

Tome 192 — Avril — N° 4

2008

BULLETIN
DE
L'ACADEMIE NATIONALE
DE MEDECINE

publié par

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

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier

Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique Adolphe

Adjointe à la Rédaction : Odette de Monts



ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE
16, RUE BONAPARTE — 75272 PARIS CEDEX 06
<http://www.academie-medecine.fr>

BULLETIN DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE

publié par MM.

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

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique Adolphe
Adjointe à la Rédaction : Odette de Monts

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

Éloge

613 d'André Cornet (1911-2007)

Bernard Hillemand

Débat d'actualité

623 Quels enjeux, quelles perspectives d'avenir pour les entreprises du médicament ?

Future challenges and prospects for drug companies
Christian Lajoux

Séance thématique : « Surcharges pondérales, fertilité féminine et grossesse »

633 Introduction

Claude Jaffiol

637 Tissu adipeux, nutrition et reproduction : quel lien ?

Adipose tissue, nutrition and reproduction : what is the link ?

Philippe Monget, Christine Chabrolle et Joëlle Dupont

649 Obésité et syndrome des ovaires polycystiques : impact sur la reproduction

Obesity and polycystic ovary syndrome : reproductive issues

Didier Dewailly

661 Influence de l'excès pondéral sur les approches d'induction de l'ovulation

Impact of overweight on the outcome of ovarian stimulation

Jean-Noël Hugues

673 La grossesse chez la femme obèse : des conséquences sous-estimées ?

Pregnancy and overweight : underestimated consequences ?

Jacques Bringer, Florence Galtier, Isabelle Raingeard, Pierre Boulot, Eric Renard

689 Conclusion

Claude Jaffiol

Séance commune Académie d'Agriculture de France — Académie nationale de médecine : « Lait et produits laitiers ».

691 Introduction première partie

Jacques Risse

693 La maîtrise de la composition et de la qualité du lait à la ferme

Control of milk composition and quality on the farm

Daniel Sauvant et Philippe Schmidely

703 Lait et produits laitiers en consommation humaine. Apports des procédés technologiques

Milk and dairy products for human nutrition : contribution of technology

Jean-Louis Maubois

713 Panorama de la consommation de produits laitiers en France

Dairy product consumption in France

Mona Harari

721 Introduction deuxième partie

Bernard Salle

723 L'alimentation du nouveau-né et du nourrisson. État des lieux en France en 2007

Newborn and infant nutrition in France in 2007

Jean-François Duhamel, Bernard Salle

731 Produits laitiers et croissance osseuse

Milk products and bone growth

René Rizzoli

739 Lait et produits laitiers dans la prévention et le traitement des maladies par carence

Prevention and treatment of deficiency diseases with milk and dairy products

Charles-Joël Menkès

749 Lait et produits laitiers dans la prévention et le traitement des maladies de pléthora

Milk and dairy products in the prevention and therapy of obesity, type 2 diabetes and metabolic syndrome

Claude Jaffiol

759 Communiqué et recommandations de l'Académie nationale de médecine

Bernard Salle

Séance à l'Université Victor Segalen — Bordeaux II. Résumés des communications

763 Accueil

Manuel Tunon de Lara

765 Introduction

Jacques Battin

767 L'École du service de santé des armées de Bordeaux, de 1890 à nos jours

The French Forces-medical school in Bordeaux. From 1890 to the present

Résumé, Gérard Camilleri

769 Les Neurosciences à Bordeaux

A lire en chronique historique en page 817, Michel Le Moal, Jacques Battin, Bernard Bioulac, Marc-Louis Bourgeois, Patrick Henry, Claude Vital, Jean-Didier Vincent

771 La bilharziose hépatique

Hepatic schistosomiasis

Résumé, Francis Klotz

773 Les épidémies de dengue aux Antilles — Guyane dans un contexte d'émergence et de réémergence des arboviroses

A lire en communication p 781, Pierre Aubry

775 Polyphénoles, vin et santé

Polyphenols, wine and health

Résumé, Pierre-Louis Teissedre

777 Immigration et assistance pédiatrique en Espagne

Immigration and child care service in Spain

Résumé, Leire Madariaga, Alfonso Delgado-Rubio

779 Le Musée d'Ethnographie de l'Université Victor Segalen

Résumé, Sophie Chave-Dartoen

Communication

781 Les épidémies de dengue aux Antilles — Guyane dans un contexte d'émergence et de réémergence des arboviroses

Dengue outbreaks in the French West-Indies in a context of arbovirosis emergence and Reemergence

Pierre Aubry

Informations

795 Réflexions sur la recherche clinique en France et recommandations de l'Aca-démie nationale de médecine

Daniel Loisance et Bernard Charpentier (au nom d'un groupe de travail)

805 Le rôle et la place du médecin généraliste en France

Enquête réalisée par l'Institut BVA pour l'ANM

Marie-Thérèse Hermange, Pierre Ambroise-Thomas, Daniel Couturier, Daniel Loisance (au nom d'un groupe de travail)

Chronique historique

817 Les Neurosciences à Bordeaux

Neurosciences in Bordeaux

Michel Le Moal, Jacques Battin, Bernard Bioulac, Marc-Louis Bourgeois, Patrick Henry, Claude Vital, Jean-Didier Vincent

Vie de l'Académie

833 Actes

Recommandations aux auteurs

844 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

845 Tarifs et modalités



Éloge d'André CORNET (1911-2007)

Bernard HILLEMAND *

Très grand, très droit, le regard direct, l'expression avenante, le sourire affable, tel apparaissait au premier abord André Cornet. Il émanait de lui une parfaite courtoisie modulée par une discrétion et une retenue natives.

André Cornet nous a quittés en ce triste jour du 20 juillet 2007 au terme d'une longue vie toute droite menée avec un double impératif, celui du travail bien fait et celui du devoir parfaitement accompli.

De souche paysanne, lorraine du côté maternel, artésienne du côté paternel il était né le 31 mars 1911 dans le xvii^e arrondissement de Paris non loin de ce quartier des Batignolles où jadis sous l'égide de Manet se réunissait le groupe des impressionnistes. Peut-être la profession de son père au contact du milieu artistique fut-elle à l'origine de son goût pour l'art de peindre auquel il se consacrait lors de ses rares moments de détente dans sa chère maison de Combloux ?

Après des études primaires au Cours Hattemer, puis des études secondaires classiques au Lycée Condorcet André Cornet choisit au sortir du baccalauréat de philosophie de faire sa médecine en l'absence de tout antécédent direct dans cette profession et nonobstant un souhait familial de le voir devenir vétérinaire.

Externe des Hôpitaux de Paris en 1931, Interne des Hôpitaux de Paris en 1936, il prend ses fonctions à Necker dans le service du Docteur André Jacquelin. Elles seront interrompues deux fois, d'abord courant 1937 et 1938 par le service militaire

* Membre de l'Académie nationale de Médecine

durant lequel il sort premier de sa promotion d'élève officier de réserve, puis en septembre 1939 par la guerre. Alors qu'il est mobilisé à l'Hôpital militaire du Val de Grâce, il se porte volontaire pour une unité combattante et il est affecté au régiment d'artillerie d'une division légère mécanique comme médecin-lieutenant, médecin-chef. Il participe à la campagne de France et est décoré en juin 1940 de la Croix de Guerre sur le front des troupes. Cette distinction fut confirmée en 1977 par la Croix de la Légion d'honneur pour services rendus civils et militaires alors qu'André Cornet atteint par la limite d'âge en 1968 avait terminé sa carrière militaire de réserviste comme médecin-commandant honoraire. Dès septembre 1940 démobilisé, André Cornet reprend ses fonctions hospitalières. Il deviendra interne du Professeur Léon Binet, du Docteur Pierre Jules Ameuille, du Professeur Maurice Chiray et du Docteur Robert Clément.

Docteur de la Faculté de Médecine de Paris en 1941 il devint chef de clinique dans le service du Professeur Maurice Villaret de 1942 à 1945. C'est là qu'il va rencontrer deux personnalités qui vont avoir une influence décisive sur sa carrière nos futurs Maîtres le Professeur Louis Justin-Besançon et le Docteur François Moutier.

Après l'éloge remarqué qu'en 1990 à cette même tribune, André Cornet fit de Louis Justin-Besançon, il serait inconvenant de revenir sur cette personnalité exceptionnelle à l'affabilité légendaire, à l'intelligence puissante, au courage stoïque.

Dans différents écrits André Cornet a rendu un très grand hommage à François Moutier auteur en 1908 d'une thèse monumentale sur l'aphasie de Broca dont la valeur et l'importance jointes à certains aspects doctrinaux susciteront paradoxalement une réaction hostile d'un grand maître de la neurologie de l'époque. Chassé de cette spécialité puis écarté des concours des hôpitaux l'ancien interne François Moutier va alors, sans autre moyen de travail que des consultations en principe bénévoles dans divers services hospitaliers de ses relations, bâtir une œuvre gastro-entérologique de renommée internationale. Elle lui vaudra, fait exceptionnel, de devenir Président d'Honneur de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie. Initiateur de la gastroscopie en France, bibliophile passionné, homme de haute culture, c'était un écrivain de valeur, auteur d'admirables poèmes souvent sous-tendus par une angoisse métaphysique.

Il avait profondément marqué la pensée médicale d'André Cornet qu'il avait initié à la gastroscopie. Celui-ci avait collaboré avec lui dans une véritable et remarquable symbiose intellectuelle. Quand vint l'approche des derniers moments André Cornet s'en occupa avec une sollicitude et un dévouement véritablement filiaux.

C'est en 1946 qu'André Cornet s'intégra à l'école de Louis Justin-Besançon à l'hôpital Bichat. Il y dirigea alors pendant près de dix ans le centre Maurice Villaret, centre de triage hydro-climatique des hôpitaux de Paris. Assistant en Médecine des Hôpitaux de Paris en 1947, il suit la longue filière des concours et nominations de l'époque pour finalement devenir en 1973 Professeur de Clinique Médicale de pathologie digestive à la faculté Necker, avec en 1955 deux grandes étapes, ses

promotions de Médecin des Hôpitaux de Paris puis quelques mois plus tard d'Agrégé d'Hydrologie et Climatologie à la faculté de médecine de Paris.

Durant tout ce parcours Henri Péquignot, Claude Laroche, Maurice Grivaux, Lucien Hartmann, Jacques Chrétien, d'autres encore lui manifestèrent une amitié sans faille à laquelle il était très sensible et qui lui fut véritablement un soutien.

C'est à l'Hôpital Laennec qu'André Cornet va démontrer toutes ses qualités de grand organisateur. Après un intermède à la consultation de l'Hôpital Cochin, il avait pris en 1964 un petit service de deux salles médiocres. Il n'y avait aucun matériel spécialisé et les locaux de consultation étaient très incommodes et inadaptés. Quelques années plus tard le service devenu clinique médicale de pathologie digestive comportait quatre salles au confort très amélioré. Surtout avait été créé un centre d'endoscopie modèle comportant entre autres des chambres de préparation aux laparoscopies, aux endoscopies digestives proprement dites et aux examens complémentaires spécialisés tubage gastrique, biopsie hépatique. L'existence sécu-risante d'un assistant spécialisé avait rendu possible l'anesthésie dans de bonnes conditions. Il avait formé une équipe d'endoscopistes capables de procéder aux examens en urgence, notamment en cas d'hémorragies digestives. On comprend donc pourquoi le premier coloscope flexible introduit en France fut attribué au centre de Laennec.

Jusqu'à sa retraite le 1^{er} octobre 1980, André Cornet arrivait à l'hôpital vers 8 h 30 dans un service qu'il ne quittait pas avant 19 h. D'une remarquable sûreté de diagnostic, son attitude d'homme bon et attentif auprès des malades avait d'emblée frappé son personnel infirmier. À l'égard de celui-ci il était très vigilant vis-à-vis de ses difficultés et de ses soucis. Ses deux premiers assistants furent Gérard Terris et Bernard Hillemand. Quand ils furent appelés à d'autres fonctions leur succédèrent pour des périodes diverses, Pierre Carayon, Jean Guerre, Claude Bétourné. En 1968 son premier agrégé fut Jacques Dubrisay auquel succéda définitivement Jean-Philippe Barbier. Le secrétariat était assuré avec efficacité et dévouement par Odile Moins. Dans des réunions mensuelles du soir étaient discutées les observations les plus intéressantes du mois. Parmi les présents on relevait entre autres : Charles Laverdan Agrégé du Val de Grâce et fidèle du service, Pierre Choubrac le chef du service voisin, des chirurgiens digestifs de l'hôpital comme Georges Thomeret ou Bernard Debesse, des anatomo-pathologistes comme Pierre Renault ou Françoise Carnot etc.

La transformation d'un modeste laboratoire en un véritable centre de recherches et d'études parasitologiques, confié à Lucien Brumpt, donna une impulsion supplémentaire à l'activité du service et compléta heureusement un très bel instrument de travail. Celui-ci était d'ailleurs en relation très étroite avec des laboratoires de recherche fondamentale comme celui de Lucien Hartmann pour les études immunologiques, avec celui d'Émile Courtois pour les études enzymatiques, avec aussi des laboratoires d'histologie et d'histopathologie expérimentale par l'intermédiaire de J. Bescol-Liversac pour l'histo-auto-radiographie etc. Ainsi grâce à un effort inlassa-

ble de démarches administratives couronnées de succès André Cornet intégrant le nouveau “ temps plein ” hospitalier, avait progressivement réalisé un magnifique ensemble fonctionnel non seulement pour le mieux être des malades et une meilleure qualité de leurs soins mais aussi pour une amélioration de l'enseignement et une promotion de la recherche.

Il en résultera le développement d'une œuvre considérable répartie dans plus de 450 publications. Certes on ne peut ici qu'évoquer seulement certaines d'entre elles issues d'un choix dont il n'est pas possible d'éliminer tout arbitraire.

Nombre de ces publications concernent les activités cliniques et de soins

La gastroscopie fut à la base de très nombreux travaux d'André Cornet. Quand il fut initié à cette méthode par F. Moutier l'appareil utilisé était le gastroscope semi-flexible de R. Schindler à vision latérale et à éclairage électrique distal. L'examen laissait des secteurs inexplorables. La calotte tubérositaire, une partie de la petite courbure étaient des zones aveugles. Inconstamment seulement on pouvait apercevoir l'antre et parfois le pylore. Faute de gastrophotographie on n'obtenait pas de document iconographique objectif. Pénible pour le malade, difficile pour l'opéra-teur, même entraîné, l'exploration demandait une grande dextérité.

La généralisation aux alentours de 1970 d'appareils totalement flexibles à fibres de verre avant même l'apparition de l'endoscopie électronique supprima l'essentiel des inconvénients et transforma la situation. La biopsie dirigée devenait facile, le pylore et le duodénum devenaient explorables, le cathétérisme du canal cholédoque était rendu possible, une endoscopie digestive opératoire naissait. Ce fut le triomphe de l'endoscopie sur la radiologie. André Cornet vécu avec passion cette évolution à laquelle il participa activement par exemple en décrivant les aspects endoscopiques et les modalités évolutives des adénomes duodénaux et des adénocarcinomes de la partie haute du grêle ou en essayant de développer le cathétérisme du canal cholé-doque.

Mais la gastroscopie permit dès le début de renouveler la question des gastrites décrites cliniquement par Broussais qui ne disposait que de pièces anatomiques post mortem. Grâce aux techniques endoscopiques on pu voir les lésions *in vivo* et pratiquer des prélèvements également *in vivo*.

Il en résulta un livre monumental écrit en 1955 par F. Moutier et A. Cornet et illustré en l'absence de gastrophotographie possible par des aquarelles de haute qualité dues à Françoise Canouet. Cependant les auteurs ne voulurent pas se borner à des descriptions endoscopiques ou histologiques qui y sont certes longuement développées. À leurs yeux les recherches quoique basées sur plus de 1 800 cas n'auraient eu ainsi qu'une portée limitée débouchant sur un simple classement anatomo-clinique. Il leur a donc paru indispensable d'étudier les aspects étiologiques des gastrites et d'envisager leurs rapports avec la pathologie générale dans une imposante synthèse de vision globale.

D'autres écrits, également consacrés aux gastrites, se sont focalisés sur des thèmes plus particuliers : gastrites hémorragiques diverses, gastrites tuberculoïdes granulomateuses, intensité des gastrites chez les anciens amibiens etc.

Dans la gastrite du vieillard, l'atrophie gastrique résulte non pas de l'involution spontanée de la muqueuse fondique mais de l'évolution de lésions gastriques d'origines variées. Il apparaît en effet que l'évolution générale des gastrites chroniques se fait vers l'atrophie. Or dans les gastrites atrophiques il faut se méfier d'une métaplasie intestinale présente dans près de 15 % des cas. De fait si cette dernière n'est pas différenciée, elle peut aboutir à des foyers néoplasiques multiples ? Ceci explique la fréquence du cancer de l'estomac dans la maladie de Biermer et chez les gastrectomisés car la muqueuse de leur moignon s'atrophie. Les rapports entre gastrite atrophique et cancer furent donc soulignés.

Dans d'importants travaux, André Cornet confirma la constance des lésions de gastrite atrophique autour des polypes gastriques dont il étudia longuement les problèmes de métaplasie et de dégénérescence. Avec François Moutier il donna chez les opérés de l'estomac la description endoscopique des dispositions morphologiques selon le type de gastrectomie et fit la distinction entre les gastrites et les stomites inflammatoires d'une part, les invaginations de l'anse jéjunale dans l'estomac à travers la bouche anastomotique d'autre part. La gastrite quant à elle peut être due au reflux du suc bilio-pancréatique dans le moignon gastrique. Elle est parfois entretenu par l'élimination de fils de suture. Vingt ans plus tard André Cornet confirma les faits sur deux cent-cinq gastrectomisés endoscopés. À l'époque initiale de la gastroscopie, examen d'exception, André Cornet montra avec François Moutier et tout en signalant ses pièges, la supériorité de celle-ci sur l'examen radiologique pour la visualisation des lésions superficielles et des lésions des faces en particulier des ulcères.

Parmi d'autres publications d'intérêt endoscopique :

- il a insisté sur la valeur de la fibroscopie aux différents stades du cancer de l'œsophage thoracique, dans le suivi de la chirurgie d'exérèse œsophagienne pour cancer et dans la surveillance de l'œsophagite peptique.
- il a souligné que les hémorragies gastroduodénales des anticoagulants sont une des indications majeures de l'endoscopie d'urgence.
- il a relevé 169 accidents dont 50 mortels dans une étude multicentrique portant sur plus de 250 000 fibroscopies hautes.
- *par voie basse* alors que seul le rectum et les 10 ou 15 derniers centimètres du sigmoïde étaient endoscopés au rectoscope rigide l'apparition d'appareils totalement flexibles permit l'exploration de la totalité du colon voire de la fin du grêle.

C'est ainsi qu'André Cornet put faire un diagnostic endoscopique de lymphosarcome cœcal et que très vite il souligna l'intérêt du dépistage et de l'identification des polypes par la colonoscopie. À long terme il observa que les polypes itératifs sur le

colon restant des colectomisés pour cancer étaient sans dégénérescence constatée à l'inverse de ceux des polypectomisés par endoscopie cependant d'apparition moins fréquente.

En fait l'endoscopie digestive ne représente qu'un aspect de l'*œuvre hépatogastroentérologique* d'ensemble d'André Cornet qui s'est exprimé dans des travaux multiples. Trop nombreux on ne peut en faire ici qu'une évocation incomplète et partielle donc très arbitraire : — tantôt publications de cas souvent uniques mais rarissimes, par exemple perforation d'un mésothélium péritonéal dans le grêle ou encore de cas d'intérêt doctrinal, par exemple précession de crises de pancréatite aiguë sur l'apparition d'une lithiase du pancréas ou encore insistance à partir d'un cas d'ascite cirrhotique lactescente à distinguer l'ascite chyleuse vraie par fistule lymphatique intra péritonéale de l'ascite chyliforme dont André Cornet a proposé une classification etc., — tantôt à l'inverse publications de séries de l'ordre d'une centaine de malades relatant son expérience sur un thème donné par exemple le traitement des cancers inopérables de l'œsophage etc., — tantôt des études d'ensemble concernant entre autres la lithiase biliaire du sujet âgé et les séquelles médicales de la cholécystectomie etc., — tantôt publications de thérapeutique et de pathologie iatrogène digestive : soit montrant l'intérêt de la sulfaguanidine (avec François Moutier) puis de la corticothérapie locale dans la rectocolite ulcéreuse et hémorragique ou encore le risque dans cette affection de l'emploi des antibiotiques à large spectre ou encore l'intérêt de la nystatine dans la prévention de la candidose digestive post antibiotiques : soit apportant des données d'actualisation sur la maladie des laxatifs soit encore reprenant la question des lésions digestives, essentiellement coliques et rectales, parfois si dramatiques, après irradiation abdomino-pelvienne pour cancer de l'appareil génital etc.

André Cornet s'est intéressé aux relations entre affection de l'appareil digestif, troubles extra digestifs et pathologie générale. C'est ainsi,

- qu'il a décrit le rôle réflexogène de la région œsophago-cardio-tubérositaire dans la genèse de crises majeures d'hypotension ou d'hypertension artérielle.
- qu'il a relaté l'apparition d'un mégaduodénium aigu au décours d'un infarctus du myocarde par perturbation neuro végétative vraisemblable.
- qu'il a rapporté une association d'hypotension orthostatique à pouls invariable et de diarrhée cholérisante au cours d'une dysautonomie régressive.
- qu'il a abordé la question des phénomènes gastriques des migraines.
- qu'il s'est penché sur les liens entre l'estomac et l'allergie.
- qu'il a étudié les lésions gastroduodénales de détresse et les localisations digestives des maladies de système, etc.

