available for old

* Membre de l'Académie nationale de médecine

(*) Ont également participé aux travaux de cette commission : MM. J.P. NICOLAS et M. TUBIANA.

(**) Experts auditionnés : M^me^ F. FORETTE, MM. G. ABERGEL, J.P. BOUCHON, R. MOULIAS, G. NICOLAS, M. VERNY.

and very old people. In this preliminary report, the French Academy of Medicine attempts to analyze the main difficulties encountered during this episode. These difficulties were obviously different when heat-stroke involved persons living alone at home and persons living in institutions. The Academy of Medicine stresses the efficiency of hostpital emergency services, but also underlines the problems they faced in organizing immediate care for frail elderly persons in inadequate or unsuitable downstream hospital structures. This episode calls for a permanent and locally based « chain of vigilance ». Each actor in the chain would require regular specific training in geriatrics.

KEY-WORDS (Index Medicus) : HEAT. DEHYDRATION. FRAIL ELDERLY. SOCIAL ISOLATION. AWARENESS. PUBLIC ASSISTANCE. GERIATRICS. EDUCATION MEDICAL.

La « canicule » qui a touché l'ensemble du pays en juillet et août 2003 est un événement exceptionnel. Rien ne laissait prévoir sa survenue, ni les conséquences sanitaires qui en ont résultées. De ce fait, aucun dispositif de prévention ou d'alerte n'existait pour cet événement dont la survenue ne pouvait être prévue.

Un nombre élevé de décès (environ 14 000) a été observé durant cette période, diversement réparti sur le territoire, dont la très grande majorité concerne des personnes âgées voire très âgées.

Les décès survenus en milieu institutionnel, maisons de retraites et établissements hospitaliers, ont permis d'observer un tableau clinique assez uniforme d'hyperthermie. Les décès survenus chez les personnes âgées vivant à leur domicile ont conduit à observer que, pour de nombreuses personnes, l'hyperthermie avait eu pour conséquences l'aggravation rapide et inattendue d'une maladie d'Alzheimer débutante, ou d'états dépressifs ou d'accablement au point de les rendre incapables d'évaluer la situation et de faire les gestes simples (occlusion de fenêtres, réhydratation) dont elles avaient jusqu'alors la parfaite maîtrise.

Ces événements survenant à une époque traditionnellement marquée par de nombreuses absences pour congés annuels tant des proches des personnes âgées que des personnels sociaux et de santé ont conduit à des initiatives individuelles nombreuses pour faire face à la situation dès que l'ampleur de l'événement, ses causes et les moyens qu'il convenait de mettre en œuvre contre l'hyperthermie et ses effets métaboliques eurent été identifiés. Il faut rendre hommage à tous ceux qui ont participé à cette chaîne de soins et pris chacun à leur niveau initiatives et responsabilités.

Désireuse de faire part de ses réflexions concernant la prise en charge de l'état sanitaire des personnes âgées, l'Académie nationale de médecine tient à formuler ici dès maintenant quelques observations que viendra compléter une réflexion plus approfondie.

— Concernant les personnes âgées vivant seules à leur domicile

L'événement a bien mis en évidence la fragilité et l'insuffisance de notre dispositif de vigilance à leur égard, l'insuffisance de formation aux soins spécifiques qu'elles requièrent de toutes les personnes qui interviennent auprès d'elles dans le domaine de l'aide sociale et le domaine sanitaire (familles, aidants, dispositif d'hospitalisation à domicile, aides ménagères, infirmières libérales intervenant sur prescription du médecin traitant etc.).

— Concernant les personnes âgées vivant en institutions

L'efficacité des dispositions pertinentes souvent improvisées dans un grand nombre de Maisons de retraite, la mobilisation de tout le personnel, l'appel éventuel à des bénévoles, ont témoigné de leur vigilance et de leur connaissance des problèmes spécifiques des résidents de leur établissement. En revanche, la méconnaissance de gestes simples ou l'impossibilité matérielle de les réaliser ont en maints endroits conduits à des décès regrettables.

— Concernant l'accueil des personnes âgées aux urgences des établissements hospitaliers

Les services d'urgences bien que très sollicités ont fait la preuve de leur compétence en identifiant les syndromes d'hyperthermie et en prenant les premières mesures qui s'imposaient. Cependant dans un nombre notable de cas l'absence de toute information sur l'état sanitaire de ces personnes et sur les médicaments qu'elles recevaient ont pu retarder les gestes efficaces, soulignant une fois de plus la carence de l'information que devrait éviter un dossier médical unique, quelles qu'en soient les modalités.

— Par contre est clairement apparue ***la carence de notre organisation*** pour assurer la prise en charge de ces personnes âgées extrêmement fragiles, ***en aval des urgences***, dans une structure d'hospitalisation aiguë appropriée (court séjour gériatrique ou service de médecine interne disposant d'une compétence gériatrique). A cet égard, il faut souligner que la réouverture de lits fermés pour faire face à la demande subite, n'assure pas la nécessaire qualité d'une structure gériatrique ni la compétence d'un personnel par ailleurs hautement qualifié dans un autre domaine mais non habitué au type de soins requis par ces malades âgés.

De même est apparue l'insuffisance de lits de suite et réadaptation pour personnes âgées et de lits de long séjour. Bien des personnes âgées ayant souffert d'hyperthermie et qui ont heureusement survécu sont demeurées hospitalisées et ne seront plus en mesure de regagner leur domicile ou la maison de retraite où elles vivaient jusqu'alors.

A la lumière de ces observations l'Académie nationale de médecine fait les recommandations suivantes :

1 — Porter une attention toute particulière à ***l'augmentation de la longévité de la population française.*** Elle aura pour conséquence que les personnes âgées représenteront bientôt près du tiers de la population.

Le fait a déjà été maintes fois souligné. Plusieurs rapports et publications * soulignent le danger de l'exclusion des personnes âgées et la nécessité de préserver, voire de restaurer leur insertion dans les structures familiales et sociales. L'une des dispositions prioritaires est d'assurer une meilleure efficacité des actions entreprises en faveur des personnes âgées par une ***approche tout à la fois sanitaire et sociale***. A cet égard il faut mettre un terme aux inconvénients de la Loi de 1975 qui a dissocié l'action sociale confiée aux Collectivités Locales, et le sanitaire qui demeure du domaine de l'Etat. Les difficultés et le retard de mise en place des réseaux médicosociaux et des CLIC en sont une illustration.

2 — Mettre en place un ***système de vigilance***.

Tout système de vigilance, notamment quand il concerne les personnes âgées vivant à leur domicile, exige une continuité. Cela devrait passer par l'identification précise des personnes âgées susceptibles d'être seules de façon permanente ou temporaire.

Le « repérage » doit intervenir au plus près, à la dimension de la commune, d'un arrondissement, d'un quartier, voire à partir d'une liste électorale d'un bureau de vote (sans que la CNIL puisse s'offusquer de l'établissement de cette liste) ainsi que d'informations recueillies à partir de liens communautaires.

Un tel système de vigilance et d'intervention au service des personnes âgées ainsi identifiées doit être ***permanent***. On ne saurait admettre qu'il soit mis en sommeil ou désorganisé en fonction d'absences individuelles ou de vacances d'été ou d'hiver. Les bonnes volontés doivent s'y trouver associés : Médecin traitant, famille, associations de bénévoles, associations caritatives, personnels sociaux et municipaux. Mais, aucun organisme ne peut être réellement efficace si il n'est pas en mesure d'apporter la ***réponse immédiate compétente*** au problème posé par la personne âgée où diffuser sans délai une consigne essentielle.

3 — C'est dire qu'il convient que chacun des maillons de cette chaîne de solidarité et de vigilance accepte de recevoir une ***formation spécifique à la Gériatrie*** régulière et répétée dont dépend réellement son efficacité.

Au cœur de cette chaîne de solidarité et de vigilance de proximité doit se situer le médecin praticien. Il ne peut méconnaître que les soins aux personnes âgées

(*) F. DE PAILLERET. — Vieillissement et politique de santé. Conférence Nationale de Santé. Rapport 1999. Annexe 2.

seront de plus en plus au premier rang de son activité. L'actualisation permanente de ses connaissances en ce domaine doit être la garantie de sa compétence professionnelle. A tous les niveaux, la formation à la gériatrie repose sur un enseignement de qualité dont doivent avoir la charge les médecins gérontologues et gériatres.

Le développement non exclusif de cette discipline notamment pour l'enseignement et la recherche est le socle indispensable à une véritable réponse aux problèmes liés à l'âge.

L'Académie nationale de médecine souligne qu'une telle prise de conscience de la réalité du problème devrait être de nature à apporter, si les circonstances l'exigeaient, une réponse souple et appropriée à toute situation de catastrophe ou d'épidémie inattendue, dont les personnes âgées seraient les premières victimes notamment en période de vacances.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 21 octobre 2003, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

D. Pellerin, E.E. Baulieu. — Rapport sur le vieillissement nº 59. Comité Consultatif national d'Ethique. Cahier du CCNE, *18*, 5-25, 1999.

C. Gorgeon, H. Leridon. — Rencontres sur le vieillissement. Rapport du Comité Scientifique d'Organisation. Juillet 2001. Académie des sciences, Académie nationale de médecine et Académie des sciences morales et politiques. Colloque sur « Longévité et vieillissement ». Comptes-rendus Biologies, *325*, 641-753, 2002.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, n° 7, 1423-1426, séance du 1er juillet 2003

RAPPORT

Au nom de la Commission XI (Climatisme – Thermalisme – Eaux minérales)

Sur la demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, après transport à distance, l'eau du captage « Les Capucins » situé sur la commune de Saint-Jean d'Angély (Charente-Maritime)

Report about the request for permission to use natural mineral water, when getting out and after transport the water from boring « Les Capucins » in the commune of St-Jean d'Angely (Charente-Maritime), France

Patrice QUENEAU

Par pétition initiale présentée le 19 mai 2000 et modifiée le 4 février 2002 et le 29 mars 2002, M. Combes, Maire de Saint-Jean d'Angély sollicite l'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, non seulement *à l'émergence*, comme demandé initialement mais également *après transport à distance*, l'eau du captage « Les Capucins » situé sur la commune de Saint-Jean d'Angély.

Cette demande est sollicitée en application du décret du 28 mars 1957 modifié, portant règlement d'administration publique sur la police et la surveillance des eaux minérales.

CONTEXTE GÉNÉRAL DE LA DEMANDE

La présente demande vise à poursuivre la demande initiale du pétitionnaire. Ce dernier avait initialement limité la portée de l'instruction de ce dossier à l'autorisation d'exploiter cette eau *à l'émergence*, à la suite de contaminations bactériologiques constatées lors des analyses sur les installations de transport.

L'autorisation d'exploiter l'eau de ce captage, en tant qu'eau minérale naturelle, à l'émergence a reçu un avis favorable de l'AFSSA le 16 mai 2002. L'Académie nationale de médecine s'est également prononcée sur son usage à des fins de crénothérapie. Cependant, l'arrêté ministériel pour l'émergence n'a pas été pris, car il est en attente de l'avis de l'Académie nationale de médecine après autorisation de transport de l'eau du captage « Les Capucins ».

TRANSPORT A DISTANCE

Installation

Comme le souligne l'avis favorable de l'AFSSA en date du 4 mars 2003, le transport de l'eau sera dirigé dans un premier temps (avant la réalisation de l'établissement thermal) vers un module expérimental.