Endoscopiste de pointe, gastroentérologue réputé, André Cornet était en fait un grand *interniste*. Sa culture médicale était immense et il n'est même pas possible d'évoquer ses publications de dermatovénérologie, de neurologie, de pathologie parasitaire extra-digestive, de pathologie respiratoire, d'hématologie, de pathologie

des systémoses, de pathologie iatrogène où il relata entre autres une des toutes premières anuries aux sulfamides.

Un aspect très particulier des travaux d'André Cornet peut être groupé dans une sorte de triptyque comportant *diététique et nutrition d'une part, thermalisme d'autre part, climatologie enfin*. André Cornet s'est intéressé aux carences vitaminiques des gastritiques, au syndrome parenteral des gastrectomisés, aux interdits diététiques du pain et des féculents, à la valeur nutritive du plancton, à la diététique des gastrites et des colites, à la complémentarité entre diététique et crénothérapie. Dans le domaine du thermalisme, il a insisté sur certaines grandes indications de la crénothérapie, chez les asthmatiques ou les colitiques par exemple. L'indication des eaux bicarbo-natées sodiques dans les gastrites chroniques, dans les cholecystopathies non lithiasiques et dans les séquelles de la cholecystectomie a été soulignée. Il a étudié les résultats généraux des cures thermales en gastroentérologie. Ses travaux ont encore intéressé la crénothérapie des affections veineuses et artérielles, le traitement thermal de la douleur et la cure de diurèse. Il a fait des travaux d'ensemble sur les eaux thermales françaises dont il a donné un annuaire et une classification. Cette compétence en crénothérapie lui a valu au sein de notre Compagnie d'assumer avec dévouement de nombreux et excellents rapports sur des demandes d'exploitation de sources thermales. En clinique climatologique il a été, véritable précurseur, un des tout premiers à donner l'alerte sur les dangers de la pollution atmosphérique. Il a abordé le problème du climatisme social et celui de la climatothérapie. Il y a acquis une notoriété internationale qui l'amènera à être sollicité pour la rédaction d'un important article sur ce sujet dans un traité américain de médecine physique.

Les activités d'enseignement d'André Cornet furent particulièrement nombreuses, enseignement clinique à l'hôpital, enseignements magistraux divers dont l'un d'hydrologie et de climatologie à l'École Nationale de Santé Publique, participation aux enseignements post universitaires. À l'étranger il fut appelé à enseigner au cours de perfectionnement de l'Hôpital Saint Luc à Montréal. Il fit des films d'enseignement médical dont un sur la gastroscopie.

Il rédigea un ouvrage “ *Savoir interpréter l'endoscopie digestive* ” ainsi qu'un précis remarquable de clarté et de concision sur les consultations journalières en pathologie digestive. Il réalisa de nombreux articles d'intérêt didactique dont près d'une quarantaine dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale traitant de l'essentiel de la gastroentérologie. Nombre de ces textes furent des référentiels à l'époque. À destination du grand public André Cornet collabora au Dictionnaire du xix^e siècle européen et à un ouvrage “ *Le corps exploré* ”.

Les activités de recherches d'André Cornet s'orientèrent vers plusieurs directions :

Dans des études d'ordre bioclinique, il a montré qu'à l'exception des produits à la chlorophylle la mastication de chewing-gum semble de peu de conséquence sur la sécrétion acide de l'estomac et sur la proportion de certains constituants de la salive mixte humaine. À partir de déterminations de l'acidité gastrique recueillie par plus de quatre cents tubages après stimulation par l'histalog, l'analyse statistique com-

parative de différents lots lui a permis de préciser des chiffres limite au-dessous ou au-dessus desquels l'ulcère bulbaire est soit peu vraisemblable soit hautement probable. Avec François Moutier, il s'est intéressé à la vision endoscopique de la motilité gastrique, départ des anneaux de contraction dans la région angulaire se propageant par trains d'ondes réguliers jusqu'au pylore avec fermeture transitoire du pylore à leur arrivée. Un anneau de contraction antrale réalisant une sorte de pseudo pylore peut masquer une lésion prépylorique bénigne ou maligne. L'action de divers produits sur la motilité digestive a été appréciée : La trimébutine est antispasmodique et hypotonante sur la fibre musculaire lisse digestive tandis que l'acétyl-béta-méthylcholine à l'effet inverse s'est avérée efficace dans le traitement des constipations de type atonique aux contractions rares ou nulles au sigmoïdo-gramme. Au sein de l'équipe de Louis Justin-Besançon, André Cornet a montré que le métoclopramide, première substance individualisée du groupe chimique des orthopramides détermine une hyperkinésie gastrique, une distension remarquable du bulbe duodénal et un transit jéjunal accéléré. Régulateur de l'évacuation antro-pyloro-duodénale il a des effets remarquables sur les sténoses pyloriques organiques ou fonctionnelles. Antiémétique puissant sans action sur la sécrétion gastrique, il conserve son pouvoir péristaltogène après vagotomie. Il apparaît donc indiqué dans les suites dyskinétiques de cette intervention ainsi que dans le syndrome fonctionnel précoce des gastrectomisés, les ulcères gastroduodénaux ou les gastrites. André Cornet étudia également les effets d'un second orthopramide, le sulpiride. Nombre des propriétés de ce dernier sont assez voisines de celles du métoclopramide d'où certaines indications communes quand il s'agit de rétablir une kinésie antro-pyloro-duodénale normale ou de réguler des suites post opératoires dyskinétiques dont il redonna des vues synthétiques d'ensemble. L'intérêt doctrinal de ces produits est grand, tous les deux agissent sur le tronc cérébral mais le sulpiride a aussi un impact hypothalamique.

Des recherches d'ordre plus fondamental ont concerné l'histochimie des glandes gastriques, le suc gastrique et les problèmes immunitaires digestifs.

- *L'histochimie des glandes gastriques* a été étudiée avec J. Bescol-Liversac par *l'histoautoradiographie* au moyen d'un tracteur radioactif au souffre, sur des fragments biopsiques maintenus en survie. Elle a montré une activité très différente des diverses cellules muqueuses selon leur siège. C'est dire la complexité de ces sécrétions muqueuses. Dans les gastrites chroniques il y a viciation du mucus stomacal, par exemple dans la métaplasie intestinale des gastrites chroniques il y a sécrétion d'un mucus de type intestinal et donc normalement étranger au contenu de l'estomac tandis que curieusement dans la gastrite Biermerienne des groupes de cellules muqueuses restent actifs. Une même approche histoautoradiographique a été pratiquée dans divers types de tumeurs digestives.
- *Concernant le suc gastrique* avec l'école de L. Justin- Besançon, André Cornet a montré la variabilité de sa teneur en mucine selon l'agent pharmacodynamique utilisé pour en provoquer l'excration.

- Avec Lucien Hartmann il a étudié le suc gastrique humain en *immunoélectrophorèse* et en *ultracentrifugation analytique* objectivant ainsi des perturbations de sa composition dans la maladie de Biermer. Concernant *les problèmes immunitaires digestifs*, André Cornet après une revue générale sur l'auto-immunité gastrique a mené avec L. Hartmann des recherches conduites en immunofluorescence sur des prélèvements biopsiques. Il apparaît, alors que normalement les immunocytes sont rares dans le chorion muqueux de l'estomac, qu'ils sont en grand nombre dans celui des gastrites, médicamenteuses ou non, et dans celui du fondus gastrique chez les cirrhotiques. À l'inverse chez eux il y a au niveau du grêle une raréfaction significative des immunocytes expliquant ainsi la vulnérabilité à l'infection du milieu intestinal des cirrhotiques. Au niveau de l'intestin grêle la présence de cellules lymphoïdes à double spécificité Kappa et Lambda a été observée avec une grande variabilité qui semble caractéristique et qui pourraient témoigner de l'importante activité du système immunitaire de l'intestin grêle. Par ailleurs chez les cirrhotiques les dosages des *disaccharidases* dans le grêle s'avèrent assez proches de ceux obtenus chez les sujets sains.
- André Cornet s'est également livré à des recherches en *Hydrologie* avec par exemple la démonstration expérimentale de la prévention du choc histaminique du cobaye par une eau de Cauterets ou encore des études sur les problèmes ayant trait au souffre thermal ou sur le comportement des fragments biopsiques cutanés en survie vis-à-vis du souffre marqué chez les sujets traités à la Roche Posay pour de l'eczéma et du psoriasis...

Ainsi André Cornet avait-il par sa parole, ses écrits et son action, rempli magnifiquement la triple mission de soins, d'enseignement et de recherche dévolue à tout hospitalo-universitaire.

Il avait eu le mérite de le faire en sachant concilier dans une très difficile synthèse haute spécialisation et vision globale de l'homme grâce à son immense culture d'authentique humaniste dont sa modestie innée ne lui permettait de faire état qu'en toute discréption ...

La consécration était venue avec ses responsabilités et ses honneurs : dès 1963 par exemple il entre au Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France section alimentation et en 1964 il est expert de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) pour la Tunisie. Notre Compagnie l'avait élu membre titulaire dans la 1^{ère} Division en 1982 en remplacement de René Gutmann. L'Académie Royale de Médecine de Belgique le comptait parmi les siens. Il était membre de nombreuses sociétés savantes françaises et étrangères. Il avait été porté à la présidence de la Société Nationale Française de Gastroentérologie, à celle de la Société Nationale Française d'Endoscopie Digestive, à celle du deuxième Congrès Européen d'Endoscopie Digestive et à la vice-présidence de la Société Européenne d'Endoscopie Digestive. C'est pendant sa retraite qu'André Cornet auteur d'une douzaine d'articles sur des sujets d'ordre médico-historique dont un hommage biographique à son Maître Léon Binet fut promu à la Présidence de la Société Française d'Histoire de la

Médecine lorsqu'elle était dans une crise très grave susceptible de mettre en jeu son existence même. Il la sauva alors avec l'aide inappréciable d'une équipe dévouée et de son épouse le Docteur Anna Cornet qui remit au point le fichier défaillant et contribua par ses capacités de gestion au rétablissement des finances. Tous deux furent nommés membres d'honneur de cette société.

C'est en 1937 qu'André Cornet avait épousé sa collègue de l'Internat des Hôpitaux de Paris Anna Sachnine du concours 1936. Femme remarquable s'il en fut, elle a été pour lui une collaboratrice active tout en menant simultanément avec discrétion, simplicité, modestie et sans manifester de surmenage apparent, une vie de mère de famille de six enfants et une activité professionnelle propre de médecin du travail. Leur couple donnait l'impression d'une entente et d'une complémentarité assez exceptionnelles. C'est dire le drame que fut pour André Cornet les ennuis de santé de son épouse puis son veuvage. Heureusement il fut alors environné par la chaude atmosphère familiale entretenue par ses filles qui l'entourèrent et lui apportèrent toute leur affection et tout leur réconfort.

À toute sa famille, à ses filles à ses petits-enfants, à tous les siens l'Académie présente ses condoléances attristées et les assure de la pérennité du souvenir qu'elle gardera de ce grand médecin, de ce grand humaniste, de cet homme de bien.

Débat d'actualité

« Quels enjeux, quelles perspectives d'avenir pour les entreprises du médicament ? ”

Mots-clés : Avancée biomédicale. Malade. Recherche biomédicale. Biotechnologie. Médicaments génériques. Industrie pharmaceutique. Modèles économiques. Concurrence économique. Service public santé. Economie. Commerce

Future challenges and prospects for drug companies

Key-words (Index medicus) : Biomedical enhancement. Patients. Biomedical research. Biotechnology. Drugs, generic. Drug industry. Models, economic. Economic competition. Community health services. Economics. Commerce

Christian LAJOUX *

RÉSUMÉ

La mission des entreprises du médicament est guidée par le progrès thérapeutique et le combat pour la santé, en partenariat avec les professionnels de santé et les acteurs publics. Aujourd'hui, face aux besoins médicaux de la population, sans cesse renouvelés, le modèle d'innovation mis en place par l'industrie est en pleine mutation, conséquence de changements scientifiques et économiques. La France est une terre historique de l'industrie du médicament. Elle possède de nombreux atouts (compétences et ressources humaines, performance de sa recherche, outils de production...) et notamment la force d'une représentation unitaire via son organisation professionnelle. Pour autant, ces atouts sont-ils suffisants pour faire face aux nouveaux enjeux qui se déroulent à l'échelle internationale ? La France accumule les retards. Or, la compétitivité ne se joue plus seulement entre acteurs économiques, mais également entre territoires. Dans ce contexte, les entreprises opérant en France, pourront-elles faire face aux défis de la coopération en matière de recherche publique et privée, ainsi qu'à la mutation de l'outil de production ? Ce sont en effet les deux leviers clefs qui permettront d'assurer l'avenir du progrès thérapeutique sur le territoire. La condition préalable est toutefois dans la mise en cohérence entre une politique de santé et une politique industrielle permettant de faire de la France, un grand pays des sciences du vivant et de la santé. Seule une action de coopération — Pouvoirs publics, parties prenantes et entreprises — nous permettra d'atteindre cette ambition.

* Président des Entreprises du Médicament (LEEM), 88, rue de la Faisanderie — 75782 Paris cedex 16

Tirés à part : Monsieur Christian Lajoux, même adresse

SUMMARY

The challenge for drug companies is to work with healthcare professionals and public-sector stakeholders in order to ensure therapeutic progress and better healthcare. Faced with major scientific and economic upheavals, the industry's model of innovation is being totally revisited. France has always been an important home for the drugs industry. Indeed, this country has numerous advantages (human resources, top-flight research, production tools, etc.) and a vibrant professional pharmaceutical syndicate. Yet France is falling further and further behind in the international race. Competition no longer takes place solely between economic players, but now also between geographic zones. Will companies operating in France be able to meet the challenges of collaborative public-private research and changes in the means of production, the two key levers for future success ? The main priority now is to ensure coherence between national healthcare policy and industrial policy, if France is to become a world leader in the life sciences and healthcare. Only efficient cooperation between the authorities, stakeholders and companies, will enable us to achieve this goal.

Au cœur du métier des Entreprises du Médicament : le progrès thérapeutique

Le modèle d'innovation mis en place par les entreprises du médicament a permis, en cinquante ans, le traitement, voire l'éradication de nombreuses pathologies (diph-térie, coqueluche, rougeole...). Ces avancées se traduisent par une progression de l'espérance de vie, sans précédent à l'échelle de l'histoire humaine : l'homme gagne une année de vie supplémentaire tous les quatre ans.

Chaque année, une cinquantaine de nouveaux médicaments sont mis à la disposition des patients et des professionnels de santé. Le dernier bilan fait état de cinquante et une situations thérapeutiques améliorées en 2007, particulièrement dans les domaines du cancer, des maladies rares et du vieillissement [1].

Les efforts de recherche dans le domaine du cancer, du VIH/sida, du diabète ou des maladies rares peuvent être cités en exemple.

Plus de 870 000 personnes vivent en France avec le cancer. Les progrès réalisés, grâce en partie aux chimiothérapies, ont transformé le cancer pour en faire, non plus une maladie rapidement mortelle, mais une pathologie souvent chronique avec des rémissions, voire des guérisons de plus en plus fréquentes. Dans ce combat face à la maladie, la France a été au premier rang. Le taux français de survie après un cancer du colon est le meilleur d'Europe. L'oncologie est le premier secteur d'investissement clinique (environ le quart des essais déclarés à l'AFSSAPS [2]) et constitue un modèle de recherche partenariale : plus d'une centaine de partenariats entre la recherche publique et la recherche privée existent, sans compter les partenariats établis avec les sociétés émergentes dans le domaine des biotechnologies.

Aujourd'hui, l'imagerie moléculaire, l'identification des cellules souches responsables de certains cancers, les progrès dans la compréhension des prédispositions génétiques ouvrent une nouvelle ère vers des traitements ciblés et individualisés.

Ainsi, l'enjeu se situe-t-il dans la capacité française à se positionner à la pointe des nouvelles approches de recherche.

Depuis l'émergence du virus du VIH/sida il y a vingt-cinq ans, l'industrie du médicament a mobilisé chercheurs et moyens pour lutter contre cette maladie. La découverte des antiprothéases en 1995 et les protocoles « trithérapies » qui en ont décalé, ont fait chuter le taux de décès du sida de près de 70 %. Les quatre vingt-dix médicaments disponibles aujourd'hui ont transformé la prise en charge du sida. Mais la mobilisation doit être maintenue. Les résistances grandissantes aux traitements existants font du développement de nouveaux médicaments, comme les inhibiteurs de la fusion, les inhibiteurs de l'intégrase ou les inhibiteurs de la protéase, l'enjeu prioritaire. Plus d'une centaine d'essais cliniques sont actuellement menés dans le monde.

La mise au point d'innovations pour les patients diabétiques figure parmi les étapes marquantes du progrès thérapeutique au XX^e siècle. Le traitement par insuline, d'abord produit par biologie moléculaire et maintenant les insulines recombinantes fabriquées par génie génétique, ont changé la vie des diabétiques.

Pour autant la lutte contre cette maladie n'est pas achevée ; les experts de la santé mondiale s'accordent à y voir une véritable menace pour de larges échelles de population (72 % d'augmentation entre 2003 et 2025). Les entreprises du médicament explorent de nouvelles voies de recherche, dont un vaccin et des agonistes. La thérapie génique est également porteuse d'espoir.

Le champ des maladies rares est l'objet d'un engagement particulier des entreprises. Une fois la prise de conscience opérée sur l'enjeu croissant des maladies rares il y a une dizaine d'années, on est entré dans un cycle de progrès qui a permis de trouver de vraies innovations (trente-cinq médicaments orphelins) et d'offrir de réelles perspectives, notamment aux trente mille patients concernés en France. Mais comme dans tout processus dynamique, de nouvelles difficultés émergent, notamment au niveau du décryptage. Pour y répondre, l'Industrie du médicament et les associations de patients travaillent en étroite collaboration. La recherche progresse : plus de mille deux-cents programmes de recherche concernent les maladies rares.

Et demain, quelles perspectives tracer pour le progrès thérapeutique ? On s'oriente vers deux axes majeurs : d'un côté, des médicaments de très haute technologie, très ciblés, s'adressant à des maladies graves pour des populations de malades restreintes au départ et nécessitant une prescription plus suivie. De l'autre côté, il s'agit de médicaments en réponse aux maladies dites « sociétales », avec des exigences de prise en charge toutes aussi légitimes que pour les maladies graves. En outre, il faudra compter avec l'émergence ou la ré-émergence de pathologies notamment liées à l'environnement et au réchauffement climatique.

L'industrie du médicament en France, l'héritage de Pasteur et de Claude Bernard

La France est une terre historique de l'industrie du médicament.

Les entreprises emploient en direct plus de cent mille personnes dont vingt deux mille en R&D, parmi lesquelles 45 % de chercheurs. Trois mille médecins travaillent dans l'industrie du médicament, majoritairement dans les métiers liés aux affaires médicales et aux essais cliniques.

L'effort de recherche de l'Industrie du médicament est autofinancé par les entreprises : quatre milliards d'euros de dépenses de Recherche et Développement en France chaque année, soit davantage que les budgets de l'INSERM et du CNRS réunis pour les sciences du vivant et de la santé.

La France est le premier producteur européen de médicaments et le quatrième producteur mondial. Les sites industriels représentent un poids significatif dans le tissu économique de huit bassins d'emploi (Centre, Normandie, Rhône-Alpes, Alsace, Aquitaine, Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Auvergne). Pour-tant, les mutations et bouleversements en cours dans le secteur sont peu favorables au maintien de cet atout économique et social. Les trente-huit mille emplois en production en France sont confrontés à la rationalisation géographique des implantations, avec une concentration des sites de production par produits et par continents, ainsi qu'à l'essor de la bioproduction. De nouveaux acteurs en matière de production émergent, notamment l'Inde et la Chine ou en Europe même, le Royaume-Uni et l'Irlande.

Le rapport de dépendance tend à s'accroître. A titre d'exemple, la production des médicaments génériques est externalisée à près de 70 %, celle des médicaments OTC à près de 50 %, alors que, en comparaison, les médicaments princeps ne le sont qu'à hauteur de 20 à 30 %.

Cette fragilité naissante n'est pas sans conséquence pour la balance commerciale du pays. L'Industrie du médicament est le troisième secteur exportateur en France derrière l'automobile et l'aéronautique/spatial. Les exportations de produits pharmaceutiques depuis la France sur l'année 2007 ont augmenté de plus de 4 % pour un montant total de 19,2 milliards d'euros [3]. Pour autant, ces chiffres traduisent un ralentissement de la croissance enregistrée par rapport à 2006 qui était de plus de 8 % selon les données fournies par les douanes françaises. Les volumes exportés représentent actuellement 40 % des volumes produits sur le territoire ; ils sont par conséquent très exposés aux bouleversements structurels qui menacent les sites de production français.

Pour assurer compétitivité et dialogue avec les parties prenantes, la force d'une représentation unitaire des entreprises du médicament en France, face à de nouveaux enjeux.

Le Leem, organisation professionnelle à vocation nationale, représente plus de deux cent-cinquante entreprises, soit environ 98 % du chiffre d'affaires du secteur toutes activités confondues : industries d'innovation, entreprises de biotechnologies, spécialisées dans l'OTC ou sociétés de génériques.

La mission de l'organisation professionnelle consiste à promouvoir un environnement favorable au développement des Entreprises du Médicament opérant en France. L'accomplissement de cette mission conjugue différentes activités.

En premier lieu, dans les discussions avec les pouvoirs publics et toutes les parties prenantes de la société, l'industrie du médicament privilégie une représentation unique dans une démarche de dialogue. Plus traditionnellement, il s'agit de défendre les intérêts des entreprises dans le cadre de leur mission de santé. L'action stratégique se concentre sur le développement d'un cadre porteur pour l'innovation sur le territoire français et plus globalement sur la promotion de conditions d'attractivité et de compétitivité. Enfin, l'organisation professionnelle met à disposition de ses adhérents une offre de services plus individualisée via un réseau d'expertises multiples.

« *Quels sont les enjeux, quelles perspectives d'avenir pour les entreprises du médicament ?* », deux défis sont à relever en urgence :

Premièrement, accroître la coopération public-privé en matière de recherche. Plus que jamais une recherche publique forte est nécessaire en France. Les récentes découvertes en biotechnologies sont des applications de découvertes académiques. Mais cette recherche doit s'inscrire dans une relation étroite avec l'industrie qui seule, a la solidité économique et les ressources pour développer les nouveaux médicaments. Elles sont du reste à l'origine de 75 % de la dépense R&D totale en biotechnologies comme en atteste un rapport thématique de la Cour des Comptes [4].

Or, le décrochage français en matière de recherche est un constat maintenant partagé, non seulement au niveau de la recherche fondamentale, mais encore, au niveau de la recherche industrielle. Il subsiste peu de centres de R&D sur le territoire français qui peu à peu se sont délocalisés. Or, seule l'innovation de collaboration dans le domaine de la santé, nous donnera la capacité de hisser la France au rang des pays les plus avancés dans les sciences du vivant et de la santé. Pour atteindre cet objectif, le territoire dispose d'atouts scientifiques et industriels incontestables sur lesquels s'appuyer.

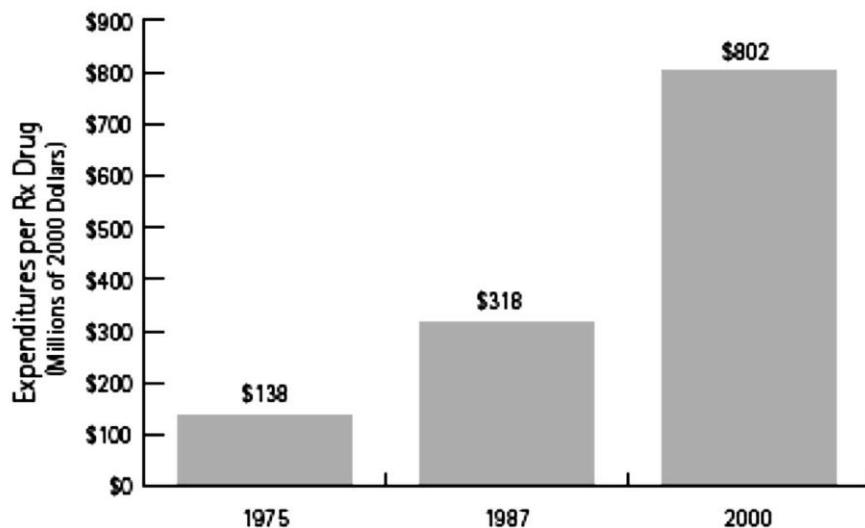
Autre défi : assurer, sans plus attendre, la mutation de l'outil de production. Maintenir le *statu quo* risquerait de nous faire perdre notre atout concurrentiel. La bioproduction est en plein essor : 40 % des nouveaux produits approuvés en 2003 étaient des produits biotechnologiques. Or, nous avons mal anticipé ce changement et sommes dans une position attentiste. Comme le souligne un récent rapport d'analystes, « *La France reste en retrait en ce qui concerne les capacités de bio production et le nombre d'implantations par rapport à l'Europe et l'Asie* » [5]. C'est notre positionnement en tête du classement international qui est menacé, mais plus grave encore, ce sont les bénéfices d'un solde commercial positif pour l'économie du pays que nous risquons de perdre. En 2006, le solde pharmaceutique commercial entre les exportations et les importations était encore positif de six milliards

d'euros ; un chiffre à mettre en perspective du déficit record de notre balance commerciale globale, en 2007, aux alentours de quarante milliards d'euros.

Une redistribution des positionnements s'opère, non seulement pour les entreprises, mais également pour les territoires. Nous assistons aux naissances et déclins de grandes puissances dans le domaine des sciences du vivant et de la santé.

Le changement du modèle économique de l'Industrie du médicament au niveau inter-national

L'Industrie doit répondre aux nouvelles exigences de la recherche et de sa valorisation. Au-delà même des voies ouvertes par les sciences du vivant, différents facteurs se conjuguent qui rendent plus difficile la mise au point du progrès thérapeutique.



Source : J.A. DiMasi, R.W. Hansen, and H.G. Grabowski, « The Price of Innovations New Estimates of Drug Development Costs, » *Journal of Health Economics* 22 (2003) : 151-185.

Fig. 2. — The Cost of Developing a New Drug Has Greatly Increased

Les investissements atteignent des niveaux sans précédent. En vingt ans, le coût de mise au point d'une nouvelle molécule a été multiplié par dix, pour atteindre plus de huit cents millions d'euros. Les exigences réglementaires ne cessent de s'accroître. Le nombre de candidats médicaments arrêtés en cours de développement va en augmentant. Ce phénomène s'accompagne d'une judiciarisation de la société, corollaire du développement du principe de précaution. Nous ne pouvons pas ignorer ce courant sociétal ; il est légitime. Il faut souligner en revanche, qu'un usage « abusif »

ou « frileux » du principe de précaution, non éclairé et ne tenant pas compte du principe fondamental de la balance bénéfice/risque, pourrait devenir un frein essentiel au progrès thérapeutique. Parallèlement, d'autres facteurs viennent peser sur la solidité économique des entreprises qui doivent tout à la fois, faire face à la montée en puissance des génériques, à la pression imposée sur les prix et au risque « image du secteur » qui pèse sur sa valeur immatérielle, auprès notamment des investisseurs, mais également des parties prenantes de la société.

Enfin, l'industrie du médicament doit intégrer le redéploiement international de ses activités et l'entrée rapide dans la compétition de nouveaux acteurs, notamment les pays émergents.

Les perspectives pour l'avenir de l'Industrie du médicament en France

En France, terre historique du médicament, son industrie est confrontée avec brutalité à la mutation du secteur. Les points faibles sont identifiés :

- Les déficits maintenant structurels de l'Assurance maladie et l'échec des politiques de régulation privilégiant la maîtrise comptable.
- Le retard significatif des biotechnologies qui grève nos capacités à produire de nouvelles innovations, alors que les besoins de santé publique sont là. A titre d'illustration, la mission Alzheimer nous renvoie à une brutale réalité qu'illus-trent les chiffres suivants : quatre-vingts entreprises de biotechnologies dans le monde recherchent un traitement pour cette maladie ; parmi celles-ci, seulement deux se trouvent en France. Sur le portefeuille des cent quarante molécules actuellement en développement, seuls vingt-neuf essais cliniques sont réalisés en France.
- Le retard dans la mutation technologique de la production.

Le constat semble partagé et les solutions proposées par l'industrie du médicament aux pouvoirs publics et aux parties prenantes s'articulent autour de la qualité du dialogue et de la mise en œuvre d'une politique publique intégrant le développement d'une industrie forte dans la santé. C'est par cette voie que nous pourrons avoir une réponse efficiente aux enjeux nationaux de santé.

Elle suppose un débat mature, fondé sur des rationnels scientifiques et économiques. Il est nécessaire — nous ne cessons de le répéter-, d'instaurer une politique de santé n'ayant pas pour simple objectif de réduire les déficits de la Sécurité sociale. Ne s'agit-il pas avant tout, de répondre aux enjeux sanitaires de la population, condition *sine qua non* du dynamisme du pays ? Dotons-nous d'une vision stratégique, cohérente et ambitieuse, permettant le développement d'une politique industrielle forte. L'institutionnalisation d'un Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) actif et moteur, serait un symbole fort.

Ces propositions de l'Industrie du médicament s'inscrivent dans le cadre des réformes incontournables dont le pays a besoin pour se solidifier. Les entreprises ont bien

conscience de la nécessité de s'engager dans des mesures structurantes de réforme du système de santé. Tout en préservant la sécurité juridique, l'« Evidence-Based-Medicine » (ou médecine par les preuves) ainsi que la propriété intellectuelle, il s'agit de mettre en place les instruments de la maîtrise médicalisée : gestion des affections de longue durée, réforme de l'Hôpital, Web-Médecin, accès aux médicaments OTC suivant le modèle européen...

Il est clair que la société et les entreprises des sciences du vivant partagent un intérêt commun majeur : s'assurer que demain, nous aurons la possibilité de répondre aux besoins médicaux sans cesse renouvelés de la population.

REMERCIEMENTS

Coralie France pour la documentation et son aide.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Brochure « Bilan des avancées thérapeutiques de l'année 2007 ». *Publication Leem*, janvier 2008.
- [2] Rapport annuel 2006. *Publication Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*, 26/07/2007.
- [3] Statistiques douanières 2007 concernant les positions 30/02 (sauf le 30/02-30), 30/03, 30/04 SH.
- [4] Rapport thématique. « La gestion de la recherche publique en sciences du vivant ». *Publication de la Cour des Comptes*. 2007.
- [5] Étude « Biomédicaments 2010 ». *Leem/Arthur D. Little*. 2005/2006.

DISCUSSION

M. Pierre BÉGUÉ

Le coût des médicaments modernes semble augmenter d'une manière inquiétante ces dernières années. Dans notre expérience, nous citerons les antibiotiques, les vaccins, les anticorps monoclonaux, la chimiothérapie, dont les budgets grèvent lourdement les finances, en particulier, hospitalières. Cette progression va-t-elle continuer ? Les biotechnologies dont vous avez exposé l'intérêt amélioreront-elles le coût des médicaments donc leur plus large accès à la population ?

Les chiffres parlent d'eux-mêmes : entre 1990 et 2006, l'indice du coût de la vie a augmenté de 32,5 % tandis que l'indice des prix publics des médicaments (remboursables et non remboursables) diminuait de 5 % sur la même période (source INSEE). Maintenant, qu'en est-il des perspectives d'avenir ? La personnalisation des traitements, la mise en œuvre de soins en fonction du profil génétique des patients, représenteront un gain en

matière de sécurité et d'efficacité mais induiront un coût supplémentaire. Les médicaments à venir, de très haute technologie, très ciblés, s'adressant à des populations plus encadrées et réduites coûteront de plus en plus chers en terme d'investissement (plus de huit-cents millions d'euros en moyenne). Le retour sur cet investissement est par ailleurs confronté à la politique de prix et de prise en charge des états. La fin des « blockbusters » (si tel est le cas) entraîne une augmentation à l'unité des traitements. Maintenant, la question est de savoir quels sont nos choix de société ? Jusqu'à quel niveau voulons-nous pousser nos exigences réglementaires ? Quel niveau de prise en charge voulons-nous assurer à nos concitoyens ? Il est admis que d'ici 2020, les dépenses de santé vont quasi doubler représentant 21 % aux Etats-Unis et 16 % dans les autres pays de l'OCDE.

Ne faut-il pas considérer la santé comme une chance de développement et non comme une charge ? Le débat est sur la place publique notamment s'agissant des principes de solidarité que nous souhaitons mettre en œuvre. Il fera l'objet du reste d'importantes discussions législatives cette année et l'année prochaine en France.

M. Pierre AMBROISE-THOMAS

Dans son excellent rapport, l'orateur a très justement présenté les progrès de l'industrie du médicament. Me référant à mon expérience et à mes souvenirs d'ancien directeur de la pharmacie et du médicament, je crois cependant qu'un domaine demeure encore très insatisfaisant ; celui de la communication. L'industrie pharmaceutique a mauvaise presse dans l'opinion publique où elle est accusée de « gagner de l'argent avec la maladie et la souffrance ». Plus spécifiquement, deux aspects doivent être soulignés : sur le plan économique, les économies réalisées grâce aux médicaments sont ignorées (raccourcissement de la durée d'hospitalisation, suppression de certaines cures chirurgicales mutilantes) ; sur le plan de la recherche, on ignore la part de l'industrie dans les découvertes initiales « des molécules prometteuses » et surtout dans le « développement » préclinique et clinique qui n'est réalisé que par l'industrie au prix d'investissements intellectuels et financiers considérables (jusqu'à un million de dollars) et après un long délai (dix ans habituellement).

Nous avons, il est vrai, vécu une période de tension très forte au moment du procès de Prétoria. Cela a brisé pour partie l'image positive d'une industrie qui a apporté pendant cinquante ans du progrès thérapeutique. L'industrie se trouve aussi au cœur de controverses sociales qu'elle doit assumer (relations avec les experts, accès aux médicaments dans les PED...). Dans ce contexte, il est parfois tentant d'oublier les contributions positives. Nous devons entendre les interpellations, y répondre. J'appartiens à ceux qui pensent que notre industrie, puisqu'elle est précisément l'industrie de la vie, doit rendre des comptes très précis sur ses activités. Nous constatons par ailleurs dans les sondages que nous avons la confiance des Français qui, pour 73 % d'entre eux, nous reconnaissent une contribution déterminante dans le progrès thérapeutique. La santé, vous le savez, est une problématique difficile. Elle fait partie d'un débat de société, normal, sain et démocratique que nous assumons pleinement.

M. André VACHERON

Si la molécule active est celle des princes, l'excipient peut être différent et pose des problèmes d'absorption et de métabolisme. Pourquoi n'exige-t-on pas de l'excipient les mêmes qualités que celles du principe ?

Je ne saurai pas répondre précisément à la question. Je réaffirme la reconnaissance par notre secteur des médicaments génériques, une fois les brevets expirés, dans des conditions d'accès à l'officine identique entre le princeps et le générique ce qui est désormais le cas. Au-delà des excipients, nous devons rester attentifs aux effets des génériques lorsque les marges thérapeutiques sont très étroites.

M. Jean-Louis CHAUSSAIN

Quelle est votre opinion sur les bio-équivalents ?

Parlons-nous des biosimilaires qui sont les génériques des médicaments issus des biotechnologies ? Leur développement répond aujourd'hui à des exigences notamment en termes de données cliniques qui sont plus exigeantes que pour les médicaments d'origine chimique.

M. Pierre DELAVEAU

Nombre de principes actifs ont été retenus directement ou selon des processus d'hémisynthèse par exploration pharmacochimique des êtres vivants (micro-organismes terrestres, algues et surtout végétaux terrestres). L'exploration des ressources naturelles est intensément menée par des sociétés pharmaceutiques étrangères. Qu'en est-il des sociétés françaises ?

Entre 1981 et 2006, 23 % des molécules ont été obtenues par hémisynthèse. Il y a des exemples bien connus tel que le Taxotère, qui a été mis au point et développé en France, et nous avons des sociétés françaises qui sont exemplaires dans le domaine. Certaines ont même structuré de véritables phytofilières, soucieuses de faire avancer le progrès thérapeutique par cette voie et dans le même temps de préserver les équilibres environnementaux. L'industrie du médicament a du reste bien conscience d'être un secteur porteur d'enjeux en matière de préservation de la biodiversité. C'est la raison pour laquelle nos entreprises sont résolument engagées dans des bonnes pratiques et aujourd'hui, le secteur construit une démarche collective afin de s'inscrire, à terme, dans la stratégie nationale de préservation de la biodiversité.

Séance thématique

Surcharges pondérales, fertilité féminine et grossesse

Coordinateurs : Professeurs Claude JAFFIOL* et Marc-Antoine BRUHAT*

Introduction

Claude JAFFIOL *

L'importance des liens entre Nutrition et Reproduction est établie, depuis fort longtemps, à partir d'observations tout à fait démonstratives : parmi de nombreux exemples, les épisodes prolongés de famine liés aux guerres ou aux intempéries s'accompagnaient fréquemment d'un arrêt de la lactation et d'une diminution de la fertilité chez les femmes en âge de procréer.

La compréhension des mécanismes impliqués dans la régulation des fonctions reproductrices par l'état nutritionnel a été longue et difficile et ne s'est vraiment éclairée qu'avec la mise au point des techniques modernes de biochimie et de physiologie expérimentale.

Soulignons le rôle majeur des spécialistes de la reproduction et de la nutrition animales qui ont acquis une grande expérience de ces problèmes, stimulée par les besoins des éleveurs et les exigences économiques. Ils ont beaucoup contribué aux progrès conceptuels et thérapeutiques qui ont débordé sur la pathologie humaine. Il est certain que les médecins ont très largement profité des résultats obtenus par ces chercheurs qui ont permis une meilleure approche des processus physiologiques et physiopathologiques qui lient étroitement l'alimentation et la reproduction chez la femme.

Le thème retenu : Surcharges pondérales, Stérilités féminines, Grossesse, recouvre un champ apparemment très large mais qu'il convient de replacer dans un contexte encore plus étendu car les liens entre nutrition et reproduction concernent aussi les insuffisances pondérales et les pollutions alimentaires.

L'insuffisance ou la trop grande abondance de nourriture oriente de manière opposée le taux de masse grasse avec, toutefois, des conséquences proches sur les processus de reproduction.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

La sous alimentation sévère entraîne une diminution de la fécondité et des capacités de gestation et d'allaitement. Les femmes deviennent aménorrhéiques et peu fécondes jusqu'à ce que leurs apports alimentaires retrouvent un niveau normal. Cette situation de carence nutritionnelle affecte encore de nombreux pays en voie de développement où elle est aggravée par l'extension des maladies infectieuses et parasitaires. En Occident, une situation comparable s'observe pour des raisons tout à fait différentes : trop de jeunes femmes excessivement préoccupées par leur silhouette suivent sous la pression de canons esthétiques discutables des régimes abusifs abondamment diffusés par des journaux féminins. Nombre d'entre elles présentent une inhibition de leur fonction ovarienne dont les conséquences à long terme restent imprévisibles. Rappelons dans le même cadre l'inquiétante progression de l'anorexie nerveuse chez les adolescentes.

Certaines carences alimentaires spécifiques, en iodé, sélénium, vitamines peuvent également perturber les fonctions gonadiques ? Nous ne faisons que rappeler leur existence qui peut être une cause importante de troubles de la reproduction.

De même on doit évoquer dans le cadre de cet exposé introductif le rôle fortement suspecté de *polluants alimentaires, agricoles ou industriels*, susceptibles d'altérer la spermatogénèse.

Le choix que nous avons fait se justifie par la place croissante occupée par les surcharges pondérales dans notre société et par la méconnaissance fréquente par de nombreux acteurs de santé de leurs conséquences sur la fertilité féminine et le développement de la grossesse.

Rappelons que le tiers de la population française adulte et un quart des enfants sont obèses ou en surpoids. Des causes multiples expliquent cette situation : abus caloriques, mauvais choix alimentaires et sédentarité. Il faut souligner la prévalence accrue de l'obésité et du diabète chez les sujets en situation de précarité qui affecte beaucoup de femmes jeunes en âge de procréer aux prises avec des difficultés économiques de plus en plus fréquentes.

Le problème que nous abordons aujourd'hui offre de multiples facettes qui en font tout l'intérêt.

D'un point de vue scientifique, il sera très enrichissant de mieux comprendre les mécanismes par lesquels le tissu adipeux intervient dans la régulation de la fonction ovarienne.

D'un point de vue pratique, il apparaît très important de mieux appréhender et prendre en compte précocement les surcharges pondérales avant toute tentative thérapeutique de stimulation ovarienne et d'induction d'une grossesse. Cela devrait conduire les spécialistes de la médecine de la reproduction et les gynécologues obstétriciens à établir une étroite collaboration avec les endocrinologues et les nutritionnistes pour mettre au point des stratégies thérapeutiques coordonnées.

Mais doit-on arrêter là la réflexion ?

Il faut aussi considérer les situations dont nous débattons aujourd’hui comme la conjonction de plusieurs maux de société ? Cette remarque incite à ne pas être trop réducteur et simplificateur dans l’abord de ce problème qui comporte un important volet socio économique parallèlement aux aspects strictement médicaux.

Voilà de quoi ouvrir et alimenter un riche débat !

Tissu adipeux, nutrition et reproduction : quel lien ?

Mots-clés : Adipokines. Fécondité. Ovulation

Adipose tissue, nutrition and reproduction : what is the link ?

Key-words (index Medicus) : adipokines, fertility, ovulation

Philippe MONGET *, Christine CHABROLLE et Joëlle DUPONT*

RÉSUMÉ

De très nombreuses recherches montrent que l'indice de masse corporelle, en particulier le rapport tissu maigre/tissu gras, est un paramètre déterminant pour la fertilité chez la femme et les femelles de mammifères. En 1996, la leptine a été identifiée comme étant un facteur faisant le lien entre tissu adipeux et la reproduction. La leptine fait partie de la famille des adipokines qui, depuis, s'est agrandie. Cette famille comporte, en plus de la leptine, l'adiponectine et la résistin. La leptine et la résistin sont des facteurs induisant plutôt une résistance à l'action de l'insuline, alors que l'adiponectine semble la favoriser. La leptine est clairement un facteur stimulant la sécrétion du GnRh et des gonadotropines hypophysaires, et plutôt inhibiteur de la stéroïdogenèse au niveau ovarien. Les effets de l'adiponectine et de la résistin sont moins clairs et moins connus au niveau central. Par contre, ces deux facteurs semblent jouer un rôle inédit sur l'ovaire. En particulier, on a montré récemment que l'adiponectine stimule la stéroïdogenèse par les cellules de la granulosa. Plus généralement, des travaux récents suggèrent qu'il existe dans l'ovaire un type de métabolisme lipidique complet et original, dont le rôle sera à étudier dans les années futures.