Au-delà de la tête de forage, la canalisation de transport, en PVC Pression de diamètre 100 mm, est enfouie sur environ 4 m jusqu'à une cuve de stockage enterrée, située dans l'enceinte de l'ancienne caserne Voyer contre les locaux (futurs thermes) et alimentée par surverse pour éviter toute contamination de la ressource. Un « by pass » de surverse est placé sur la conduite de transport en amont de la cuve de stockage pour réaliser des essais de productivité du forage. Cette canalisation en « T » sera munie de deux vannes PVC (une avant la bâche et l'autre avant la surverse).

La cuve de stockage d'une capacité de 50 m^3 est en polyester armé de fibre de verre, revêtu d'un enduit intérieur en gel coat alimentaire.

Dispositifs de désinfection

Conformément à l'avis favorable rendu par l'AFSSA en date du 3 mars 2003. Il apparaît que, suite aux résultats bactériologiques défavorables sur le point de prélèvement du transport, l'exploitant a procédé à la mis en place d'un système de désinfection.

Le surpresseur a été mis hors de cause dès lors qu'il est alimenté avec un débit et une pression suffisants. Les trois pompes fonctionneront en continu et simultanément.

Une pompe de chloration a ainsi été raccordée sur la canalisation partant de la tête de forage. Ce système s'est avéré inefficace. En effet, le module expérimental ne fonctionnant pas, les 2/3 de l'eau produite par le captage (soit environ 20 m^3) partaient directement au rejet et n'alimentaient donc pas le surpresseur. Comme la pompe de chlore était placée en amont de ce rejet, la majorité du chlore injecté lors de la désinfection allait aussi à l'égout.

La pompe a donc été déplacée au niveau du local technique avant le surpresseur. Pendant les opérations de désinfection, le débit du captage en pompage ne sera que de 12 m^3/h avec rejet au pluvial fermé afin d'envoyer la totalité du débit pompé dans le module.

Module expérimental

Il recueille l'avis favorable de l'AFSSA (04/03/2003) concernant le pompage de l'eau et sa distribution dans l'établissement jusqu'aux points d'usage.

La mise en place d'une assurance qualité de type HACCP permettra une identification des points critiques.

LES PRÉLÈVEMENTS ET LES ANALYSES

Conformément à l'article 7 du décret du 28 mars 1957 modifié, le Laboratoire d'Etudes et de Recherches en Hydrologie de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments a procédé à des prélèvements pour analyses le 25 juin 2002.

Les analyses physico-chimiques

Composition et caractéristiques de l'eau

Sa composition situe cette eau dans la catégorie des eaux *fortement minéralisées* (résidu sec à 180° C > 1500 mg/L), avec profil de type sulfuré calcique chloruré sodique.

En ce qui concerne les paramètres mesurés, on ne note pas de modification des caractéristiques physico-chimiques entre l'émergence et le transport.

Contaminants

La recherche de métaux n'a pas révélé d'éléments à des seuils élevés.

La recherche de composés organiques volatils et semi-volatils, de pesticides organochlorés et d'autres hydrocarbures, s'est révélée négative sur l'ensemble des prélèvements.

Les analyses bactériologiques

Les analyses bactériologiques effectuées sur les prélèvements à l'émergence et *après transport* montrent que l'eau du captage « Les Capucins » est *indemne de toute contamination bactérienne*. Il n'a *pas été décelé de germes* témoins de contamination fécale, de *Pseudomonas aeruginosa*, ni de *Legionella pneumophila*. Les dispositifs et les procédures de nettoyage et de désinfection ont permis d'éliminer les contaminations relevées dans les précédents prélèvements.

CONCLUSIONS

Compte tenu des données précitées (maintien *après transport* des caractéristiques de l'eau du forage « Les Capucins » et de son innocuité), la Commission XI, dans sa séance du 1er juillet 2003 placée sous la responsabilité de son Président, le Professeur Claude Boudène, Vice-Président de l'Académie Nationale de Médecine, propose de retenir les mêmes conclusions que dans son rapport du 4 février 2003 présenté par P. Queneau, et de les étendre à une *autorisation après transport à distance*.

Ainsi, compte tenu d'une tentative d'évaluation clinique et thérapeutique (cf rapport du 4 février 2003) et au vu de la stabilité de la ressource hydrique, de sa composition physico-chimique globalement satisfaisante et de l'absence de toute contamination bactérienne, l'Académie Nationale de Médecine propose d'accepter l'exploitation, en tant qu'eau minérale naturelle, *à l'émergence et après transport à distance*, de l'eau du captage « Les Capucins » à Saint-Jean d'Angély, avec agrément pour les orientations rhumatologiques et phlébologiques.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 1er juillet 2003, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

MOTS-CLÉS : EAU MINÉRALISÉE. SOURCE " LES CAPUCINS ". SAINT-JEAN-D'ANGÉLY (CHARENTE MARITIME).

KEY-WORDS (Index Medicus) : MINERAL WATERS.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1427-1428, séance du 21 octobre 2003

COMMUNIQUÉ

Le diabète sucré à l'aube du 3ème millénaire

Diabetes mellitus at the dawn of the third millenium

*Claude JAFFIOL *, Maurice GUENIOT **

L'Académie nationale de médecine soutient le programme d'action et de prise en charge du diabète de type 2 présenté par le Ministère de la Santé en novembre 2001. Elle ajoute les cinq propositions suivantes pour améliorer la **prévention** et le **suivi** des diabétiques.