SUMMARY

The body mass index, and especially the lean/fat tissue ratio, are determinants of female fertility. In 1996, it was claimed that leptin might be the “missing link” between fat and reproduction. Leptin belongs to the adipokine family, which also contains adiponectin and resistin. Leptin and resistin impair insulin sensitivity, whereas adiponectin enhances it. Leptin is a potent stimulator of central GnRH and gonadotropin secretion, and, paradoxically, a potent inhibitor of ovarian steroidogenesis. The central roles of adiponectin and resistin are less clear. In the ovary, adiponectin stimulates steroidogenesis by granulosa cells.

* Physiologie de la Reproduction et des Comportements, UMR 6175 INRA-CNRS-Université de Tours — 37380 Nouzilly

Tirés à part : Docteur Philippe Monget, même adresse

Recent data point to the existence of a distinct lipid metabolism in the ovary. Its role in female reproduction will provide an exciting field of research in coming years.

Chez la femme comme chez les femelles de vertébrés, la fertilité est intimement liée à l'index de masse corporelle. Dans les cas de maigreur prononcée, la fertilité chute, avec entre autres une diminution de la fréquence des pulses de LH, diminution de la taille des follicules préovulatoires, dysovulation, perte embryonnaire précoce etc. Dans les cas d'obésité avec développement d'une résistance à l'insuline voire d'obésité, des troubles de la fertilité, et en particulier de l'ovulation, sont également observés. Ces troubles peuvent aboutir à la formation de kystes ovariens chez la femme. Jusqu'à tout récemment, on considérait le tissu adipeux comme un organe passif qui permet le stockage des triglycérides. Or, nous savons aujourd'hui que cet organe peut être considéré comme une glande endocrine capable de secréter des hormones appelées « adipokines ». Celles-ci sont au moins au nombre de trois : la leptine, l'adiponectine et la résistine. Dans ce texte, nous limiterons la réflexion sur le rôle du tissu adipeux à ces trois adipokines, et passerons volontairement sous silence d'autres mécanismes, tels que le rôle du tissu adipeux dans la métabolisation des stéroïdes par exemple. D'autre part de larges exemples seront tirés d'expérimentations animales.

Les adipokines

La sécrétion des adipokines par le tissu adipeux est modulée essentiellement par le métabolisme énergétique et les facteurs qui lui sont liés comme l'insuline.

La leptine

Jusqu'à maintenant, l'adipokine ayant reçu le plus d'attention est très certainement la leptine découverte en 1994. La leptine a été initialement identifiée comme étant le facteur responsable du phénotype d'obésité chez les souris obèses ob/ob [1]. Elle est considérée comme un facteur de satiété régulant l'appétit et le poids chez le rongeur et l'homme. Cette hormone, dont la sécrétion par le tissu adipeux est stimulée par l'insuline, se fixe sur un récepteur de forme longue Ob-Rb dans l'hypothalamus où il participe à la réduction de synthèse de facteurs orexigènes tels que le neuropeptide Y (NP-Y) ou la protéine AgRP (pour Agouti related protein), et où elle augmente la synthèse de facteurs anorexigènes tels que la Pro-opio-mélanocortine (POMC) ou la cocaine-and amphetamine related protein (CART). La leptine participe donc à une réduction d'appétit et de la prise alimentaire [2]. L'absence de leptine ou de récepteur de leptine chez les souris ob et db, respectivement, contribue au développement d'une résistance à l'insuline suivie d'une obésité très sévère et d'un diabète. Chez les souris ob, l'ensemble de ces troubles sont entièrement restaurés par des injections de leptine [3].

Dans les tissus périphériques, la leptine inhibe l'action biologique de l'insuline (en particulier sur le transport du glucose), ce qui contribue probablement à la résis-

tance à l'insuline chez les individus obèses. Dans le tissu adipeux ainsi que dans les cellules du muscle squelettique, la leptine augmente la lipolyse.

La fixation de la leptine sur son récepteur Ob-Rb active les facteurs Signal Trans-ducer and Activator of Transcription-1 (STAT1) et STAT3, et/ou la voie de signa-lisation impliquant la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) et la Serine/Threonine Protéine Kinase B (PKB/Akt) [4]. Enfin l'augmentation de l'oxydation des acides gras dans le muscle squelettique suite à un traitement par la leptine passe par l'activation d'une kinase dépendante de l'AMP (AMPK, Adénosine Monophosphate activated kinase) [5].

L'adiponectine

L'adiponectine (30 kDa), appelée au moment de sa découverte en 1995, ACRP30, AdipoQ, APM1 ou gbp28, est l'adipokine la plus abondamment produite par le tissu adipeux. Sa concentration plasmatique est importante puisqu'elle s'élève à 0,01 % des protéines plasmatiques totales (environ 10 mg/ml). L'adiponectine circule dans le plasma sous forme de trimère, d'hexamère (également appelé forme de faible masse moléculaire, LMW) ou sous forme multimérique de 12 ou 18 sous-unité (appelée forme de forte masse moléculaire HMW). Contrairement aux autres adipokines, les concentrations plasmatiques d'adiponectine sont diminuées chez le sujet obèse, diabétique de type 2 ou atteint de pathologies associées à l'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie [6, 7]. Chez le porc, les animaux présentant une adiposité élevée ont aussi une concentration plasmatique plus faible en adiponectine comparativement aux animaux plus maigres. L'adiponectine augmente la sensibilité cellulaire à l'action de l'insuline et réduit l'oxydation des acides gras au moins au niveau hépatique [8]. Chez la souris, l'injection d'adiponectine dans la circulation sanguine diminue les niveaux de glucose sanguin et améliore la résistance à l'insuline [9]. De plus, des souris déficientes en adiponectine deviennent résistantes à l'insuline en réponse à un régime hyperlipidique [10]. L'expression transgénique d'adiponectine dans le tissu adipeux se traduit par une inhibition de la production hépatique de glucose et une meilleure tolérance au glucose [11]. L'adiponectine réduit également l'accumulation des triglycérides dans le muscle squelettique. En plus de ces effets antidiabétiques, l'adiponectine présente aussi une activité anti-inflammatoire, anti-angiogénique et antiathérogénique [12]. Une mutation du gène codant pour l'adiponectine a été identifiée comme un facteur de maladie cardiovasculaire et de syndrome métabolique [13].

En 2003, deux récepteurs de l'adiponectine ont été clonés chez l'homme et la souris, AdipoR1 et AdipoR2 [14]. Ceux-ci appartiennent à une nouvelle famille de récepteurs qui comprennent sept domaines transmembranaires, mais sont fonctionnellement et structurellement différents des récepteurs couplés aux protéines G. Ils présentent une topologie inversée par rapport aux récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) avec une extrémité N-terminale intracellulaire et une extrémité C-terminale extracellulaire. D'un point de vue fonctionnel, ils ne sont pas couplés

aux protéines G, et n'ont pas les seconds messagers de ces derniers (AMPc). AdipoR1 et adipoR2 sont exprimés dans de nombreux tissus mais l'expression de AdipoR1 est surtout abondante dans le muscle squelettique alors que celle d'AdipoR2 est majoritaire dans le foie [14]. Les signaux intracellulaires empruntés par AdipoR1 et AdipoR2 mettent en jeu l'activation de l'AMPK, des PPARalpha et des MAPKs. Hug et al. ont identifié la T-cadhéchine comme un récepteur potentiel pour l'adiponectine [15]. Cependant, seuls les complexes de haut poids moléculaire de l'adiponectine sont capables de lier la T-cadhéchine.

La résistine

La résistine (12,5 kDa) a été découverte au début des années 2000, par trois groupes qui cherchaient à identifier de nouveaux gènes spécifiques du tissu adipeux. Par exemple, la résistine a été découverte chez la souris en étudiant les gènes inhibés par l'activation de PPARgamma [16]. Les principaux travaux ont été réalisés jusqu'ici chez l'Homme et les rongeurs. Ces travaux montrent que la résistine augmente la résistance à l'action de l'insuline, en tout cas au niveau hépatique, musculaire et du tissu adipeux. En effet, l'administration de résistine *in vivo* à des rongeurs et la surexpression transgénique de résistine induit une insulinorésistance ainsi qu'une augmentation de production hépatique de glucose [17]. De plus, chez des souris rendues obèses et résistantes à l'insuline par un régime riche en gras, un traitement par un oligonucléotide anti-sens inhibant la synthèse de résistine améliore la sensibilité hépatique à l'insuline [18]. Dans le muscle squelettique, la résistine diminue le captage des acides gras et leur métabolisme spécifiquement en diminuant l'AMPK. In vitro, dans la lignée de cellules 3T3-L1, la résistine diminue l'action de l'insuline en inhibant certains facteurs de la cascade de signalisation de l'insuline, et plus spécifiquement en stimulant le facteur Suppressors of Cytokine Signalling-3 (SOCS-3) [19]. Cependant, contrairement à la leptine ou à l'adiponectine, aucun récepteur de la résistine n'a été identifié.

Il est à noter que Pagano et al. [20] ont montré que la résistine était aussi exprimée dans les adipocytes humains avec une expression quatre fois plus élevée dans la graisse viscérale que sous-cutanée. La résistine est aussi exprimée dans d'autres types cellulaires, en particulier dans les macrophages et les monocytes, suggérant un rôle dans l'inflammation, mais également dans l'ovaire (voir plus loin). Son rôle dépasse donc probablement celui de molécule de résistance à l'action de l'insuline. Enfin et c'est probablement vrai des deux autres adipokines, le rôle de la résistine est probablement spécifique d'espèces, ce qui n'est pas étonnant étant donné la très grande diversité de type de métabolisme énergétique entre les vertébrés, des mammifères aux oiseaux, amphibiens et poissons.

Les adipokines et la fertilité

Étant donné l'importance de l'état des réserves corporelles sur la fertilité de la femme et des femelles de mammifères en général, il est important de s'intéresser aux

effets de l'obésité ou au contraire d'une restriction calorique sévère sur l'expression des adipokines, mesurée ici en estimant les quantités d'ARNm cellulaire ainsi que les taux circulants. La plupart des travaux menés chez l'homme, les rongeurs, et pour quelques-uns le porc, montrent que l'obésité et la restriction calorique respective-ment augmentent et réduisent l'expression et les niveaux sériques de leptine. En ce qui concerne l'adiponectine, l'obésité en réduit les taux et l'expression, les effets semblant contradictoires pour la restriction calorique. Enfin pour la résistiné, l'obésité semble en augmenter les niveaux sériques, avec une diminution paradoxale de son expression, alors que la restriction aboutit à une diminution de l'ensemble [21].

Le rôle des adipokines dans la fertilité est et doit être abordé au niveau central et hypophysaire, au niveau gonadique, au niveau des ovocytes et des embryons, ainsi qu'au niveau fœtal.

→ Les modèles transgéniques ou d'invalidation des adipokines

Les deux modèles d'invalidation naturelle de la leptine et de son récepteur existent chez les souris *ob* et *db*, respectivement. Dans les deux cas, comme on l'a dit, les souris sont obèses mais également stériles, avec diminution très importante de la sécrétion des hormones hypophysaires FSH et LH, suggérant un effet essentielle-ment central de ces mutations [3].

L'invalidation de l'adiponectine n'a pas d'effet visible sur la fertilité des mâles et des femelles, alors qu'une surexpression de deux à trois fois de ce facteur rend les souris stériles [11].

Enfin ni la surexpression ni la perte du gène de la résistiné n'aboutissent à une quelconque perturbation de la fertilité. Rappelons que l'absence de phénotype chez une souris invalidée ou transgénique n'est peut-être qu'apparente, l'expérimentateur ne s'étant peut-être pas mis dans les bonnes conditions pour le révéler. Il est possible par exemple pour les adipokines, qu'une perturbation de la fertilité ne soit révélée qu'en cas de stress énergétique, ou à cause de toute autre condition environ-nementale anormale ou « limite » (Stress, diminution même légère de la ration alimentaire, exercice physique...).

→ Les adipokines dans la maturation de l'axe hypothalamus-hypophyse

Chez les mammifères, la puberté intervient au moment où la masse corporelle et une certaine valeur de l'indice de masse corporelle (IMC) atteignent un certain seuil. Dès lors, on s'attendrait à voir les niveaux sériques des adipokines augmenter pendant cette période. C'est le cas dans la plupart des travaux réalisés, en particulier chez les rongeurs, où les niveaux sériques et/ou l'expression des adipokines augmentent. L'adiponectine plasmatique par contre, diminue chez l'enfant au moment de la puberté [22].

La leptine, outre ses effets anorexigènes, stimule la sécrétion du GnRH au niveau central ainsi que de FSH et LH au niveau central chez les rongeurs, *in vitro* et *in vivo*

[23]. Ce n'est pas le cas chez les bovins et le porc recevant des apports alimentaires normaux, ce qui pose une fois de plus la question des effets spécifiques d'espèces. Cela dit, y compris chez ces espèces ont été observés des effets positifs de la leptine sur la sécrétion de GnRH, ainsi que de FSH et de LH par des explants respectivement hypothalamique et hypophysaire *in vitro*. Cela dit, il est très probable que les effets centraux de la leptine soient spécifiques d'espèces, en particulier entre animaux mono et polygastriques.

On a longtemps pensé que le rôle de l'adiponectine était probablement de moindre importance que ceux de la leptine. En particulier, l'absence d'altération de l'appétit et de la prise alimentaire chez les souris invalidées pour le gène de l'adiponectine et de ses récepteurs suggère que l'importance de ce facteur au niveau central est mineure. Cependant, des travaux récents ont montré la présence de l'adiponectine et ses deux récepteurs (AdipoR1 et adipoR2) dans l'hypothalamus et l'hypophyse chez l'homme et le rongeur [24-26]. L'adiponectine et la résistine sont aussi présentes dans le liquide céphalo-rachidien [24]. *In vitro* dans les cellules primaires hypophysaires ou dans la lignée murine gonadotrope LbetaT2, l'ajout de l'adiponectine recombinante diminue la sécrétion de LH et l'expression des récepteurs au GnRH [26].

Enfin les effets biologiques de la résistine au niveau hypothalamique et hypophysaire sont mal connus pour le moment. Par contre, l'expression de la résistine a été observée dans l'hypophyse de souris ; cette expression augmente pendant la puberté et chute dans l'hypophyse des souris obèses.

La question du rôle des adiponectines dans la médiation centrale des effets de l'obésité sur la fertilité est importante, compte tenu du phénotype des souris *ob* et *db*. Or un travail a montré qu'une obésité provoquée par un régime alimentaire hyperlipidémique, provoque également une altération de la fertilité essentiellement chez la femelle, et que cette dernière est restaurée par des injections de GnRH [27]. Ces effets sont associés à une altération des teneurs en NP-Y hypothalamique, elle-même liée à une résistance à l'action de la leptine au niveau central.

→ Les adipokines dans le fonctionnement des ovaires

Le rôle de la leptine dans la fonction ovarienne a été très étudié ces dernières années. La grande majorité des travaux a montré un rôle plutôt inhibiteur de la leptine sur la stéroïdogenèse des cellules de la granulosa [21]. Cet effet inhibiteur est a priori contradictoire des effets stimulants de la leptine sur la sécrétion des hormones gonadotropes décrits plus haut. Cela dit, étant donné que les souris *ob* et *db*, respectivement déficientes en leptine et en récepteur, sont stériles par déficience centrale en gonadotropines, il est probable que les effets stimulateurs de FSH et LH-centraux soient prédominants sur les effets inhibiteurs ovariens.

Le rôle de l'adiponectine et de la résistine dans la fonction ovarienne est beaucoup moins connu. Cependant, le fait que les niveaux circulants de l'adiponectine soient diminués chez les femmes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques [28], et

qu'un variant du gène de l'adiponectine soit beaucoup plus prédominant chez ces femmes laissent supposer une action directe de l'adiponectine sur les ovaires. Récemment, l'expression de l'adiponectine et de ses deux récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 a été montrée dans l'ovaire de truie [29], de rate [30], et de poule [31]. Dans les deux dernières espèces, notre laboratoire a montré la présence de l'adiponectine majoritairement dans les cellules interstitielles/thécales et très faiblement dans les cellules de la granulosa [30, 31]. Chez la truie, l'adiponectine peut induire des changements périovulatoires au niveau des cellules de la granulosa [32]. Dans les cellules de la granulosa de rate, l'adiponectine augmente la sécrétion de progesténone et d'oestradiol induite par l'IGF-1 [30]. Ces effets pourraient s'expliquer par une augmentation de la phosphorylation de la sous-unité bêta du récepteur de l'IGF-1 et de la phosphorylation des MAPK ERK1/2. Des effets stimulateurs de la sécrétion de testostérone par les cellules de la thèque traitées par la résistin ont également été reportés [30]. Ce résultat suggère un lien possible entre obésité et kystes ovariens chez la femme.

Si la leptine joue essentiellement un rôle endocrine au niveau central et dans l'ovaire, la question se pose de la part respective du rôle endocrinien de l'adiponectine et de la résistin, sécrétées par le tissu adipeux, par rapport au rôle que pourraient jouer ces mêmes facteurs exprimés localement au niveau ovarien. L'origine paracrine de ces facteurs est-elle significative par rapport à la quantité d'adipokines venant du serum ? Pour répondre à cette question, il sera nécessaire d'invalider spécifiquement ces gènes dans les cellules somatiques ovariennes, au moyen du système cre/lox.

→ Les adipokines dans la maturation ovocytaire et le développement embryonnaire

L'expression du récepteur de la leptine a été montrée dans plusieurs espèces, ce qui suggère un rôle direct de cette adipokine dans la maturation nucléaire et cytoplasmique de l'ovocyte. L'expression des récepteurs de la leptine a été confirmée dans les ovocytes et les embryons porcins avant leur implantation [33, 34]. Les mêmes auteurs ont de plus démontré que la leptine améliore la maturation des ovocytes porcins et améliore le développement embryonnaire *in vitro*. Plus précisément, on sait qu'à un stade de développement similaire, un ovocyte issu d'un follicule de vache aura beaucoup plus de chance d'assurer un développement embryonnaire harmonieux après fécondation qu'un ovocyte issu d'une génisse. Il est donc possible qu'une stimulation directe des ovocytes par la leptine, en particulier pendant la période péri-pubertaire, participe à la maturation des gamètes femelles chez les adultes, en comparaison avec les individus nullipares.

Très peu de travaux montrent un effet de l'adiponectine ou de la résistin sur l'ovocyte. Cependant, des travaux récents montrent clairement un rôle des AMPKs dans la maturation ovocytaire [35], ce qui suggère que l'adiponectine est susceptible de jouer un rôle dans l'utilisation des métabolites par l'ovocyte.

→ Les adipokines pendant la grossesse

La leptine ainsi que son récepteur sont assez fortement exprimés dans le placenta [36]. Le placenta humain sécrète également de la résistine. Les niveaux sériques et placentaires de la leptine semblent chuter au cours de la grossesse, la tendance étant exactement contraire pour la résistine. Il reste à montrer en quoi cette inversion des niveaux de ces adipokines participe à l'augmentation de la sensibilité de l'organisme à l'insuline en fin de grossesse.

Enfin l'expression de l'adiponectine dans le placenta semble augmenter pendant la gestation chez le rat, et semble diminuer si les femelles gestantes subissent une restriction alimentaire [21].

Un effet direct de l'adiponectine sur les cellules de l'utérus a été rapporté chez l'humain [37]. Les niveaux d'expression d'AdipoR1 et d'AdipoR2 dans l'endomètre sont au maximum pendant la phase mi-lutéale du cycle oestral, laquelle correspond à la période d'implantation de l'embryon. De plus, cette même étude démontre que l'adiponectine aurait également un effet anti-inflammatoire sur les cellules de l'utérus favorisant l'implantation de l'embryon.

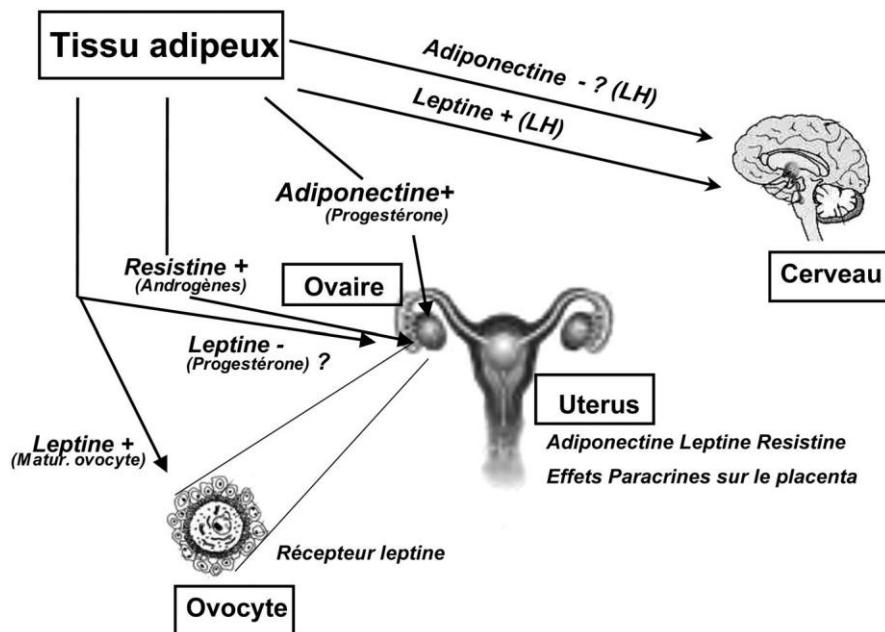


Fig. 1. — Schéma des principaux effets biologiques des adipokines sur différents compartiments de la reproduction chez la femme

Les adipokines, un lien entre tissu adipeux et fertilité ?