- **Etablir un carnet Santé-Diabète**, qui sera un passeport obligatoire pour tout diabétique non insulino-dépendant. Ce carnet comportera la date des divers contrôles et hospitalisations et la survenue de complications. Il aura deux avantages :

  faciliter le suivi et la coordination des soins entre les divers acteurs thérapeutiques,
  accroître la participation du diabétique à la prise en charge de sa maladie.
- **Créer un forfait financier infirmier** de « surveillance hebdomadaire » par des infirmiers ayant reçu une formation adéquate, comme cela existe déjà pour les diabétiques insulino-dépendants de plus de 75 ans.
- **Valoriser l'acte médical** des diabétologues et des médecins généralistes libéraux qui auront reçu une formation adéquate en vue d'une meilleure prise en charge éducative de leurs patients.
- **Former à l'usage des pompes portables à domicile**, pour les diabétiques insulino-dépendants, les diabétologues libéraux, en coordination avec les services hospitaliers de référence.
- **Créer un réseau de dépistage** des rétinopathies diabétiques.

* *Membre de l'Académie nationale de médecine.*

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1427-1428, séance du 21 octobre 2003

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 21 octobre 2003, a adopté ce communiqué à l'unanimité.

MOTS-CLÉS : DIABÈTE NON INSULINODÉPENDANT. AIDE FINANCIÈRE. FORMATION PROFESSIONNELLE. POMPE A INSULINE. PRÉVENTION. PAYS EN DÉVELOPPEMENT.

KEY-WORDS (Index Medicus) : DIABETES MELLITUS NON-INSULIN DEPENDENT. FINANCIAL SUPPORT. VOCATIONAL EDUCATION. INSULIN INFUSION SYSTEMS. PRIMARY PREVENTION. DEVELOPING COUNTRIES.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1429-1445, séance du 7 octobre 2003

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du 7 Octobre 2003

Présidence de M. Louis HOLLENDER, *président*

ORDRE du JOUR

Information

Rose-Marie VAN LERBERGHE (Directrice générale de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris).

Diagnostic et plan d'actions pour l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Communication

Yves LE BOUC (Hôpital Saint-Antoine – Paris), Christine GICQUEL, Martin HOLZENBERGER.

Physiologie de l'axe somatotrope : intérêt des expériences d'invalidation génique.

Présentation d'ouvrage

Pierre PENE, Youcef BELGHOMARI, Marie-Hélène ROUGER. : C et C éditions, 2003, 104 p. (*Présentation faite par Jean CIVATTE*).

Initiation à l'informatique.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1429-1445, séance du 7 octobre 2003

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès

— survenu à Paris le 14 juillet 2003, du Professeur Claude LAROCHE, membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Le Professeur Claude Laroche est décédé à l'âge de 85 ans.

Né à Sèvres dans les Hauts de Seine il franchit, avec brio, toutes les étapes qui le mèneront au fait de la carrière hospitalière universitaire. Médecin des Hôpitaux en 1950, agrégé de Médecine générale en 1952, Professeur de Pathologie Médicale en 1963, Professeur de Clinique Médicale à l'Université Paris V en 1968.

Claude Laroche était Président de la société Médicale des Hôpitaux, membre du Conseil supérieur d'Hygiène publique, membre du Comité d'éthique, Membre du Conseil national de l'Ordre, Administrateur de l'Institut Odilon Lannelongue. En 1998, il a présidé notre Compagnie.

Interniste dans le sens le plus complet du terme, ses nombreuses publications portent sur les domaines les plus variés.

En pathologie rénale, après sa thèse sur les syndromes néphrotiques il a étudié les anuries post-abortum, les variations de la kaliémie dans l'insuffisance rénale, les hypertensions gravidiques.

En pathologie endocrinienne, ses travaux s'inscrivent sur la maladie d'Addison, les goitres, les phéochromocytomes, les troubles de la glycorégulation, les divers types de diabète, la maladie de Cushing.

Claude Laroche a également beaucoup publié en allergologie, sur les facteurs étiologiques de l'asthme, les techniques de désensibilisation, la corticothérapie.

Plusieurs ouvrages originaux et près d'une dizaine de livres didactiques portent sa signature.

Engagé volontaire en 1944, Claude Laroche était Officier de la Légion d'honneur.

— survenu à Guérande (Loire-Atlantique) le 3 août 2003, du Professeur Jacques CHRÉTIEN, membre titulaire dans la 4ème division, section d'hygiène, médecine préventive et épidémiologie.

Le Professeur Jacques Chrétien, né à Cire d'Aunis en Charente Maritime, est décédé à l'âge de 81 ans.

Nommé Médecin des Hôpitaux de Paris en 1963, il était titulaire de la Chaire de Clinique pneumo-phtisiologique à l'Université de Paris V où il succéda à ses Maîtres Etienne Bernard et au doyen Georges Brouet.

Directeur de l'Unité 214 de l'Inserm et membre du Conseil supérieur d'Hygiène publique, Président du Comité national Français contre la tuberculose, Président exécutif de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, Jacques Chrétien est élu, en 1990, membre titulaire de notre Compagnie dans la 3ème section hygiène et épidémiologie, un fauteuil qu'il occupera jusqu'à son passage à l'éméritat en 2002.

Spécialiste mondialement reconnu des maladies respiratoires, Jacques Chrétien a consacré sa vie à lutter contre la tuberculose à une époque où n'existait aucun traitement antibiotique.

Il a participé à la mise au point des nouvelles thérapeutiques et à la fixation de ses modalités.

A la fois pneumologue et anatomopathologiste, il a rédigé de nombreuses publications biologiques et cliniques concernant l'hygiène, l'épidémiologie et la Santé Publique, à son actif.

Docteur Honoris Causa des Universités de Lausanne et de Coimbra, Jacques Chrétien a été lauréat des Prix internationaux « Carlo Forlanini » et « Besredka », il a également reçu le Prix Ambroise Bouloumié, ainsi que le Prix Cormerois de l'Académie de Médecine et le Prix Dupuis de l'Académie des Sciences.

Jacques Chrétien était titulaire de la Croix de Guerre 1939-45.

— **survenu à Marseille (Bouches-du-Rhône) le 4 septembre 2003, du Professeur Jacques CHARPIN, membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.**

Le Professeur Jacques Charpin est décédé à l'âge de 82 ans.