Un schéma synthétique du rôle des adipokines sur les différents compartiments impliqués dans la reproduction chez la femme est présenté en figure 1. A partir des travaux cités ici, il est tentant de faire l'hypothèse que les adipokines que nous avons citées, ainsi peut-être que d'autres non encore identifiées, jouent un rôle clé de lien entre quantité et type (viscéral, sous-cutané etc.) de tissu adipeux d'une part, et fertilité d'autre part. Un excès ou une insuffisance en adipokines pourrait en particulier être négatifs pour le fonctionnement de l'axe hypothalamus-hypophyse-ovaire, probablement à travers, entre autres, une diminution de la sensibilité à l'insuline. En outre, un rapport optimal entre chacune des adipokines est probablement important pour le fonctionnement de cet axe, ces adipokines ayant des effets très divers sur l'action de l'insuline. Enfin le rôle biologique que peuvent exercer ces adipokines dans la reproduction est très probablement très différent entre espèces. Le « dialogue » entre tissu adipeux et le reste de l'organisme est en effet différent entre un homme, une souris, un bovin, une otarie, un poulet, une truite. Signalons par exemple que le génome de la poule ne contient pas de gène codant pour la résistin, et que l'on se pose sérieusement la question de l'existence du gène de la leptine dans cette même espèce.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman JM. — Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372, 425-432.
- [2] Bjorbaek C., Kahn BB. — Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Rec. Progr. Horm. Res.*, 2004, 59, 305-331.
- [3] Chehab FF., Mounzih K., Lu R., Lim ME. — Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*, 1997, 275, 88-90.
- [4] Maroni P., Bendinelli P., Piccoletti R. — Early intracellular events induced by *in vivo* leptin treatment in mouse skeletal muscle. *Mol. Cell. Endocr.*, 2003, 201, 109-121.
- [5] Steinberg GR., Rush JW., Dyck DJ. — AMPK expression and phosphorylation are increased in rodent muscle after chronic leptin treatment. *Am J. Physiol. : Endocrinol and Metabol*, 2003, 284, E648-E654.
- [6] Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takanashi M., Maeda K., Miyagawa J. et al. — Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, 1999, 257, 79-83.
- [7] Kadowaki T., Hara K., Yamauchi T., Terauchi Y., Tobe K., Nagai R. — Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2003, 228, 1111-1117.
- [8] Combs TP., Berg AH., Obici S., Scherer PE., Rossetti L. — Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J. Clin. Invest.*, 2001, 108, 1875-1881.

- [9] Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., UCHIDA S. et al. — Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.*, 2002, 8, 1288-1295.
- [10] Maeda N., Shimomura I., Kishida K., Nishizawa H., Matsuda M., Nagaretani H., et al. — Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat. Med.*, 2002, 8, 731-737.
- [11] Combs TP., Pajvani UB., Berg AH., Lin Y., Jelicks LA., Laplante M. et al. — A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*, 2004, 145 367-383.
- [12] Kadowaki T., Yamauchi T. — Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* — 2005, 26, 439-451.
- [13] Ohashi K., Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Nakamura T., Sumitsuji S. et al. — Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, 1195-1200.
- [14] Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Tsuchida A., Yokomizo T., Kita S. et al. — Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003, 423, 762-769.
- [15] Hug C., Wang J., Ahmad NS., Bogan JS., Tsao TS., Lodish HF. — T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proceed. Nat. Acad. Sci.*, 2004, 101, 10308-10313.
- [16] Steppan CM., Bailey ST., Bhat S., Brown EJ., Banerjee RR., Wright CM. et al. — The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409, 307-312.
- [17] Rajala MW., Obici S., Scherer PE., Rossetti L. — Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J. Clin. Invest.*, 2003, 111, 225-230.
- [18] Muse ED., Obici S., Bhanot S., Monia BP., McKay RA., et al. — Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2003, 114, 232-239.
- [19] Steppan CM., Wang J., Whiteman EL., Birnbaum MJ., Lazar MA. — Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol. Cell. Biol.*, 2005, 25, 1569-1575.
- [20] Pagano C., Marin O., Calcagno A., Schiappelli P., Pilon C., Milan G. — Increased serum resistin in adults with prader-willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 4335-4340.
- [21] Mitchell M., Armstrong DT., Robker RL., Norman RJ. — Adipokines : implications for female fertility and obesity. *Reproduction*, 2005, 130, 583-597.
- [22] Bottner A., Kratzsch J., Muller G., Kapellen TM., Bluher S., Keller E. — Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 2004, 89, 4053-4061.
- [23] Nagatani S., Guthikonda P., Thompson RC., Tsukamura H., Maeda KI., Foster DL. — Evidence for GnRH regulation by leptin : leptin administration prevents reduced pulsatile LH secretion during fasting. *Neuroendocrinology*, 1998, 67, 370-376.
- [24] Kos K., Harte AL., Da Silva NF., Tonchev A., Chaldakov G., James S JP. et al. — Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 1129-1136.
- [25] Neumeier M., Weigert J., Buettner R., Wanninger J., Schéffler A., Müller AM. et al. — Detection of adiponectin in cerebrospinal fluid in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, 293, E965-969.
- [26] Rodriguez-Pacheco F., Martinez-Fuentes AJ., Tovar S., Pinilla L., Tena-Sempere M., Dieguez C. et al. — Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology*, 2007, 148, 401-410.

- [27] Tortoriello DV., McMinn J., Chua SC. — Dietary-induced obesity and hypothalamic infertility in female DBA/2J mice. *Endocrinology*, 2004, 145, 1238-1247.
- [28] Carmina E., Orio F., Palomba S., Casella T., Longo RA., Colao AM. et al. — Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocr.*, 2005, 152, 389-394.
- [29] Lord E., Ledoux S., Murphy BD., Beaudry D., Palin MF. — Expression of adiponectin and its receptors in swine. *J. Anim. Sci.*, 2005, 83, 565-578.
- [30] Chabrolle C., Tosca L., Crochet S., Tesseraud S., Dupont J. — Expression of adiponectin and its receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in chicken ovary : potential role in ovarian steroidogenesis. *Domest Anim Endocrinol.* 2007, 33, 480-487.
- [31] Chabrolle C., Tosca L., Dupont J. — Regulation of adiponectin and its receptors in rat ovary by human chorionic gonadotrophin treatment and potential involvement of adiponectin in granulosa cell steroidogenesis. *Reproduction*, 2007, 133, 719-731.
- [32] Ledoux S., Campos DB., Lopes FL., Dobias-Goff M., Palin MF., Murphy BD. — Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology*, 2006, 147, 5178-5186.
- [33] Craig J., Zhu H., Dyce PW., Petrik J., Li J. — Leptin enhances oocyte nuclear and cytoplasmic maturation via the mitogen- activated protein kinase pathway. *Endocrinology* 2004, 145, 5355-5363.
- [34] Craig JA., Zhu H., Dyce PW., Wen L., Li J. — Leptin enhances porcine preimplantation embryo development *in vitro*. *Mol. Cell. Endocr.*, 2005, 229, 141-147.
- [35] Tosca L., Uzbekova S., Chabrolle C., Dupont J. — Possible role of 5'AMP-activated protein kinase in the metformin-mediated arrest of bovine oocytes at the germinal vesicle stage during *in vitro* maturation. *Biol. Reprod.*, 2007, 77, 452-465.
- [36] Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa N., Hosoda K., Matsumoto T., Mise H. et al. — Nonadipose tissue production of leptin : leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat. Med.*, 1997, 3, 1029-1033.
- [37] Takemura Y., Osuga Y., Yamauchi T., Kobayashi M., HARADA M., HIRATA T. et al. — Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology*, 2006, 147, 3203-3210.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

Comment peut-on concilier, deux modèles différents, chez les jeunes filles mauritanienes gavées pour devenir obèses et être précocement pubères et nubiles, la leptine favorise la maturation accélérée de l'axe gonadotrope. Et, à l'inverse, les déficits en leptine ou en son récepteur, dans notre espèce, entraînent obésité et déficit gonadotrope. Il est difficile de faire des liens. Que faut-il en penser ?

Ce n'est pas le même modèle. Dans le cas des jeunes filles mauritanienes, c'est l'augmentation précoce des niveaux de leptine, secondaire à une suralimentation qui est responsable d'une puberté précoce. Il est possible qu'avec l'âge, des problèmes de kystes ovariens surviennent comme c'est le cas de femmes obèses présentant une résistance à l'insuline. Dans le cas des déficits génétiques en leptine chez l'homme ou la souris, l'obésité et le déficit gonadotrope sont dûs à un manque primaire de leptine ou d'action

de la leptine, ce qui aboutit à une obésité parce que la leptine ne joue plus ses rôles satiétogène, métabolique et sur la reproduction.

M. Bernard SALLE

La leptine a un rôle sur le métabolisme osseux et agit spécifiquement sur l'ostéoclaste. Ces sujets en surpoids ont une incidence moindre d'ostéoporose. Comment se comporte la souris OB/OB sur le plan osseux ?

Je ne sais pas si cela a été étudié, mais au-delà des effets directs de la leptine sur l'os, un sujet présentant un index de masse corporelle élevé aura également des teneurs sériques en stéroïdes élevées, ce qui aura de facto des conséquences importantes sur le métabolisme osseux.

M. Roger HENRION

Les adipocytes ont-ils tous les mêmes caractères et les mêmes fonctions ? Certaines femmes mangent beaucoup et restent minces alors que d'autres mangent peu et sont fortes, voire obèses.

On ne connaît pas le déterminisme génétique sous-jacent à cette variabilité, mais il est exact, et c'est connu depuis longtemps, que la graisse androïde a un impact plus délétère sur la fertilité que la graisse gynoïde. Les stéroïdes sont peut-être plus importants que la leptine dans ce phénomène.

M. Pierre GODEAU

Vous avez souligné la corrélation entre l'IMC et les taux des diverses hormones. Y a-t-il des discordances, dans le genre humain, entre la graisse profonde et la graisse sous-cutanée ?

Oui, et entre le gras androïde et la graisse gynoïde.

M. Jean CIVATTE

La graisse brune des animaux hibernants a-t-elle les mêmes effets biologiques que le tissu adipeux "banal" ?

La graisse brune des nouveau-nés et des animaux hibernant est surtout caractérisée par un découplage de la phosphorylation oxydative qui conduit non pas à la fabrication de l'ATP, mais à la production de chaleur. Ce découplage est dû aux protéines UCP, qui présentent des mutations chez des populations vivant dans les pays tropicaux.

Obésité et syndrome des ovaires polymicrokystiques : impact sur la reproduction

Mots-clés : Syndrome des ovaires polykystiques. Obésité. Insuline. Androgènes. Infertilité. Anovulation

Obesity and polycystic ovary syndrome : reproductive issues

Key-words (Index medicus) : Polycystic ovary syndrome. Obesity. Insulin. Andro-gen. Infertility. Anovulation

Didier DEWAILLY *

RÉSUMÉ

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) est une affection extrêmement fréquente, responsable de la majorité des infertilités par trouble de l'ovulation. L'hyperandrogénie, l'excès folliculaire et le blocage de la maturation folliculaire terminale jouent un rôle majeur dans la dysovulation, amplifié par l'obésité et plus encore par l'excès de tissu adipeux viscéral. L'hyperinsulinisme est le principal responsable de cet effet aggravant mais d'autres mécanismes encore mal élucidés interviennent. L'impact de l'obésité sur la fécondité féminine comprend aussi des phénomènes extra-ovariens, en particulier des effets négatifs sur l'endomètre responsables d'un défaut d'implantation et d'un taux nettement accru de fausse-couche.

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is responsible for most cases of anovulatory infertility. Hyperandrogenism, follicle excess and follicular arrest play a fundamental role that is amplified by obesity and particularly by visceral fat excess. Hyperinsulinism is the main culprit in this aggravation. The impact of obesity on female fertility also involves extra-ovarian phenomena, and particularly negative effects on the endometrium that can lead to implantation failure and miscarriage.

* Service de Gynécologie endocrinienne et Médecine de la Reproduction , Hôpital Jeanne de Flandre, Centre Hospitalier de Lille, 59037

Tirés à part : Professeur Didier Dewailly, même adresse

Article reçu et accepté le 17 mars 2008

INTRODUCTION

Le syndrome des ovaires polycystiques (SOPMK) alimente depuis de nombreuses années une littérature abondante et changeante au fil du temps, au gré des évolutions conceptuelles plus ou moins rationnelles... L'un des points les plus discutés est certainement le rôle que joue l'obésité dans la physiopathologie complexe de cette affection et cela est particulièrement critique en ce qui concerne le potentiel reproductif des patientes. Il est capital de bien faire la part de ce qui revient au SOPMK *per se* et de ce qu'il faut réellement imputer à l'obésité.

La dysovulation du SOPMK : des mécanismes intra-ovariens complexes et indépendants de l'obésité

Épidémiologie et définitions

Le SOPMK est la cause la plus fréquente d'infertilité, de troubles du cycle et d'hyperandrogénie chez la femme. Sa prévalence dans la population générale est de 5 à 10 % [1].

L'infertilité, ou plutôt l'hypofécondité, liée au SOPMK résulte principalement d'un trouble de l'ovulation plus ou moins sévère pouvant confiner à l'anovulation chronique. L'expression clinique en est le plus souvent une oligospanioménorrhée (cycle J 45 jours ou moins de huit cycles par an), une aménorrhée secondaire ou parfois primaire mais les cycles peuvent être réguliers sans être pour autant ovulatoires [1]. Bien qu'étant la cause dominante, le SOPMK reste cependant un diagnostic d'élimination qui ne peut être retenu qu'après avoir éliminé les autres causes de dysovulation (insuffisance ovarienne primitive, hypogonadisme hypogonadotrope organique ou fonctionnel, hyperprolactinémie, dysthyroïdie) et d'hyperandrogénie (tumeur androgéno-sécrétante ovarienne ou surrénalienne, blocs enzymatiques surréaliens, syndrome de Cushing) [1].

Dans un recrutement de centre d'AMP, la fréquence du SOPMK dans sa forme complète est d'environ 7 % et celle de sa forme strictement échographique de 16 à 25 % [1]. Ces chiffres sont même à revoir à la hausse avec l'utilisation des nouveaux critères diagnostiques re-définis en 2003 lors de la conférence de Consensus de Rotterdam [2], qui augmentent de 50 % la prévalence de l'affection définie par les anciens critères. Selon ce consensus, le diagnostic de SOPMK requiert la présence d'au moins deux des trois critères suivants :

- oligo- ou anovulation
- hyperandrogénie clinique (acné diffuse, hirsutisme) et/ou biologique (testostérone totale ou libre élevée)
- volume ovarien J 10 ml et/ou J 12 follicules entre 2 et 9 mm par ovaire

Physiopathologie du trouble de l'ovulation

Le primum movens de la physiopathologie de l'OPK semble être primitivement ovarien [3], lié à un excès de production d'androgènes par les cellules thécales, dès la vie intra-utérine. Le mécanisme initiateur reste mal élucidé. Certains évoquent une hyperactivation intrinsèque des enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse (cytochrome P450 C17 en particulier), d'autres suggèrent l'hypothèse d'une reprogrammation fœtale selon laquelle l'ovaire, programmé génétiquement pour être hyperandrogénique, modifierait le fonctionnement du tissu adipeux et de l'hypothalamus, ce qui se traduirait par l'insulinorésistance et l'excès de LH apparaissant à la puberté. Cette hypothèse est soutenue par des données expérimentales chez des singes femelles rhésus exposées *in utero* à des concentrations importantes d'androgènes injectés à leur mère. À l'âge adulte, alors qu'elles n'ont pas été exposées aux androgènes depuis leur naissance, ces femelles développent un phénotype de SOPMK, avec syndrome métabolique. Quelques données cliniques humaines viennent compléter ces arguments expérimentaux, comme par exemple l'existence d'un SOPMK chez les femmes exposées *in utero* à une forte hyperandrogénie du fait d'un déficit en 21-Hydroxylase chez elle-même ou d'une tumeur androgéno-sécrétante chez leur mère [5]. Les mécanismes par lesquels les androgènes interviennent dans la re-programmation du tissus adipeux viscéral et de l'hypothalamus sont encore très mal connus. Il semblerait que chez la femme, à l'inverse de l'homme, les androgènes stimulent la production de graisse abdominale. L'hypersécrétion de LH quant à elle serait due à un effet précoce des androgènes sur la maturation *in utero* de l'axe gonadotrope, aboutissant au dérèglement des mécanismes de feed-back négatifs exercés par les stéroïdes ovariens [5].

A la puberté, les sécrétions stéroïdiennes reprennent et chez les femmes prédisposées au SOPMK, les androgènes intra-ovariens en excès, contrairement à ce qu'on pensait initialement, ont un rôle trophique sur la folliculogénèse précoce jusqu'au stade de follicule antral sélectionnable (2-5 mm). Les propriétés anti-atréтиques des androgènes expliquent donc qu'il y ait deux à trois fois plus de petits follicules en croissance dans l'OPK que dans un ovaire "normal" alors même que le stock de follicules primordiaux est strictement identique. Le nombre de ces petits follicules, estimé sur le plan échographique par le comptage folliculaire (nombre de follicules entre 2 et 9 mm) et sur le plan biologique par l'hormone anti-müllerienne (AMH), est donc un reflet indirect de l'hyperandrogénie intra-ovarienne (l'AMH étant sécrétée par les cellules de la granulosa du stade des follicules primaires aux petits follicules antraux) [3].

Le second trouble de la folliculogénèse caractéristique de l'OPK est l'arrêt de maturation folliculaire avec défaut de sélection d'un follicule dominant et, par voie de conséquence, accumulation des petits follicules en croissance déjà en excès. Ce phénomène de "follicular arrest" [3], incomplètement élucidé, semble lié à un défaut d'action de la FSH. Physiologiquement, c'est le pic intercyclique de FSH, secondaire à la lutéolyse, qui initie le recrutement folliculaire. Dans le SOPMK,

plusieurs hypothèses ont été avancées : absence de lutéolyse par anovulation chronique, rétrocontrôle négatif trop important exercé sur l'hypophyse par l'inhibine B et l'estriadiol en excès, concentration insuffisante de FSH par follicule du fait de l'excès folliculaire, phénomène de “ résistance ” à la FSH lié à des facteurs locaux inhibiteurs comme l'AMH. L'hypersécrétion de LH, quant à elle, serait plutôt un phénomène secondaire à l'anovulation chronique et non l'anomalie primitive responsable de la dysovulation. Ce point reste toutefois très controversé dans la littérature. Il est admis que l'hypertonie basale de la LH induit l'apparition prémature de récepteurs à LH sur les cellules de la granulosa au stade de 5-8 mm (au lieu de 10-12 mm) [3]. Cette lutéinisation prémature des follicules est incontestablement délétère sur la qualité ovocytaire, donc embryonnaire, elle réduit le taux d'implantation et aggrave celui de fausses couches précoces qui atteint 30 à 50 % dans certaines séries [1].

L'impact de l'obésité sur la dysovulation du SOPMK

Epidémiologie

Le surpoids, voire l'obésité, est souvent mais inconstamment et non obligatoirement associé au SOPMK et à l'insulinorésistance. On estime que 30 à 40 % des patientes avec SOPMK ont un poids normal et que 35 à 50 % sont réellement obèses (IMC J 30) [6, 7]. Ces chiffres restent très supérieurs à ceux de la population générale, même si ces derniers sont en constante augmentation du fait de « l'épidémie d'obésité » dans les pays occidentaux.

Élément fondamental et corollaire incontournable de l'obésité, l'insulinorésistance se traduit sur le plan clinico-biologique par le syndrome métabolique dont les critères ont été modifiés en 2005 par l'International Diabetes Federation (IDF) [8]. Il se définit actuellement par un tour de taille J 80 cm chez la femme (à ajuster à l'origine ethnique), associé à au moins deux des quatre critères suivants :

- Triglycérides J 1,5 g/L
- HDL-cholestérol < 0,5 g/L
- TA J 130/85 mmHg
- Glycémie à jeun J 1 g/L

Cette définition met l'accent sur l'excès de graisse viscérale abdominale (répartition « androïde » des graisses caractérisant l'obésité dite « centrale »). Outre les conséquences métaboliques de cet excès de tissu adipeux viscéral (diabète de type 2, dyslipidémie, HTA) qui ne seront pas traitées ici (mais elles ont un impact majeur pendant la grossesse), il est maintenant bien admis que c'est lui, bien plus que le degré d'obésité indiqué par l'IMC, qui additionne ses effets pervers sur la fécondité à ceux spécifiques au SOPMK [9].

Le lien épidémiologique entre anomalie du cycle et IMC ou tour de taille, ce dernier reflétant très fidèlement l'excès de tissu adipeux viscéral, est en effet évident chez les

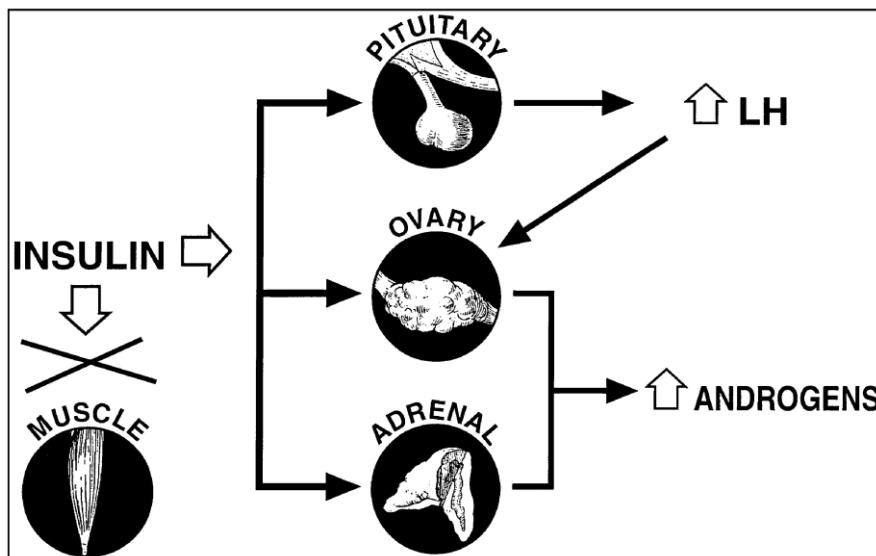


Fig. 1. — Ce schéma illustre les effets multiples de l'hyperinsulinisme consécutif à l'insulino-résistance sur la fonction de reproduction. Le principal site d'insulino-résistance est le muscle. Il en résulte un hyperinsulinisme compensateur qui va favoriser au niveau hypophysaire l'hypersécrétion de LH et au niveau ovarien et surrénalien, l'hypersécrétion d'androgènes. Schéma extrait de la référence 11, avec autorisation.

femmes avec SOPMK. De nombreux travaux l'ont confirmé mais ce sont sans doute les études familiales qui le démontrent de la façon la plus éclatante : parmi les filles d'une même fratrie ayant un SOPMK, donc à patrimoine génétique égal, celles qui sont en surpoids ont une hyperandrogénie et un trouble du cycle plus sévères que leurs sœurs de poids normal [10].

Rôle de l'excès de tissu adipeux viscéral sur l'anovulation du SOPMK

Les effets pervers du tissu adipeux viscéral s'exercent *via* plusieurs intermédiaires :

Au premier rang vient bien sûr l'hyperinsulinisme (HI) réactionnel à l'insulinorésistance (IR). Le tissu adipeux viscéral est considéré de plus en plus comme l'un des principaux responsables de l'IR, via des mécanismes complexes qui ne seront pas envisagés ici.

L'HI aggrave les troubles du cycle par plusieurs mécanismes (figure 1) :

- action directe de l'insuline sur les cellules thécales et potentialisation de l'action de la LH contribuant à renforcer l'hyperandrogénie, l'excès folliculaire et le « follicular arrest » (cf supra).

- augmentation de la forme libre, biologiquement active, de la testostérone via une baisse de la sécrétion hépatique de SBP, majorant encore l'hyperandrogénie.
- aggravation de la dysrégulation de la sécrétion de LH
- aggravation de l'hyperandrogénie surrénalienne, fréquemment associée.

L'HI n'est certes ni nécessaire ni suffisant, pour la constitution du SOPMK, mais son rôle amplificateur est bien démontré *a contrario* par l'utilisation thérapeutique des drogues insulino-sensibilisantes sous lesquelles on observe une amélioration de l'hyperandrogénie et du trouble du cycle, très variable à vrai dire d'une patiente à l'autre (*cf infra*).

D'autres intermédiaires sont néanmoins incriminés, mais leur rôle à ce jour n'est pas bien établi. Ainsi, les taux plasmatiques de leptine sont augmentés chez les femmes obèses avec SOPMK. Connaissant ses interactions possibles avec la physiologie du follicule ovarien et avec la sécrétion hypophysaire de LH, la leptine se présente comme un candidat intéressant. Néanmoins, il n'y a pas de corrélation entre les taux plasmatiques de leptine et la sévérité du trouble du cycle chez les patientes avec SOPMK [12]. D'autres produits du tissu adipeux viscéral sont actuellement à l'étude car ils semblent liés à l'hyperandrogénie du SOPMK et peuvent interférer avec la physiologie du follicule ovarien : TNF- α , Interleukine-6, résistine, adiponectine, ... Ces deux dernières font l'objet d'une attention plus soutenue ces derniers temps. Les taux plasmatiques d'adiponectine sont plus faibles chez les femmes avec SOPK que chez les témoins appariés pour l'âge et l'IMC, tandis que les taux de résistine sont plus élevés [13]. Les taux d'adiponectine sont inversement corrélés à ceux des androgènes et positivement associés au tour de taille [13]. L'adiponectine étant considéré comme un agent insulino-sensibilisant naturel, son déficit peut être perçu comme étant l'un des facteurs, mais pas le seul, d'insulino-résistance. L'excès de graisse viscérale et l'hyperandrogénie contribueraient ainsi tous deux, indépendamment l'un de l'autre, à l'insulino-résistance du SOPMK. Aucune donnée à ce jour ne relie spécifiquement le trouble de l'ovulation du SOPMK aux différents marqueurs du dérèglement du tissu adipeux viscéral. Pour l'instant, on ne peut donc que spéculer sur ce lien, sans savoir s'il reflèterait un effet direct des adipokines sur le follicule ou s'il se ferait via le renforcement de l'effet de l'hyperandrogénie sur la folliculogénèse (*cf supra*).

L'infécondité des femmes obèses : il n'y a pas que le SOPMK !

En fait, les effets pervers de l'obésité et surtout de l'excès de tissu adipeux viscéral sur la fécondité féminine débordent largement le cadre de la physiologie et de la pathologie ovarienne.

Données épidémiologiques

Deux grandes études démontrent clairement que l'obésité affecte la fécondité féminine indépendamment de son impact ovarien. Dans l'étude de la NHS [14], le

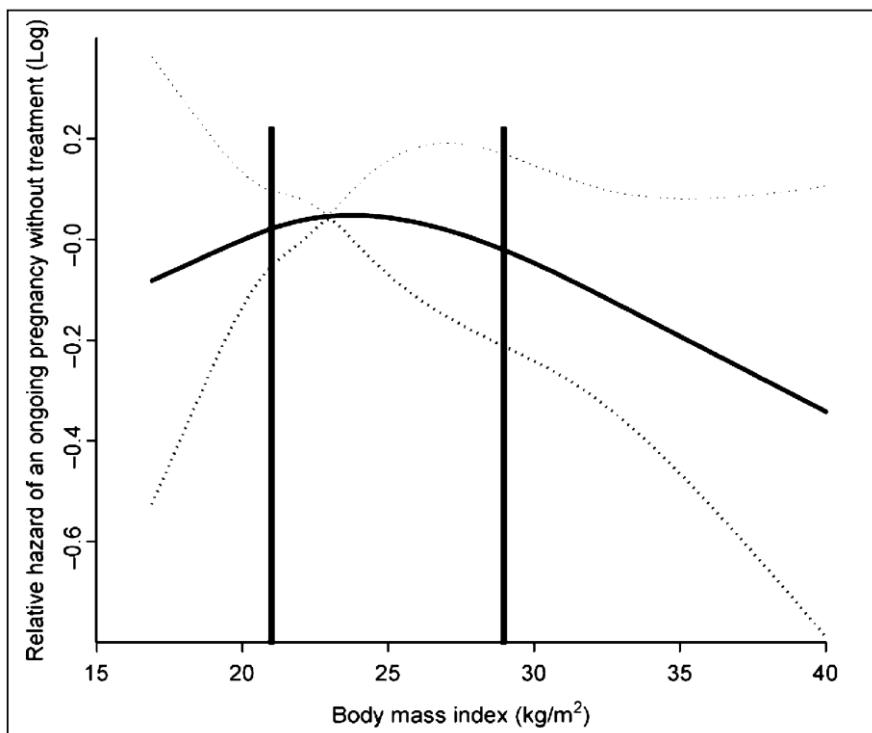


Fig. 2. — La courbe en trait plein indique la chance relative d'obtenir une grossesse spontanée évolutive en fonction de l'indice de masse corporelle sur une durée de 1 an. L'axe des ordonnées est gradué en logarithmes. Par exemple, la valeur -0.2 indique 20% de chance en moins par rapport à la population de référence délimitée par les traits verticaux (zone d'indice de masse corporelle de 21 à 29). La population étudiée ($n=3.029$) n'a comporté que des femmes ayant des cycles spontanément ovulatoires. Schéma extrait de la référence 15, avec autorisation.

risque relatif d'infécondité est multiplié par 2,5 à partir d'un IMC supérieur à 28, alors que le risque relatif d'irrégularité menstruelle, et donc de dysovulation, est à peine multiplié par 1,5. Une étude toute récente, menée par des auteurs néerlandais ayant inclus plus de trois mille femmes ne présentant pas de trouble de l'ovulation, indique que le risque d'infécondité augmente de 4 % par unité d'IMC supérieur ou égal à 29 (figure 2). Cela signifie que, pour une femme normo-ovulante dont l'IMC est à 38, la probabilité d'obtenir une grossesse dans l'année à venir est de 40 % inférieure à celle d'une femme avec IMC normal.

Physiopathologie

L'hypofertilité liée à l'obésité relève de multiples facteurs : outre son impact sur l'ovulation, l'obésité féminine perturbe la sexualité, augmente le risque de fausse couche, et nuit vraisemblablement à la qualité ovocytaire et embryonnaire, et enfin perturbe l'implantation.

Les données provenant de l'AMP permettent de mieux analyser ces derniers effets. À conditions égales de stimulation, de recueil d'ovocytes et d'embryons transférés, les femmes avec IMC supérieur ou égal à 35 voient leurs chances de grossesse diminuer de 50 % après une tentative d'AMP par rapport aux femmes de poids normal [16]. Cet effet peut s'expliquer par une moins bonne qualité ovocytaire et/ou embryonnaire, mais les données de la littérature sont discordantes sur ce point. On s'oriente plutôt maintenant vers un problème d'implantation endométriale, mais les études sont encore peu nombreuses et les arguments restent pour l'instant théori-ques. Le don d'ovocyte permet d'appréhender spécifiquement ce phénomène et certaines études indiquent effectivement un taux significativement plus élevé de fausse-couche chez les receveuses obèses, par rapport aux receveuses de poids normal [17]. Cependant les quelques données disponibles sur ce point précis manquent de puissance statistique du fait de la petite taille des populations étudiées.

La perte de poids améliore-t'elle la fécondité ?

Il est parfaitement établi que la perte de poids, quel que soit le moyen utilisé, permet d'améliorer significativement la fécondité des femmes avec SOPK. La littérature foisonne de synthèses sur ce sujet [*in* 18]. On peut en retenir essentiellement qu'il suffit d'une diminution de 5 à 10 % de l'IMC pour observer cette amélioration. D'autre part, il est démontré par certaines études que c'est la diminution de la graisse viscérale qui rend principalement compte de cet effet.

L'effet de la perte de poids passe essentiellement par la réduction de l'hyperinsulinisme. Dès lors, vu la difficulté bien connue d'obtenir un amaigrissement par le seul respect des règles hygiéno-diététiques, beaucoup de praticiens ont misé sur l'utilisation des traitements insulino-sensibilisants. Concernant le médicament le plus étudié, la Metformine, il apparaît indéniable d'après les quelques méta-analyses disponibles [20-22], qu'elle augmente le taux d'ovulation spontanée par rapport à un placebo (table 1). Toutefois, en termes de grossesse, même si les études divergent

Table 1. — Résultats des méta-analyses de l'effet de la METFORMINE sur le taux d'ovulation, comparativement à un placebo.

Revues [reference]	Nombre d'études incluses (n)	Taux d'ovulation (%)	
		Placebo	METFORMINE
Harbone et coll, [20]	7	21 %	41 %
Lord et coll, [21]	7	24 %	46 %
Costello et coll, [22]	9	35 %	56 %

entre elles, celles qui ont la plus grande puissance statistique indiquent que cet effet se situe très en dessous de celui que l'on obtient avec le Citrate de Clomifène, correctement utilisé. Dans le plus grand essai randomisé disponible à ce jour [23], les taux de grossesse par cycle sont respectivement de 7 % et 22 %. Dès lors, beaucoup considèrent qu'il ne faut pas utiliser la Metformine comme un traitement inducteur de l'ovulation, mais que ce traitement peut avoir sa place dans la préparation métabolique à l'induction de l'ovulation et à la grossesse. En effet, bien que cela ne soit pas encore clairement démontré, on peut attendre de cette thérapeutique qu'elle facilite le maniement des traitements inducteurs, qu'elle diminue l'incidence des fausses couches, et qu'elle réduise le risque des complications obstétricales liées à l'obésité et à l'insulino-résistance. Ainsi émerge de plus en plus l'idée qu'il faut savoir différer la mise en œuvre d'un traitement inducteur de l'ovulation chez les femmes dont l'IMC dépasse 35 kg/m² et même idéalement 30...[24].

Synthèse et conclusion

Le SOPMK et l'obésité sont deux états extrêmement fréquents, qui se renforcent l'un l'autre. L'obésité est responsable d'effets multiples et non spécifiques sur la fécondité. Lorsqu'elle est associée à un SOPMK, elle va en outre aggraver l'effet spécifique de celui-ci sur la fonction ovulatoire.

Pour la pratique, il est donc extrêmement important de bien faire la part de la responsabilité de l'un et de l'autre, car ils relèvent chacun de traitements bien spécifiques. C'est vraisemblablement le manque de discernement entre ces deux états qui explique en bonne partie la confusion qui règne actuellement dans la littérature quant à l'intérêt et à l'efficacité de la Metformine pour traiter l'infécondité liée au SOPMK.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Norman R.J., Dewailly D., Legro R.S., Hickey T.E. — Polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 2007, 370, 685-697.
- [2] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. — Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.*, 2004, 19, 41-47.
- [3] Jonard S., Dewailly D. — The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum. Reprod. Update*, 2004, 10, 107-17.
- [4] Abbott D.H., Dumesic D.A., Franks S. — Developmental origin of polycystic ovary syndrome — a hypothesis. *J. Endocrinol.*, 2002, 174, 1-5.
- [5] Xita N., Tsatsoulis A. — Review : fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess : evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, 1660-1666.

- [6] Pasquali R., Gambineri A., Pagotto U. — The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *B.J.O.G.*, 2006, 113, 1148-59.
- [7] Barber T.M., Mc Carthy M.I., Wass J.A., Franks S. — Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2006, 65, 137-145.
- [8] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J ; IDF Epidemiology task force consensus group. — The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, 366, 1059-1062.
- [9] Lord J., Thomas R., Fox B., Acharya U., Wilkin T. — The central issue ? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome *B.J.O.G.* : , 2006, 113, 1203-1209.
- [10] Legro R., Bentley-Lewis R., Driscoll A., Wang S., Dunaif A. — Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome : association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 2128-2133.
- [11] Dunaif A. — Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome : mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.*, 1997, 18, 774-800.
- [12] Pirwany I.R., Fleming R., Sattar N., Greer I.A., Wallace A.M. — Circulating leptin concentrations and ovarian function in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 2001, 145, 289-294.
- [13] Escobar-Morreale H.F., Villuendas G., Botella-Carretero J.I., Alvarez-Blasco F., Sanchon R., Luque-Ramirez M., San Millan JL. — Adiponectin and resistin in PCOS : a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum. Reprod.*, 2006, 21, 2257-2265.
- [14] Rich-Edwards J.W., Goldman M.B., Willett W.C., Hunter D.J., Stampfer M.J., Colditz G.A., Manson JE. — Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 171, 171-7
- [15] Van Der Steeg J.W., Steures P., Eijkemans M.J., Habbema J.D., Hompes P.G., Burggraaff J.M., Oosterhuis G.J., Bossuyt P.M., Van Der Veen F., Mol B.W. — Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum. Reprod.*, 2008, 23, 324-8.
- [16] Wang J.X., Davies M., Norman R.J. — Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment : retrospective study. *B.M.J.*, 2000, 321, 1320-1321.
- [17] Bellver J., Melo M.A., Bosch E., Serra V., Remohí J., Pellicer A. — Obesity and poor reproductive outcome : the potential role of the endometrium. *Fertil. Steril.*, 2007, 88, 446-451.
- [18] Norman R.J., Noakes M., Wu R., Davies M.J., Moran L., Wang J.X. — Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum. Reprod. Update.*, 2004, 10, 267-80.
- [19] De Leo V., La Marca A., Petraglia F. — Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.*, 2003, 24, 633-667.
- [20] Harborne L., Fleming R., Lyall H., Norman J., Sattar N. — Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2003, 361, 1894-1901.
- [21] Lord J.M., Flight I.H., Norman R.J. — Metformin in polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003, 327, 951-953.
- [22] Costello M.F., Eden J.A. — A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2003, 79, 1-13.
- [23] Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D., Carr B.R., Diamond M.P., Carson S.A., Steinkampf M.P., Coutifaris C., McGovern P.G., Cataldo N.A., Gosman G.G., Nestler J.E., Giudice L.C., Leppert P.C., Myers ER. — Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. — Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 551-566.

- [24] Balen A.H., Anderson R.A. ; Policy & Practice Committee of the BFS. — Impact of obesity on female reproductive health : British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines. *Hum. Fertil. (Camb).* 2007, 10, 195-206.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

Les pédiatres de l'adolescence ont établi un rapport entre une puberté précoce et singulièrement l'aménarche précoce et la survenue d'un SOPK. Ils ont appris à reconnaître ce syndrome précocement et à le traiter par antiandrogène devant quelques poils sur la ligne médiane, une seborrhée, l'apparition d'une agressivité, alors que la testostérone est normale, mais au test LH-RH démontrant l'élévation de la CH- qu'apporte le traitement précoce sur l'évolution future ? Concernant les lignées de dysménorrhéiques avec transmission de SOPK, que sait-on sur les gènes candidats ?

Dans certaines populations, et en particulier dans la population catalane, il existe en effet un lien entre précocité pubertaire, particulièrement l'adrénarche précoce, et survenue ultérieure d'un SOPK. L'explication de ce lien peut se trouver dans l'hyperinsulinisme secondaire à une insulino-résistance que présente la majorité de ces jeunes filles. Cette insulino-résistance semble elle-même secondaire à une hypotrophie fœtale dans un certain nombre de cas. Quoiqu'il en soit, ces jeunes filles vont effectivement présenter précocement quelques symptômes d'hyperandrogénie, pas toujours facile à démontrer sur le plan biologique. En effet, le dosage de la testostérone totale est un paramètre d'une médiocre sensibilité chez la femme, et encore plus chez la jeune fille. La prise en charge précoce de cette hyperandrogénie par un traitement oestroprogestatif anti-androgène permet rapidement de les atténuer. Cependant, ces traitements ne vont pas modifier l'évolution future du SOPK, dont les symptômes réapparaîtront dans les quelques semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement oestroprogestatif, quelle qu'ait été la durée de ce traitement. Concernant le déterminisme génétique du SOPK, les approches utilisées jusqu'ici n'ont pas débouché sur des données bien convaincantes. Seuls quelques gènes de susceptibilité secondaires ont été identifiés, avec des résultats très variables d'une population à l'autre. En fait, il convient de mener une approche à très grande échelle, comme pour le diabète de type 2, s'agissant d'une affection à l'évidence multigénique et de pénétrance extrêmement variable. Cette recherche est actuellement en cours, par un consortium mondial d'équipes impliquées dans cette pathologie.

M. Roger HENRION

Aux États-Unis, en raison du nombre croissant de femmes obèses, observe-t-on de plus en plus de femmes porteuses d'ovaires polymicrokystiques ? Le terme de " coaching " a été utilisé par les deux orateurs, Didier Dewailly et Jean-Noël Hugues. Ne risque-t-on pas de favoriser, en employant ce terme, la génération spontanée de " coachs " qui sont parfois d'authentiques charlatans ?

Effectivement, du fait de l'inflation galopante de l'obésité aux Etats-Unis, on observe de plus en plus de femmes porteuses d'un syndrome des ovaires polymicrokystiques. Il est

vrai que le terme de « coaching » est un anglicisme que l'on peut regretter. Il n'a pas cependant d'équivalent français. On pourrait utiliser les termes « accompagnement », « encadrement », « prise en charge », mais ils ne rendent pas bien compte du travail d'équipe que cela représente. Soulignons à ce propos que la constitution d'une équipe pluridisciplinaire pour la prise en charge des femmes obèses souhaitant une grossesse est actuellement chose impossible, du moins dans les hôpitaux publics, car cette activité est très mal valorisée. Comme vous le soulignez, cela laisse le champ libre aux charlatans, plus soucieux de l'épaisseur de leur portefeuille que de celle de leurs clientes...

M. Claude DREUX

Pourrait-on remplacer le terme “coaching”, avec son incidence de charlatanisme, par “aide médico-psychologique” qui correspond à un vrai métier avec une formation reconnue (exemple de la maladie d’Alzheimer) ?

Effectivement, le terme « aide médico-psychologique » conviendrait assez bien à cette problématique. Peut-on espérer des pouvoirs publics qu'ils nous aideront à faire reconnaître ce métier dans la problématique de l'obésité et grossesse, tout comme ils l'ont fait pour la maladie d'Alzheimer ?

Influence de l'excès pondéral sur les approches d'induction de l'ovulation

Mots-clés : Obésité. Induction d'ovulation

Impact of overweight on the outcome of ovarian stimulation

Key-words (Index medicus) : Obesity. Ovulation induction

Jean-Noël HUGUES *

RÉSUMÉ

L'excès pondéral, à fortiori l'obésité, réduisent l'efficacité des induiteurs de l'ovulation. La conséquence principale concerne la posologie qu'il s'agisse du citrate de clomiphène ou des gonadotrophines. L'index de masse corporelle est un facteur prédictif de réponse ovarienne à ces agents thérapeutiques. Dans les cycles de FIV-ICSI, l'excès pondéral est, en général, associé à une réduction du nombre d'ovocytes. De plus, si les chances de conception ne paraissent pas affectées, le risque de fausse couche est significativement augmenté chez les patientes obèses. De ce fait, la réduction pondérale est essentielle avant d'engager une stimulation ovarienne. L'efficacité des agents insulino-sensibilisateurs tels que la metformine n'est pas formellement démontrée chez les femmes en excès pondéral mais leur association avec le clomiphène ou la FSH semble prometteuse.