Né à Aix en Provence, Jacques Charpin a gravi tous les échelons de sa carrière à Marseille où il fut nommé, en 1950, Médecin des Hôpitaux avant d'accéder en 1964 à la Chaire de Pneumologie et d'Allergologie, en ayant entre temps passé une licence en Sciences et travaillé durant 6 mois dans le service du Professeur Burns Amberson à l'Hôpital Bellevue de New York.

En 1981, il est élu membre titulaire de notre Compagnie.

Plus de 600 publications représentent l'œuvre du Professeur Charpin dont les travaux ont porté sur l'asthme et plus particulièrement sur sa physiopathologie, la tuberculose, les bronchites chroniques, les problèmes d'allergo-immunologie et les états de choc anaphylactique. Il a publié un traité d'allergologie et fut le Maître d'œuvre d'un atlas européen des pollens allergisants.

Jacques Charpin qui a été chargé de très nombreuses missions dans le monde, fut Président de l'Académie Européenne d'allergie, Vice-Président de l'Association internationale d'allergologie et d'immunologie clinique, membre correspondant de l'Académie américaine d'allergie.

Titulaire de la croix de Guerre 1939-45, Jacques Charpin était Officier de la Légion d'honneur et de l'Ordre national du mérite.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1429-1445, séance du 7 octobre 2003

— survenu à Paris le 12 septembre 2003, du Professeur Jean COTTET, membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Jean Cottet est décédé à l'âge de 97 ans.

Ancien Interne et Chef de Clinique des Hôpitaux de Paris, il exerce par la suite les fonctions de Chef de Laboratoire à la Clinique thérapeutique de la Faculté de Médecine.

De 1946 à 1955, Jean Cottet est Professeur de thérapeutique à la Faculté Française de Médecine de Beyrouth. En 1961, il fut chargé de mission d'enseignement à l'Ecole Royale de Médecine de Phnom Penh. Elu membre de notre Compagnie en 1973, Jean Cottet a été promu à l'éméritat en 1996.

Ses travaux initiaux ont porté sur la biologie et la biochimie de l'athérosclérose. Avec André Lemaire et Jacques Polonowski, il a crée la première association d'études biochimiques de l'athérosclérose qui, très vite, connut une image internationale. Il s'est beaucoup intéressé à l'étude des protides, des lipides, des lipoprotéines dans l'athérosclérose. Jean Cottet fut ainsi un des tous premiers à proposer une nouvelle molécule freinant la synthèse du cholestérol.

Puis, à partir de 1935, il partage sa vie entre l'Hôpital Saint-Antoine l'hiver et Evian l'été où il reprend dans la pratique thermale la voie brillamment tracée par son père. Il étudie les lithiases urinaires, leur traitement médical et va jusqu'à inventer un tabouret vibrant pour favoriser l'expulsion des calculs urinaires.

Auteur de près de 300 publications, Jean Cottet a collaboré à plusieurs traités de Médecine portant surtout sur la Néphrologie. Nous lui devons aussi une excellente monographie sur le traitement des lithiases rénales.

En 1960, il fut à l'origine, avec Gabriel Richet, du Premier Congrès international de Néphrologie.

Pendant longtemps, il a été rédacteur en chef de la Presse thermale et climatique qu'il avait animée dès la fin de son internat.

Jean Cottet était Commandeur de la Légion d'honneur et de l'Ordre national du mérite, Commandeur des Palmes académiques, Officier de l'Ordre du Cèdre du Liban, Officier du Christ du Portugal, et Officier de l'Ordre du Nichan Iftikar.

— survenu à Strasbourg (Bas-Rhin) le 19 septembre 2003, du Professeur Jean-Marie WARTER, membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Le Professeur Jean-Marie Warter est décédé à l'âge de 59 ans.

Professeur de Clinique Neurologique à la Faculté de Médecine de Strasbourg et Chef du Département de Neurologie au CHU, Jean-Marie Warter était aussi Codirecteur du Laboratoire de Pathologie des Communications entre cellules nerveuses et musculaires, de la Faculté de Pharmacie.

Les travaux de Jean-Marie Warter comportent plus de 500 publications et communications toutes orientées sur les pathologies neuromusculaires.

Il a présenté devant notre Compagnie une lecture sur « Les maladies humaines familiales à prions ».

Jean-Marie Warter était membre des Sociétés Française et européenne de Neurologie et de la « Peripheral Nerve Society ».

— survenu à Miami (Etats-Unis) le 3 mai 2003, du Professeur Marcel ROCHE, membre correspondant étranger dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

Le Professeur Marcel Roche est décédé à l'âge de 82 ans.

Né à Caracas en 1920, Marcel Roche avait fait ses études secondaires en France, car ses ancêtres tant du côté paternel que maternel étaient français. Puis il étudia la Médecine à l'Université Johns Hopkins à Baltimore, et se spécialisa en médecine interne et endocrinologie à l'Université de Harvard au Peter Bent Brigham Hospital à Boston.

Retourné au Venezuela, il s'occupa de la recherche sur le goitre endémique et l'ankylostomiase. Il fut le fondateur et le premier directeur de l'Institut Vénézuélien de la Recherche Scientifique, président-fondateur du Conseil national de la Recherche Scientifique et Technologique (CONOCIT), Professeur Simon Bolivar d'Etudes Latino américaines de l'Université de Cambridge, directeur-fondateur de la revue *Acta Cientifica Venezolana*, et Ambassadeur du Venezuela auprès de l'UNESCO.

Marcel Roche a beaucoup écrit sur le développement des sciences, et rédigé deux biographies.

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

— une place de membre titulaire dans la 4ème division, section d'hygiène, médecine préventive et épidémiologie, à la suite du décès du Pr Marcel LEGRAIN ;

— une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, à la suite de l'élection du Pr Patrice QUENEAU, au titre de membre titulaire ;

— une place de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques, à la suite de l'élection du Pr Jean-Pierre NICOLAS, au titre de membre titulaire ;

— trois places de membre correspondant étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, à la suite :

— du décès du Pr Jean LEDERER, de Bruxelles, et du Pr Mongi BEN HAMIDA, de Tunis,

— de l'élection du Pr Pierre LEFEBVRE, de Liège, au titre de membre associé étranger.

DISTINCTIONS

Ordre de la Légion d'honneur

— M. Etienne-Emile BAULIEU est élevé à la dignité de grand officier.

— MM. Christian CABROL, Claude SUREAU, Jacques de SAINT-JULIEN et Jules TRAEGER sont promus au grade de commandeur.

— MM. Maurice DURAND et François RODHAIN sont nommés chevalier.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le ministre de la Jeunesse, de l'Education nationale et de la Recherche adresse ampliation du décret, en date du 23 juin 2003, approuvant l'élection de M. Patrice QUENEAU à une place de membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Le ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 9 juillet 2003, sur le rapport « Ethique et professions de santé », rédigé à sa demande par la commission de réflexion présidée par M. Alain Cordier.

Le ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, sous-direction des professions médicales et des personnels médicaux hospitaliers, sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 2 juillet 2003, sur des propositions de modifications des textes réglementaires concernant les prescriptions de médicaments et d'examens complémentaires que peuvent effectuer les sages-femmes et les instruments qu'elles sont autorisées à utiliser dans leur profession.

Dans le cadre de travaux préparatoires à la mise en œuvre de la seconde étape de la réforme de la nomenclature des masseurs-kinésithérapeutes rééducateurs, le directeur de la Sécurité sociale, Dominique LIBAULT, sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 16 septembre 2003, sur l'opportunité :

— de modifier le libellé de la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) relatif à la « rééducation pour lymphœdèmes vrais (après chirurgie et/ou radiothérapie, lymphœdèmes congénitaux) par drainage manuel prévu à l'article 7 du chapitre II du titre XIV de la NGAP ;

— de supprimer le libellé de la NGAP relatif à la rééducation abdominale du post-partum inscrite à l'article 3 du chapitre II du titre XIV de la NGAP.

Le ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, sous-direction de la gestion des risques des milieux, sollicite l'avis de l'Académie, par lettre en date du 25 septembre 2003, sur la demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, après transport à distance, l'eau du captage « Catherine de Bourbon » situé sur la commune de Salies-de-Béarn (Pyrénées-Atlantiques).

Commission XI (Climatisme – Thermalisme – Eaux minérales)

La Présidence de la République remercie, par lettre du 6 août 2003 sous la signature de M. Patrice Bresson, chargé de mission, pour l'envoi du rapport *sur la médecine face aux accidents de la route*, adopté le 17 juin 2003.

La ministre déléguée à l'Industrie remercie, par lettre du 17 juillet 2003, pour l'envoi des recommandations adoptées à la suite de la journée qui s'est tenue le 25 juin 2003 sur *Choix énergétiques et santé.*

La ministre déléguée à l'Industrie remercie, par lettre du 23 juillet 2003 sous la signature de son Directeur de Cabinet, M. Christian Bechon, pour l'envoi du rapport *Recommandations pour améliorer l'évaluation et le contrôle des dispositifs médicaux,* adopté le 29 avril 2003.

Le ministre de l'Intérieur, de la Sécurité intérieure et des Libertés locales remercie, par lettre du 31 juillet 2003, pour l'envoi du communiqué *Le cannabis est-il moins dangereux que l'alcool et le tabac ?* adopté le 27 mai 2003.

Le ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées remercie, par lettre du 30 juillet 2003 sous la signature de son conseiller, M. Alain Grimfeld, pour l'envoi du rapport sur la *prise en charge de l'ictère du nouveau-né*, adopté le 1er juillet 2003.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Bernard Debré, Chef du Service d'Urologie de l'hôpital Cochin, attire l'attention de l'Académie, par lettre du 2 juillet 2003, sur un texte paru dans les cahiers de la bio-énergie, intitulé « Manipulation mentale, séduction et PSA ».

M. Hans Jörnvall, Secrétaire du Comité Nobel, informe, par lettre du 1er septembre 2003, que les candidatures au Prix Nobel de Physiologie ou Médecine 2004 devront parvenir à Stockholm avant le 1er février 2004.

M. Jean Langlois, Président de l'Ordre national des Médecins, remercie, par lettre du 2 juillet 2003, pour l'envoi du rapport *sur la loi nº 2002-303 du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé*, adopté le 27 mai 2003.

M. Martin Hirsch, Directeur général de l'AFSSA, remercie, par lettre du 24 juillet 2003, pour l'envoi du rapport *sur la toxicité des amalgames dentaires au mercure,* adopté le 24 juin 2003.

M. M. Danan, Président du Conseil départemental de l'Ordre des Médecins de l'Hérault, remercie, par lettre du 29 juillet 2003, pour l'envoi du rapport *sur la toxicité des amalgames dentaires au mercure,* adopté le 24 juin 2003.

M. Philippe Duneton, Directeur général de l'AFSSAPS, remercie, par lettre du 13 août 2003, pour l'envoi du rapport *sur la toxicité des amalgames dentaires au mercure,* adopté le 24 juin 2003.

M. Mangin, Président de l'Association Française d'Urologie, remercie, par lettre du 30 juin 2003, pour l'envoi du rapport *sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA)*, adopté le 20 mai 2003.