SUMMARY

Overweight and obesity have a negative impact on the efficacy of agents used to induce ovulation, and especially on the dose of clomiphene citrate or gonadotrophins required to achieve ovulation. BMI is a major predictor of the ovarian response. In IVF-ICSI cycles, overweight is associated with a decrease in the number of oocytes. While the pregnancy rate is not dependent on weight, the risk of early miscarriage is increased in obese women. Therefore, overweight should be managed before ovarian stimulation begins. The efficacy of insulin-sensitizing agents such as metformin is not fully clear, but their combination with clomiphene citrate or FSH seems promising.

* Service de Médecine de la Reproduction, Hôpital Jean Verdier — Bondy 93 143

Tirés à part : Professeur Jean-Noël Hugues, même adresse.

Article reçu et accepté le 17 mars 2008

INTRODUCTION

La relation étroite entre le poids corporel et la fonction de reproduction a été bien démontrée tant au moment de la puberté qu'au cours de la vie de reproduction. L'excès pondéral ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) sinon l'obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) deviennent progressivement, mais inéluctablement, un véritable problème de santé publique dans les sociétés dites développées [1]. Dans le domaine de la fertilité, il est établi que l'excès pondéral, en particulier associé au tabagisme [2], est responsable d'une augmentation du délai à concevoir en Europe, y compris chez les femmes qui ont des cycles ovulatoires [3]. En effet, les conséquences de l'obésité ou du simple excès pondéral sur la fonction de reproduction sont multiples : modifications du cycle menstruel, anovulation mais aussi augmentation du risque de fausses couches et complications tardives durant la grossesse [4]. Ainsi, la perte de poids est devenue une priorité avant toute prise en charge de l'infertilité. De fait, des modifications relativement simples du style de vie (exercice régulier, modifications de l'équilibre alimentaire) permettant une réduction pondérale même modeste (5 %) améliorent significativement les chances de conception spontanée, en particulier grâce à une réduction de l'insulino-résistance [5]. De plus, l'efficacité des traitements inducteurs de l'ovulation est réduite avec des conséquences socio-économiques de plus en plus évidentes depuis le développement des techniques d'assistance médicale à la procréation. L'objectif de cette revue est d'analyser l'impact de l'excès pondéral et de son environnement hormonal et métabolique sur les approches d'induction de l'ovulation.

La stimulation ovarienne par le Citrate de Clomiphène et / ou la Metformine chez les patientes anovulatoires.

Le Citrate de Clomiphène (CC) est le traitement de première intention des anovulations du groupe II de l'OMS. Son effet anti-oestrogénique induit, en présence d'une sécrétion oestrogénique minimale, une libération de GnRH et des hormones gonadotropes avec recrutement folliculaire (*Figure 1*). Même si la posologie initiale recommandée est de 50 mg/ jour pendant cinq jours, celle-ci doit être ajustée à l'IMC et augmentée progressivement [6]. En effet, une mété-analyse a montré que 46 % des patientes répondent à la dose quotidienne de 50 mg, 21 % à celle de 100mg et 8 % à la dose de 150 mg. Ces données indiquent ainsi qu'environ 27 % des patientes n'ovulent pas après administration de CC.

Quels sont les facteurs prédictifs de réponse ovarienne au CC ? L'excès pondéral est certainement un des facteurs essentiels de résistance au CC associé, dans une analyse multivariée, à l'aménorrhée et l'augmentation des androgènes libres [9]. De la même manière, la leptine, index hormonal bien corrélé au degré d'excès pondéral, est un facteur prédictif, les taux sériques plus élevés étant observés chez les non répondeuses au CC [10]. Pourtant, en cas d'ovulation, l'excès pondéral ne préjuge

pas des chances de conception [11]. Ces données attestent donc du rôle essentiel de l'excès pondéral dans l'efficacité du CC comme agent inducteur de l'ovulation.

Du fait de l'insulino-résistance et de l'hyperinsulinémie réactionnelle habituellement associée à l'excès pondéral, l'utilisation seule ou combinée d'agents insulino-sensibilisateurs a été proposée. En effet, l'analyse univariée des facteurs prédictifs de réponse au CC a aussi mis en évidence la contribution de l'insuline et de l'IgF BP1 [10].

La Metformine a été l'agent thérapeutique le plus utilisé pour réduire l'insulino-résistance. En effet, à la dose habituelle de 1 500 à 1 700 mg par jour, la Metformine améliore l'insulino-sensibilité et/ou l'hyperandrogénie chez les patientes présentant un SOPK, sans pourtant induire une modification significative de l'IMC ou du rapport taille/hanche [12]. Une seule étude évaluant l'effet dose-réponse a montré une réduction modeste du poids corporel (3,8 kg soit environ 4 %) chez les patientes présentant une obésité morbide après huit mois de traitement à la dose de 2 550 mg/J. De fait, d'autres auteurs ont montré que cet agent thérapeutique est tout aussi efficace sur les paramètres hormonaux et métaboliques chez les patientes à IMC normal [14].

Si l'on considère les chances de restauration d'une ovulation spontanée ou d'une régularité menstruelle par la Metformine chez les patientes en excès pondéral, les conclusions sont encore incertaines. En effet, son efficacité comparée à celle d'un placebo a été récemment contestée chez les patientes obèses (IMC > 35) présentant un SOPK [15]. De plus, la seule réduction pondérale, même limitée à 5 %, pourrait suffire à améliorer la régularité menstruelle [16,17]. Néanmoins, en pratique clinique, les difficultés habituellement rencontrées pour obtenir une perte pondérale conduit à une prescription assez large de Metformine.

Le débat sur l'intérêt de la prescription de Metformine en première intention chez les patientes en excès pondéral est-il clos ? Cette médication est-elle plus efficace pour restaurer une ovulation que le CC ? Deux méta-analyses comparant, chez des patientes SOPK, les effets de Metformine seule ou combinée au CC [12,18] ont conclu à une probable plus grande efficacité de cette médication ou de l'association mais les auteurs ont prudemment souligné l'extrême hétérogénéité des études publiées. De fait, deux études récentes multicentriques, randomisées et contrôlées ont remis en question l'éventuelle supériorité de la Metformine [19, 20]. La première, réalisée aux Pays-Bas, indique, en effet, qu'un pré-traitement court (un mois) par la Metformine avant l'administration de CC n'améliore pas les taux d'ovulation ou de naissance chez des femmes dont seulement 55 % avaient un IMC > 25. L'étude la plus large, réalisée aux USA chez des patientes dont l'IMC moyen était de l'ordre de 35, confirme la moindre efficacité de la Metformine par rapport au CC mais montre également que l'association CC-Metformine à doses progressives pendant six cycles permet, outre une réduction pondérale et une amélioration des paramètres métaboliques et hormonaux, une augmentation des taux d'ovulation mais sans amélioration des taux de naissance. En conséquence, ces deux dernières études

plaident en faveur d'un traitement de première intention par le CC et non pas par la Metformine dans la population générale des SOPK. Cependant, l'association CC-Metformine semble pouvoir être recommandée chez les femmes avec une obésité morbide ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$) ou chez celles qui ont présenté une résistance au CC seul [21].

La stimulation ovarienne par les gonadotrophines chez les patientes anovulatoires

L'influence de l'excès pondéral sur l'efficacité des traitements inducteurs de l'ovulation par les gonadotrophines a été rapportée depuis de nombreuses années [22, 23], en particulier avec l'utilisation des protocoles dits « step-up chronic low dose » qui visent à utiliser la dose minimale de FSH permettant un développement folliculaire (*Figure 2*). Il est, ainsi, clairement établi que la dose totale de gonado-trophines nécessaire pour obtenir un développement folliculaire est étroitement dépendante de l'IMC, y compris chez des patientes en surpoids modéré (IMC entre 25 et 27) [23]. En effet, le seuil de FSH qui doit être dépassé pour obtenir le recrutement folliculaire est corrélé à l'IMC [24]. Des différences d'absorption et de distribution de la FSH exogène peuvent expliquer la nécessité de doses supérieures en cas d'excès pondéral [25]. Cette relation entre la dose de FSH exogène et l'IMC est observée quelque soit l'origine urinaire ou recombinante des préparations [26], en association ou non à de LH exogène [23]. Bien que les études aient principalement concerné des patientes présentant un SOPK, les mêmes conclusions semblent valables chez les patientes en excès pondéral mais sans SOPK [27].

L'excès pondéral est également le plus souvent associé à un allongement de la durée de stimulation, probablement du fait d'une dose de FSH initiale inadaptée au poids. De même, le taux d'annulation pour réponse ovarienne insuffisante est significativement augmenté chez les patientes obèses. Par contre, une fois l'ovulation déclen-chée, les chances de conception ne sont pas affectées par l'excès pondéral. Néanmoins, le risque de fausses couches précoces paraît significativement corrélé au degré d'excès pondéral [23].

L'effet délétère de l'excès pondéral sur l'efficacité de la FSH exogène a été récemment analysé dans une revue de treize études publiées concernant des patientes anovulatoires (Groupe II de l'OMS) [28]. Cette méta-analyse (*Tableau I*) montre que la dose supplémentaire de FSH requise pour obtenir une ovulation est, en moyenne, de 771 UI par rapport à une dose moyenne de 1000 UI pour les cycles hors FIV chez les femmes non obèses. La même étude confirme que l'excès pondéral est associé à un taux d'annulation de cycle significativement plus élevé et à un risque plus important de fausses couches précoces. Cette augmentation des fausses couches paraît corrélée à la diminution de la sensibilité à l'insuline ce qui expliquerait que le risque soit accru principalement chez les patientes dont l'excès pondéral est sévère. En effet, l'analyse des facteurs prédictifs du devenir de la grossesse après traitement par la FSH dans une population hollandaise dont l'IMC moyen se situait autour de 26, ne fait pas apparaître l'excès pondéral comme un facteur péjoratif [30, 31].

Pourtant, l'insulino-résistance associée à l'excès pondéral est probablement un facteur prédictif de réponse ovarienne à la FSH exogène important comme en atteste la corrélation positive significative entre les taux sériques d'insuline, d'IgF1 et la dose de FSH [24]. Dans ce contexte d'excès pondéral et d'hyperinsulinémie secondaire à une insulino-résistance, il est apparu logique d'évaluer le bénéfice de l'adjonction de Metformine. Deux études prospectives réalisées à partir d'un effectif certes faible de patientes concluent dans le même sens [32, 33]. L'administration même brève (trente à trente-cinq jours) de Metformine (1 500 — 1 700 mg/j) est bénéfique que l'IMC soit modérément augmenté (27 chez des SPOK résistant au CC) ou franchement élevé (35-38 chez des femmes présentant une anovulation chronique du Groupe II de l'OMS) [33]. L'effet observé est une réduction du taux d'oestradiol plasmatique et du nombre de follicules en croissance, permettant ainsi un pourcentage supérieur de cycles à développement mono-folliculaire et une réduction des annulations pour hyper-réponse ovarienne [32, 33]. Ces données signifient probablement qu'en réduisant l'insulinémie périphérique, la Met-formine s'oppose au moins partiellement aux effets ovariens de l'insuline qui agit véritablement comme une co-gonadotrophine par un effet synergique avec la LH sur la thèque interne et avec la FSH sur les cellules de la granulosa. Elles tendent aussi à indiquer qu'un bénéfice de l'adjonction de Metformine ne peut être escompté que lorsque l'insulinémie périphérique est augmenté, comme en atteste l'absence d'effet rapporté chez les femmes SOPK mais non insulino-résistantes [34]. Il est néanmoins clair que d'autres études sont nécessaires pour conclure et évaluer, en particulier, le rôle de l'hyperandrogénie dans ce modèle.

La stimulation ovarienne pour Fécondion *in vitro* (FIV) ou micro-injection (ICSI)

La Fécondation in Vitro (FIV) en cas de pathologie tubaire avérée ou dans l'optique de vérifier la capacité fécondeante du sperme devant une infertilité inexplicable, de même que la micro-injection de spermatozoïdes dans le cytoplasme des ovocytes (ICSI) en cas d'infertilité masculine sont des techniques très largement utilisées chez les couples infertiles. La stimulation ovarienne, dans cette situation, vise à recruter un nombre important de follicules afin de disposer d'un nombre satisfaisant d'ovo-cytes et d'embryons à l'issue de la ponction ovarienne qui demeure un acte délicat techniquement et assez désagréable pour la patiente.

L'influence de l'excès pondéral à la fois sur les paramètres de la réponse ovarienne à une stimulation par FSH en vue de FIV-ICSI et sur le devenir du cycle demeure controversée [35]. Les raisons invoquées sont habituellement méthodologiques : nombre insuffisant de sujets, protocoles différents, hétérogénéité dans les critères d'inclusion des patients. En particulier, le degré d'excès pondéral ainsi que le profil hormonal (SOPK ou normal) des patientes ajoutent à la confusion. Ainsi, l'analyse des facteurs prédictifs de réponse à la stimulation ne fait pas apparaître l'IMC comme un facteur déterminant chez un nombre limité de patientes dites « standard »

alors qu'il le devient lorsque la population étudiée est beaucoup plus large [37]. De même, l'inclusion de patientes en excès pondéral en association avec un SOPK, responsable par lui-même d'insulino-résistance, rend l'analyse plus délicate du fait de ces facteurs confondants. Néanmoins, une analyse de l'insulino-résistance, réalisée chez des patientes SOPK selon une méthodologie extrêmement rigoureuse (CIGMA test), a permis de montrer que l'excès pondéral est, par lui-même, responsable des écarts habituellement observés : nécessité de doses plus fortes de FSH, taux plasmatique plus faible d'oestradiol plasmatique au moment du déclenchemennt de l'ovulation et réduction du nombre d'ovocytes [38]. L'insulino-résistance, observée certes plus fréquemment chez les obèses (IMC 28,9), ne peut expliquer, après ajustement au poids, les effets observés sur les paramètres de la stimulation [38]. Ainsi, l'excès pondéral *per se* paraît expliquer les résultats moins performants de la stimulation.

Néanmoins, les conséquences de l'excès pondéral sont sans doute plus larges. En effet, l'analyse rétrospective de 5 019 cycles de FIV-ICSI conduits chez 2 660 patientes avec une gamme de poids extrêmement large, a confirmé l'association linéaire entre un IMC élevé et une durée de stimulation prolongée, une dose totale supérieure de FSH, une fréquence plus élevée d'annulation de cycle et un moindre nombre d'ovocytes [35]. De plus, selon cette analyse, si le taux d'implantation embryonnaire était similaire, le taux de fausses couches précoces était positivement corrélé à l'IMC. Les auteurs de cette analyse, certes rétrospective mais concernant un nombre impressionnant de cycles, concluent que, dans le groupe des femmes en excès pondéral, le taux de naissance par cycle débuté est réduit de 3,9 % dont 3,2 % en relation avec des fausses couches précoces. En terme de taux cumulé de grossesse sur trois cycles, 41 % des femmes en excès pondéral et 50 % des femmes de poids normal auront accouché d'un enfant vivant.

Le nombre encore insuffisant d'essais cliniques randomisés concernant l'intérêt de l'adjonction de Metformine chez des patientes présentant un SOPK et incluses dans un programme de FIV ne permet pas de proposer des recommandations en pratique clinique. Pourtant, une méta-analyse récente (*Tableau II*) de cinq études regroupant environ quatre-cents cycles pour lesquels l'effet de la Metformine a été comparé à un placebo a mis en évidence une réduction de la dose totale de FSH et une moindre fréquence des syndromes d'hyperstimulation ovarienne. Cependant, il est encore impossible de dire si un profil hormonal ou métabolique particulier est associé à ces éventuels effets bénéfiques.

CONCLUSION

Il est assez bien établi que l'excès pondéral réduit l'efficacité des inducteurs de l'ovulation que ce soit le Citrate de Clomiphène ou les gonadotrophines. Ainsi, une réduction pondérale semble un préalable indispensable avant d'engager un tel traitement. Elle permet de restaurer des cycles spontanés, de réduire les doses de

gonadotrophines utilisées et, globalement, d'améliorer les paramètres de la stimulation ainsi que probablement de réduire les risques de fausses couches précoces Néanmoins, de nombreuses questions demeurent encore sans réponse du fait, en particulier, de l'hétérogénéité des patientes généralement incluses dans les études. Les nombreux facteurs confondants observés chez les patientes présentant un SOPK (insulino-résistance, hyperandrogénie) altèrent les conclusions de nombreuses études. Il est assez évident que de nombreuses améliorations technologiques telles qu'une évaluation de l'insulino-résistance simplifiée et accessible au clinicien ainsi qu'une mesure plus exacte des androgènes plasmatiques permettraient de mieux appréhender l'effet spécifique de l'excès pondéral. De plus, il est souvent souligné que l'IMC qui est une variable continue influencée par de nombreux facteurs, ne constitue certainement pas le paramètre optimal pour différencier les obésités dites « androïdes » dont les conséquences hormonales et métaboliques sont à l'évidence différentes des obésités dites « gynoïdes ». Une meilleure évaluation de la répartition de la masse grasse et des outils plus sophistiqués de mesure sont absolument indispensables. A titre d'exemple, il a été rapporté que l'augmentation de 0,1U de rapport taille/hanche réduirait le taux de conception de 30 % [40]. De même, la détermination de la leptine plasmatique, reflet de la masse adipocytaire, pourrait être un paramètre intéressant comme le suggèrent certaines publications qui attestent de son rôle prédictif sur la réponse ovarienne [41, 42]. Le débat reste donc ouvert !

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Haslam D., Sattar N, Lean M. — Obesity — time to wake up. *B.M.J.*, 2006, 333, 640-642.
- [2] Bolumar F., Olsen J., Rebagliato M., Saez-Lloret I., Bisanti L., and The European study group on infertility and Subfecundity. — Body Mass index and delayed conception : an european multicenter study on infertility and subfecundity. *Am. J. Epidemiol.*, 2000, 151, 1072-1079.
- [3] Jensen T.K., Scheike T., Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P. — Fecundity in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology*, 1999, 10, 422-428.
- [4] Nelson S.M., Fleming R.F. — The preconceptual contraception paradigm : obesity and infertility. *Hum. Reprod.*, 2007, 22, 912-915.
- [5] Huber-Buchholtz M.M., Carey D.G., Norman R.J. — Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome : role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1999, 84, 1470-1474.
- [6] Lobo R.A., Gysler M., March C.M., Goebelmann U., Mishell D.R. — Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil. Steril.*, 1982, 37, 168-174.
- [7] Rostani-Hodgegan A., Lennard M.S., Tucker G.T., Ledger W.L. — Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil. Steril.*, 2004, 81, 1187-1193.
- [8] Kousta E, White D.M., Franks S. — Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum. Reprod. Update*, 1997, 3, 359-365.

- [9] Imani B., Eijkemans M.J.C., Te Velde E.R., Habbema J.D.F., Fauser B.C.M.J. — Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogondotropic oligoamenorrheic infertility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 2361-2365.
- [10] Imani B., Eijkemans M.J.C., De Jong F.H., Payne N.N., Bouchard P., Giudice L.C. et al. — Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenor-rheic infertility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 676- 682.
- [11] Imani B., Eijkemans M.J.C., Te Velde E.R., Habbema J.D.F., Fauser B.C.M.J. — Predictors of chance to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogondotropic oligoamenorrheic infertility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 1617-1622.
- [12] Lord J.M., Flight I.H.K., Norman R.J. — Metformin in polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. *B.M.J.*, 2003, 327, 951-958.
- [13] Harbone L.R., Sattar N., Norman J.E., Fleming R. — Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome : comparison of doses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 4593-4598.
- [14] Maciel G.A.R., Soares J.M., De Motta E.L.A., Haidar M.A., De Lima G.R. Baracat E.C. — Non-obese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil. Steril.*, 2004, 81, 355-360.
- [15] Tang T., Glanville J., Orsi N., Barth J.H., Balen A.H. — Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter study. *Hum. Reprod.*, 2006, 21, 80-89.
- [16] Kiddy D.S., Hamilton-Fairley D, Bush A., Short F., Anyaoku V, Reed M.J. et al. — Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1992, 36, 105-111.
- [17] Moeran L.J., Brinkworth G., Noakes M., Norman R. — Effects of lifestyle modifications in polycystic ovarian syndrome. *Reprod. Biomed. Online*, 2006, 12, 569-578.
- [18] Kashyap S., Wells G.A., Rozenwaks Z. — Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.*, 2004, 11, 2474-2483.
- [19] Moll E., Bossuyt P.M.M., Korevaar J.C., Lambalk C.B., Van Der Veen F. — Effects of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo in induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome. Randomised double blind clinical trial. *B.M.J.*, 332, 1485-1489.
- [20] Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D., Carr B.R., Diamond M.P., Carson S.A. et al. — Clomiphene, metformin or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 551-566.
- [21] Siebert T.I., Kruger T.F., Steyn D.W., Nosarka S. — Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome ? a structured literature review. *Fertil. Steril.*, 2006, 86, 1432-1437.
- [22] Chong A.P., Rafael R.W., Forte C.C. — Influence of weight in the induction of ovulation with human menopausal gonadotrophin and human chorionic gonadotropin. *Fertil. Steril.*, 1986, 46, 599-603.
- [23] Hamilton-Fairley D., Kiddy D., Paterson C., Franks S. — Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotropin. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1992, 99, 128-131.
- [24] Imani B., Eijkemans M.J.C., Faessen G.H., Bouchard P., Giudice L.C., Fauser B.C.J.M. — Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatoryinfertility : an approach to increase safety and efficiency. *Fertil. Steril.*, 2002, 77, 83-90.