M. Pierre Lefebvre (Liège) remercie pour son élection à une place de membre associé étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Alain Abbas Safavian (Téhéran) remercie pour son élection à une place de membre associé étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Constantin Dimopoulos (Athènes) remercie pour son élection à une place de membre associé étranger dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Augusto Paulino-Netto (Rio de Janeiro) remercie pour son élection à une place de membre associé étranger dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Paul Janssen (Vosselaar) remercie pour son élection à une place de membre associé étranger dans la 3ème division, sciences biologiques et pharmaceutiques.

M. Hendrik Coenraad Hemker (Maastricht) remercie pour son élection à une place de membre associé étranger dans la 3ème division, sciences biologiques et pharmaceutiques.

M. Zeng Yi (Pékin) remercie pour son élection à une place de membre associé étranger dans la 4ème division, médecine préventive et sociale, sciences vétérinaires.

M. Paul Guinet (Lyon), membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, sollicite son accession à l'éméritat.

M. Didier-Jacques Duché (Paris), membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, sollicite son accession à l'éméritat.

M. Gérard Schaison (Paris), membre correspondant dans la 1ère division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Robert Menier (Limoges) pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

M. Jean-Pierre Mallié (Vandœuvre-les-Nancy) pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

M. André AURENGO (Paris), membre correspondant dans la 3ème division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

M. Bernard SWYNGHEDAUW (Paris), membre correspondant dans la 3ème division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

Mme Nicole BAUMANN (Paris) pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

M. Christian MEYER (Strasbourg) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Mme Irène JUHAN-VAGUE (Marseille) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

M. Yves LOGEAIS (Rennes) renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

PRESENTATION D'OUVRAGE

Jean CIVATTE présente : Pierre PENE, Youcef BELGHOMARI, Marie-Hélène ROUGER. **Initiation à l'informatique.**1 vol., 104p., C et C EDITIONS, Les Vignes Basses – 13105 MIMET, juillet 2003.

C'est de nous faire profiter de son expérience personnelle que nous propose notre confrère Pierre PENE en mettant à notre disposition ce petit ouvrage qui, en à peine 100 pages comportant de nombreux tableaux, tient à faire comprendre, même au simple débutant, comment se servir d'un ordinateur et, grâce à lui, accéder à internet. Il nous le précise lui-même dans son introduction : « Ce modeste volume d'initiation à l'informatique m'a paru répondre à un besoin. Il y a en effet tous ceux qui sont à l'aise devant un écran et « les autres » dont je faisais partie il y a quelques mois ». Et il ajoute, dans sa conclusion : « Ce document a été rédigé par un Maire qui a tenu à faire bénéficier de son apprentissage des non-initiés. Il a eu la chance d'être conseillé par deux personnes de son entourage qu'il a associées à ce travail ».

A ces buts répondent 8 chapitres rédigés très clairement sous une forme accessible aux plus novices en matière d'informatique, et qui tient lieu du « mode d'emploi » qui, désormais, n'est plus fourni systématiquement lors de l'achat d'un ordinateur. Il remplace plus qu'avantageusement les gros volumes, de compréhension souvent sinon toujours au moins difficile, qui sont proposés à cette occasion.

Chacun, qu'il soit entièrement débutant ou qu'il « se débrouille » déjà en informatique, ne pourra que gagner à consulter plus ou moins régulièrement ou longuement ce très précieux opuscule, grâce auquel il ne pourra que progresser dans un domaine déjà connu de lui ou dans lequel il se hasardera à pénétrer, avec l'idée de s'y trouver rapidement à l'aise.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1429-1445, séance du 7 octobre 2003

Le souhait de Pierre PENE est évidemment de mettre à la disposition du plus grand nombre, et notamment de ses confrères, un moyen de parvenir plus facilement à communiquer entre eux autrement que lors de leurs rencontres hebdomadaires à l'Académie, c'est-à-dire en les faisant entrer dans l'ère de l'informatique et de l'Internet : pour ceci il leur montre qu'il s'agit d'un but qui est loin de leur être inaccessible.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1439-1440, séance du 14 octobre 2003

ACTES
DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance thématique du 14 Octobre 2003
« Le diabète sucré à l'aube du troisième millénaire »

Présidence de M. Louis HOLLENDER, *président*
Modérateurs : MM. Maurice GUENIOT et Claude JAFFIOL

(membres de l'Académie nationale de médecine)

ORDRE du JOUR

Maurice GUÉNIOT

La situation actuelle de la maladie diabétique.

Le diabète insulinodépendant : nouveautés thérapeutiques.

Jacques BRINGER, Guy COSTALAT,Claude JAFFIOL, Éric RENARD (CHU Hôpital Lapeyronie Montpellier)

Traitement du diabète insulinodépendant par suppléance électromécanique : vers le Pancréas artificiel endocrine.

José OBERHOLZER (C. Mackenzie Center, Edmonton, Alberta, Canada)

La suppléance cellulaire : acquis et perspectives

Le diabète non insulino-dépendant : une affection en expansion.

Pierre LEFEBVRE (Membre associé étranger de l'Académie nationale de médecine- Liège)

Importance d'une approche multidisciplinaire

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1439-1440, séance du 14 octobre 2003

Ophtalmopathie diabétique.

Dominique CHAUVAUD (Hôtel-Dieu, Paris)

Actualités de la rétinopathie diabétique

Conclusions

Claude JAFFIOL

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1441-1444, séance du 21 octobre 2003

ACTES
DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du 21 Octobre 2003

Présidence de M. Louis HOLLENDER, *président*

ORDRE du JOUR

Chronique Historique

Charles PILET
Edmond Nocard : un précurseur en microbiologie, en pathologie comparée et santé publique.

Communications

Michel MIGNON (Hôpital Bichat-Claude Bernard et Inserm U10 et U410 – Paris).
Stratégie diagnostique et thérapeutique du Syndrome de Zollinger-Ellison associé à une néoplasie endocrine multiple de type I (NEM I) : l'expérience du Groupe d'Études et de Recherches sur le Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE) : Bichat 1958-1999.

Raoul POUPON (Hôpital Saint-Antoine – Paris)
Mécanismes moléculaires de la formation de la bile et des maladies cholestatiques.

Rapports et recommandations

Qui doivent être présentés à la séance du 22 novembre à Bruxelles pour le dixième anniversaire de la Fédération des Académies nationales de médecine et des Institutions Similaires de l'Union Européenne :

— **La sécurité alimentaire dans l'Union Européenne** par M. TUBIANA
— **La sécurité des programmes de vaccination** par P. VANDAMME
— **L'obésité de l'enfance** par P. LACHMAN
— **La tuberculose résistante aux antibiotiques** par F. PORTAELS

Denys PELLERIN et Henry HAMARD, au nom de la commission XII

Prise en charge de l'état sanitaire des personnes âgées. Les leçons de la canicule.

Communiqué

Claude JAFFIOL

Le diabète sucré à l'aube du 3ème millénaire : recommandations.

Élections

— **d'un membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. André CORNET, nommé membre émérite.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Daniel COUTURIER
— M. Charles-Joël MENKES
— M. Jean-Louis CHAUSSAIN
— M. Gérard SCHAISON

Il est procédé à un tour de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :		108
suffrages exprimés :		108
majorité :		55
ont obtenu : MM.	COUTURIER	58
	MENKES	22
	CHAUSSAIN	15
	SCHAISON	12
	Bulletin blanc marqué d'une croix	1
		108

M. Daniel COUTURIER, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **d'un membre titulaire dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Jean CAUCHOIX, nommé membre émérite.

La section présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Maurice Antoine BRUHAT
— M. Michel COGNAT
— M. François LEGENT
— Mme Suzanne ESTANOVE

Il est procédé à un *premier tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

	nombre de votants :	108
	suffrages exprimés :	108
	majorité :	55
ont obtenu : MM.	BRUHAT	52
	COGNAT	46
	LEGENT	6
Mme	ESTANOVE	4
		108

Deuxième tour :

	nombre de votants :	103
	suffrages exprimés :	103
	majorité :	52
ont obtenu : MM.	BRUHAT	63
	COGNAT	39
	LEGENT	1
Mme	ESTANOVE	0
		103

M. Maurice Antoine BRUHAT, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **d'un membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. André JOUVE, nommé correspondant honoraire.

M. Charles HAAS (Paris) est élu.

— **d'un membre correspondant dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Emile LAINE, décédé.

M. Patrice TRAN BA HUY (Paris) est élu.

— **d'un membre correspondant étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Mac Donald CRITHLEY, décédé.

M. Luis Julio GONZÁLEZ MONTANER (Buenos Aires) est élu.

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le ministre de la Jeunesse, de l'Education nationale et de la Recherche adresse ampliation du décret, en date du 21 août 2003, approuvant l'élection à une place de membre titulaire, de M. Philippe BOUTEILLIER dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales, et de M. Jean-Pierre NICOLAS dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

Le Ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, sous-direction de la Gestion des risques des milieux, sollicite l'avis de l'Académie, par lettre du 5 août 2003, sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle telle qu'elle se présente à l'émergence, après mélange sous le nom d' « Aligre » et après transport à distance, l'eau des captages « Lymbe », « Piatot », « Sévigné » (ex « Reine ») et « Marquise » situés sur la commune de Bourbon-Lancy (Saône-et-Loire).

Commission XI (Climatisme – Thermalisme – Eaux minérales)

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Yves LE BOUC (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

Bull. Acad. Natle Méd., 2003, *187*, nº 7, 1445, séance du 28 octobre 2003

ACTES
SÉANCE COMMUNE
ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE – ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE
28 Octobre 2003

« L'OBÉSITÉ »

Présidence de M. Louis HOLLENDER, *président*
Modérateurs : MM.Gabriel BLANCHER, André UZAN

ORDRE du JOUR

Introduction

André UZAN (Académie nationale de pharmacie), Gabriel BLANCHER (Académie nationale de médecine).

Histoire naturelle des obésités

Armand BASDEVANT (Hôtel-Dieu – Paris)

Le tissu adipeux. Nouveaux aspects

Isabelle DUGAIL (Inserm U465 – Paris)

Éléments de physiologie et de neurobiologie de la prise alimentaire

Jean COSTENTIN (Académies nationales de pharmacie et de médecine).

Remarques sur l'alimentation

Pierre DELAVEAU (Académies nationales de médecine et de pharmacie).

Conclusions

Maurice TUBIANA (Académie nationale de médecine).

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, l'Académie prend en charge huit pages du Bulletin soit 26 500 caractères. Tout dépassement sera facturé à l'auteur à raison de 61 euros la page.

Le texte fourni en trois exemplaires sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, malades et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français de l'article figurera sur une première page, avec le prénom et le nom des auteurs ainsi que leur adresse et le lieu où pourront être demandés les tirés-à-part. Le résumé français sera accompagné des mots-clés répertoriés à l'*Index Medicus*. Le titre en anglais et un résumé anglais plus détaillé que le résumé français seront joints.

L'iconographie sera limitée à 4 tableaux ou documents photographiques. Chacun portera au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille indépendante, numérotées suivant leur ordre dans le texte. Les diapositives seront tirées sur papier.

La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

La version définitive devra être transmise par e-mail ou par voie postale, accompagnée d'une disquette. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique. Toute modification du texte initial sera facturée à l'auteur.

Trente tirés-à-part seront fournis gratuitement. Des tirés-à-part supplémentaires peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités
à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine
16, rue Bonaparte
75272 Paris Cedex 06
Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55
Email : odette.demonts@academie-medecine.fr

Printed in France *Le Directeur de la publication* M. Jacques-Louis BINET.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1er juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2004, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 1er trimestre 2004 — No 0190.
commission paritaire no 787 AD