- [25] Mannaerts B., Shoham Z., Schoot D., Bouchard P., Harlin J., Fauser B.C.J.M. *et al.* — Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human follicle-stimulating hormone in gonadotropin-deficient volunteers. *Fertil. Steril.*, 1993, 59, 108-114.
- [26] Balen A.H., Platteau P., Andersen A.N., Devroey P., Sorensen P., Helmgård L *et al.* — The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with WHO group II anovulatory infertility. *Br.J.Obstet. Gynaecol.*, 2006, 113, 1195-1202.
- [27] Loh S., Wang J.X., Matthews C.D. — The influence of body mass inde, basal FSH and age on the response to gonadotropin stimulation in non-polycystic ovarian syndrome patients. *Hum. Reprod.*, 2002, 17, 1207-1211.
- [28] Mulders A.G.M.G.J., Laven J.S.E., Eijkemans M.J.C., Hughes E.G., Fauser B.M.J.C. — Patient predictors for outcome of gonadotropin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility : a meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 2003, 9, 429-449.
- [29] Dale O., Tanbo T., Abyholm T. — The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low-dose FSH in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 1998, 13, 567-570.
- [30] Mulders A.G.M.G.J., Eijkemans M.J.C., Imani B., Fauser B.C.J.M. — Prediction of chances for success or complications in gonadotropin ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Reprod. BioMed. Online*, 2003, 7, 170-178.
- [31] Van Wely M., Bayram N., Van Der Veen F., Bossuyt P.M.M. — Predicting ongoing pregnancy following ovulation induction with recombinant FSH in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 2005, 20, 1827-1832.
- [32] De Leo V., La Marca A., Ditto A., Morgante G., Clanci A. — Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 1999, 72, 282-285.
- [33] Van Santbrink E.J.P., Hohmann F.P., Eijkemans M.J.C., Laven J.S.E., Fauser B.C.J.M. — Does metformin modify ovarian responsiveness during exogenous FSH ovulation in normogonadotrophic anovulation ? A placebo-controlled double-blind assessment. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005, 152, 611-617.
- [34] Yarali H., Yildiz B.O., Demiroglu A., Zeyneloglu H.B., Yigit N., Bukulmez O. *et al.* — Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome : a prospective randomized trial. *Hum. Reprod.*, 2002, 17, 289-294.
- [35] Fedorcsak P., Dale P.O., Storeng R., Ertzeld G., Bjercke S., Oldereid N. *et al.* — Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum. Reprod.*, 2004, 19, 2523-2528.
- [36] Popovic-Todorovic B., Loft A., Lindhard A., Gangsbøll S., Andersson A.M., Nyboe Andersen A. — A prospective study of predictive factors of ovarian response in »standard » IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum. Reprod.*, 2003, 18, 781-787.
- [37] Howles C.M., Saunders H., Alam V., Engrand O., The FSH Treatment Guidelines clinical panel. — Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimulation in patients treated with recombinant human follicle stimulating hormone (follitropin alpha) during assisted reproduction technology (ART) procedures, An analysis of 1378 patients. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2006, 22, 907-918.
- [38] Fedorcsak P., Dale P.O., Storeng R., Tanbo T., Abyholm T. — The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.*, 2001, 16, 1086-1091.

- [39] Costello M.F., Chapman M., Conway U. — A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 2006, 21, 1387-1399.
- [40] Zaadstra B.M., Seidell J.C., Van Noord P.A., Te Velde E.R., Habbema J.D., Vriewijk B. et al. — Fat and female fecundity. Prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *B.M.J.*, 1993, 306, 484-487.
- [41] Brannian J.D., Schmidt S.M., Kreger D.O., Hansen K.A. — Baseline non-fasting serum leptin concentration to body mass index ratio is predictive of IVF outcomes. *Hum. Reprod.*, 2001, 16, 1819-1826.
- [42] Fedorcsak P., Storeng R., Dale P.O., Tanbo T., Abyholm T. — Leptin and leptin binding activity in the pre-ovulatory follicle of polycystic ovary syndrome patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2000, 60, 649-655.

DISCUSSION

M. Jacques MILLIEZ

Y a-t-il plus de syndromes d'hyperstimulation ovarienne chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques ?

Incontestablement, du fait de l'hypersensibilité ovarienne à la FSH. De ce fait, les protocoles utilisant les antagonistes du GnRH pour bloquer le pic ovulatoire de LH et des doses faibles de FSH paraissent bien adaptés à cette situation.

M. Pierre GODEAU

Quelle est l'évolution à long terme de ces obésités et le devenir du poids dans le post partum ?

La metformine a-t-elle une efficacité sur le maintien à long terme d'un équilibre pondéral satisfaisant ?

La grossesse peut favoriser la prise de poids d'autant qu'un régime restrictif en calories n'est pas recommandé durant cette période. La période du post-partum doit être privi-légiée pour reprendre un régime et appliquer des mesures hygiéno-diététiques strictes. Le rôle de la metformine elle-même dans la réduction pondérale même à long terme est minime (perte moyenne de l'ordre de quatre kilos). Néanmoins, par son action propre pour améliorer la sensibilité à l'insuline et réduire la sécrétion ovarienne d'androgènes, la prescription de metformine au long cours est recommandée.

M. Alain-Abbas SAFAVIAN

Quel est le rôle de la consommation d'alcool dans l'induction de l'ovulation ? Son rôle dans le syndrome métabolique est bien connu. Qu'en est-il dans l'induction de l'ovulation ?

Nous ne disposons à ce jour d'aucune donnée claire sur le rôle de l'alcoolisme aigu sur l'induction proprement dite, en dehors des dégâts collatéraux liés à l'ébriété ! Inverse-

ment, l'alcoolisme chronique est responsable d'un état de mise au repos fonctionnel de l'hypothalamus (GnRH) qui pourrait justifier l'addition de LH à la FSH pour conduire la stimulation ovarienne.

La grossesse chez la femme obèse : des conséquences sous-estimées ?

Mots-clés : Grossesse. Obésité. Diabète gestationnel. Hypertension artérielle. Macrosomie fœtale. Malformations

Pregnancy and overweight : underestimated consequences ?

Key-words (Index medicus) : Pregnancy. Obesity. Diabetes, gestational. Hypertension. Fetal macrosomia. Congenital abnormalities

Jacques BRINGER *;** Florence GALTIER**, Isabelle RAINGEARD, Pierre BOULOT, Eric RENARD

RÉSUMÉ

L'épidémie d'obésité concerne aussi les femmes en âge de procréer. Les grossesses chez les patientes obèses sont marquées par une incidence élevée de complications maternelles (diabète gestationnel, hypertension artérielle, syndromes toxémiques) et fœtales (macrosomie, anomalies de fermeture du tube neural, mortalité périnatale). Le taux de césarienne et le risque de complications anesthésiques et post opératoires sont également plus élevés. A long terme, on observe une augmentation du risque d'obésité et de diabète de type 2 chez la mère, ainsi qu'une plus grande fréquence de l'obésité et des troubles métaboliques chez l'enfant. Pendant la période préconceptionnelle, l'accent est mis sur la recherche de complications de l'obésité et l'obtention d'une perte de poids par intervention diététique et exercice. En cours de grossesse, les apports nutritionnels devront être adaptés afin de limiter la prise de poids et de permettre une croissance fœtale satisfaisante. Le risque de complications obstétricales est pris en compte et étroitement surveillé. La prévention de l'aggravation ultérieure de l'obésité passe par un suivi à long terme de la patiente. L'évolution de la courbe pondérale de l'enfant doit être attentivement observée.

SUMMARY

As the prevalence of obesity grows in western countries, maternal obesity is becoming an increasingly frequent high-risk obstetrical situation. Obese women have a higher incidence of pregnancy complications (gestational diabetes, hypertension, toxæmia, etc.) and of adverse fetal outcomes (macrosomia, neural tube defects, perinatal mortality). Cesarean

* Membre correspondant ANM, Maladies Endocriniennes — Hôpital Lapeyronie — CHRU Montpellier

** Centre Investigation Clinique & Hôpital St Eloi & Montpellier

Tirés à part : Professeur Jacques Bringer, même adresse

Article reçu et accepté le 17 mars 2008

section is more frequent in obese women, resulting in a higher risk of anaesthetic and post-operative complications. Maternofetal complications are proportional to the degree of obesity, and even moderate overweight amplifies the risk. Long-term complications include worsening of maternal obesity, maternal type 2 diabetes, and childhood obesity and metabolic disorders. Before conception, these patients should receive tailored weight-loss advice and be screened for obesity complications. Food intake during pregnancy should be tailored to achieve the minimum maternal weight gain required for normal fetal growth. Long-term follow-up is required to prevent worsening of maternal obesity after delivery, and the child's growth curve should be closely watched.

INTRODUCTION

L'épidémie d'obésité concerne aussi les femmes en âge de procréer. Le déroulement de la grossesse, le développement fœtal, l'état de santé du nouveau-né et son devenir pondéral et métabolique dépendent de l'équilibre nutritionnel maternel avant et pendant la grossesse. L'index de masse corporelle (IMC) pré-gestationnel et la prise de poids au cours de la grossesse influencent, indépendamment de la glycémie, le devenir maternel et fœtal. La part de responsabilité de chacun de ces facteurs de risque de morbidité foeto-maternelle est débattue. Leur cumul amplifie la morbidité induite par chacun d'eux. Cependant, en raison de la prévalence élevée de l'obésité, l'index de masse corporelle a un impact supérieur à celui de l'hyperglycémie gestationnelle en terme de morbidité foeto-maternelle telle que la macrosomie et l'hyper-tension gravidique.

CONSÉQUENCES DE L'OBÉSITE SUR LA GROSSESSE ET L'ACCOUCHEMENT

Anomalies de la tolérance glucidique

L'excès pondéral accroît le risque de survenue de troubles de la tolérance glucidique. Le risque de diabète gestationnel chez les femmes est multiplié par deux à six chez la femme en surpoids selon les études, et jusqu'à vingt en cas d'obésité [1]. Ce diabète, classiquement repéré par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale réalisée à la vingt quatrième semaine, peut survenir de façon bien plus précoce chez l'obèse et, dès lors, être méconnu [2]. L'apparition d'un diabète gestationnel traduit une insuffisance relative de la production d'insuline : ainsi, la compensation physiologique par l'hyperinsulinisme de l'insulinorésistance de la grossesse, majorée par le surpoids, ne peut suffire à maintenir une normoglycémie. La répartition androïde de l'excès pondéral favorise certainement la survenue d'un diabète gestationnel. Il existe une corrélation significative entre le niveau glycémique après charge orale de glucose et le tour de taille (ou le rapport taille/hanche) de la mère avant la grossesse [3].

Complications vasculo-rénales

L'obésité accroît la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) et celle des syndromes toxémiques. L'HTA est parfois antérieure à la grossesse et peut être méconnue. Chez la femme obèse, l'incidence de l'HTA est multipliée par 2,2 à 21 et celle des syndromes toxémiques par 1,2 à 9,7 selon les évaluations [1, 4-6]. Dans les surpoids modérés, le risque relatif d'HTA est de 3,6 et celui des syndromes toxémiques est de deux. Une incidence de deux à cinq fois plus élevée de prééclampsie (associant HTA et protéinurie) est rapportée au cours de la grossesse des femmes obèses [4, 6]. Sur une population donnée, en raison de sa plus grande prévalence, l'index de masse corporelle élevé a un plus fort impact sur le risque d'hypertension gravidique. Ainsi, le risque relatif d'hypertension est multiplié par 5,7 lorsque l'IMC maternel est supérieur à 26 kg/m² par comparaison aux femmes avec un IMC inférieur à 21,5 kg/m² [7].

L'obésité apparaît être un facteur indépendant d'autres éléments déterminants, tels que le diabète gestationnel. Les accidents thrombo-emboliques veineux sont plus élevés au cours de la grossesse, principalement en raison de l'hémocoïncrémentation. Il existe aussi une incidence accrue d'infections urinaires [4].

Complications respiratoires

La relation entre l'obésité et l'apnée du sommeil est bien établie. L'excès pondéral réduit la compliance de la paroi thoracique et augmente la résistance des voies respiratoires. Les femmes les plus obèses dont l'augmentation de la circonférence cervicale est plus importante au cours de la grossesse ont une plus grande fréquence des ronflements, hypoventilations et apnées du sommeil. Un retard de croissance fœtal chez une obète, la survenue d'une hypertension doit conduire à rechercher avec attention une apnée du sommeil afin de prévenir une toxémie. [4, 8-10].

Complications et morbidité de l'accouchement

L'accouchement est rendu plus complexe chez la femme obète, ce qui se traduit par plus d'inductions thérapeutiques du travail, et une augmentation du taux de césariennes de 30 % par rapport aux femmes de poids normal. La pratique de la césarienne varie largement selon les équipes mais concerne près d'une femme sur deux en cas d'obésité sévère (index de masse corporelle > 40 kg/m²). Ainsi, la proportion de césariennes se situe à 40 % chez les femmes sévèrement obèses sans aucun autre facteur de risque, 44 % s'il existe une hypertension associée, 50 % en cas de diabète préexistant ou gestationnel et 59 % lorsque l'obésité de grade III s'accompagne à la fois d'une hypertension et d'un diabète [9].

La simple constatation d'un IMC supérieur à 26 kg/m² s'accompagne d'un risque relatif de césarienne de 1,4 par comparaison aux femmes avec IMC < 21,5 kg/m². Dans une population, le surpoids rend compte de près de 10 % des indications de césarienne [7].

Les indications les plus fréquentes de césarienne chez la femme obèse sont la dilatation cervicale incomplète et la macrosomie fœtale dont l'obésité est un facteur de risque plus important que le diabète gestationnel qui, correctement traité, ne constitue pas un facteur de risque supplémentaire [4, 12]. Le taux de succès de l'accouchement par voie basse diminue avec l'index de masse corporelle pré-gravidique. Le risque plus élevé de dystocie de l'épaule est aussi générateur de césariennes [4, 12].

De plus, la réalisation de l'anesthésie péridurale est plus délicate en raison des difficultés de repérage. L'anesthésie générale s'accompagne de plus de complications avec une intubation moins aisée et un risque plus grand d'inhalation. A cela s'ajoute une gène à repérer et à garder une voie veineuse périphérique accessible [12].

Bien que la majorité des patientes obèses ait une incision de Pfannestiel, le type d'incision, transversale ou verticale, fait l'objet de débat, en particulier dans les obésités sévères. Le bénéfice de l'incision transversale sur la douleur post opératoire, sur le moindre risque d'hypoxie et d'atélectasie est mis en balance, dans certaines études, avec l'augmentation du risque infectieux post opératoire. Les femmes en surpoids ont deux à trois fois plus de risque d'infection cicatricielle. La morbidité post opératoire est plus élevée en raison des risques thrombo-emboliques, de la durée plus longue de l'intervention avec perte de sang plus importante, prolongeant l'hospitalisation [12, 13].

CONSÉQUENCES POUR L'ENFANT

Malformations

La plupart des études soulignent l'augmentation de la fréquence des anomalies du tube neural et des lésions cardiaques [14-17]. D'autres analyses ne retrouvent pas cette association alors qu'une trop faible prise de poids pendant la grossesse amplifie très clairement ce risque [15, 18] Même en l'absence de diabète gestationnel, le risque d'anencéphalie, de spina bifida et d'hydrocéphalie est de deux à trois fois plus élevé en cas d'obésité maternelle. Le diabète gestationnel [19] amplifie encore ce risque. Celui de spina bifida est alors multiplié par 4,5 [19]. L'IMC pré-gestationnel prédit le risque de malformations des enfants nés de mères ayant un diabète gestationnel [14]. Il est probable que l'augmentation du risque malformatif résulte d'anomalies métaboliques préexistantes ou apparues au tout début de la grossesse, par exemple un diabète méconnu. Les différences de sévérité de l'obésité et des troubles métaboliques associés, en particulier l'insulinorésistance, rendent probablement compte de cette hétérogénéité des analyses. Le niveau de l'insulinémie et de l'hyperglycémie peuvent intervenir comme le suggère la corrélation observée entre l'insulinémie du post partum et les anomalies de fermeture du tube neural. Le bénéfice de la supplémentation en acide folique est moindre chez la femme obète [20]. L'obésité maternelle réduit de 50 % la capacité de l'échographie fœtale à visualiser la morpho-

logie cardiaque et de 30 % la qualité d'évaluation des structures crano-médullaires [21].

Macrosomie et morbidité néonatale

La préexistence d'une obésité augmente considérablement le risque de macrosomie. Le risque de dystocie de l'épaule qui lui est associé est lui aussi accru : 33 % des enfants de plus de 4,5 kilos ont ce risque alors qu'il ne concerne que 2 % des enfants en dessous de ce poids de naissance [12, 22, 23]. Le risque de macrosomie persiste en l'absence de diabète gestationnel, dont la présence favorise cependant la survenue, si l'équilibre glycémique n'est pas satisfaisant. Dans une analyse multivariée de 1 000 nouveau-nés, dont 209 macrosomes, l'excès pondéral est un facteur prédictif plus puissant du poids de naissance que les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale [24]. En raison de sa plus grande prévalence, un IMC plus élevé a un plus fort impact que les anomalies de la tolérance au glucose sur l'incidence de la macrosomie. Ainsi, le suivi de près de dix mille femmes au cours de la grossesse montre que celles avec $IMC > 26 \text{ kg/m}^2$ rend compte de 23 % des macrosomies observées, alors que l'hyperglycémie ne rend compte que de 3,8 % des macrosomies [7]. Chez ces femmes, le risque de macrosomie n'est pas augmenté par le diabète gestationnel lorsque la glycémie est bien contrôlée en particulier par l'insuline [24]. Le risque de macrosomie apparaît pour des surpoids modérés avec index de masse corporelle entre 25 et 30 kg/m^2 [1]. Son incidence est multipliée par 1,4 à 18 chez les femmes obèses, selon le degré et le type de l'obésité. Une étude prospective montre qu'une élévation du rapport taille/hanche pré-conceptionnelle de 0,1 prédit une augmentation de 120 g du poids de naissance, de 0,51 cm de la taille et de 0,31 cm du périmètre crânien [3,25]. Le risque de mort fœtale *in utero* est trois fois plus élevé en présence d'une obésité morbide alors que la mortalité néonatale est comparable à celle des enfants témoins [26, 27]. Cependant, les enfants de mère obèse sont plus souvent admis en réanimation néonatale en raison du traumatisme obstétrical et d'un Apgar bas [1].

Devenir des enfants

L'obésité infantile est plus fréquente chez les enfants de mère obèse. Un IMC maternel élevé est un facteur de risque indépendant de l'adiposité de son enfant, devenu jeune adulte. Les mécanismes en sont probablement multiples : environnement intra utérin, facteurs génétiques et nutritionnels. En effet, l'obésité chez le jeune adulte est prédictive de façon indépendante par l'obésité maternelle (OR 3,6) mais aussi paternelle (OR 2,9) [25, 28]. Le suivi d'enfants de mères diabétiques, en particulier de macrosomes, permet de mesurer l'impact de la nutrition *in utero* sur la croissance ultérieure [29-31]. L'index de symétrie (rapport poids relatif/taille relative) est augmenté dès l'âge de trois ans chez les enfants de mère diabétique. Cette corpulence est corrélée à l'insuline dosée dans le liquide amniotique et au rapport

Tableau 1.

PRISE EN CHARGE PRECONCEPTIONNELLE
À Dépistage des complications : troubles de la tolérance au glucose, hypertension artérielle
À Enquête alimentaire : recherche d'un trouble du comportement alimentaire, d'une carence (calcium, folates, fer)
À Détermination d'un objectif pondéral favorable à la fertilité
À Mise en place de consignes diététiques (régime modérément hypocalorique, correction des déficits)
À Conseil et accompagnement à la pratique d'un exercice régulier

Tableau 2.

SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE CHEZ LA FEMME OBÈSE
À Première Consultation
‡ Explication à la patiente des objectifs
‡ Recherche d'une hypertension artérielle et de son retentissement, glycémie à jeun et post prandiale
‡ Conseils diététiques et exercice adaptés
À Une fois par mois
‡ Surveillance tensionnelle
‡ Surveillance de la prise pondérale
‡ Contrôle des glycémies à jeun et post prandiales (dépistage du diabète gestationnel par test glucose à la 24 ^e semaine)
À Surveillance de la croissance fœtale
‡ 22-24 SA : Biométrie et échographie fœtales
‡ 24-28 SA : Dopplers utérins
À Après 28 SA : Surveillance tous les 15 jours si nécessaire
‡ Bien être fœtal : enregistrement du rythme cardiaque fœtal, échographies, dopplers
‡ Complications maternelles : cycles glycémiques, marqueurs biologiques de toxémie
‡ Consultation avec l'anesthésiste après 34 SA
‡ Déterminer les modalités de l'accouchement (voie haute ou basse en fonction de la parité, de l'état du col, de l'examen du bassin et de la taille estimée du fœtus)
‡ Envisager un éventuel déclenchement (selon les données de la croissance fœtale et d'éventuels signes de souffrance fœtale).

C-Peptide/glucose mesuré dans le sang du cordon [30]. L'exposition à un environnement diabétique in utero est associé à un risque accru d'intolérance au glucose et de déficit de l'insulinosécrétion à l'âge adulte. Ces anomalies pré-diabétiques sont indépendantes de la prédisposition génétique [32]. L'obésité des jeunes adultes est prédictive de façon indépendante par l'obésité maternelle (OR = 3,6 ; 95 % IC = 2,1 — 5,9) mais aussi par l'obésité paternelle (OR = 2,9 ; 95 % IC = 1,7 — 4,9) [33]. La croissance post natale (avant l'âge de deux ans) détermine en partie le poids et la masse grasse ultérieurs [34].

Ainsi, l'environnement nutritionnel in utero et durant les toutes premières années de vie contribuent à déterminer le poids futur, probablement par la modulation de l'expression des gènes/facteurs épigéniques [31, 35, 36].

RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

Prise en charge préconceptionnelle de la femme obèse (Tableau I)

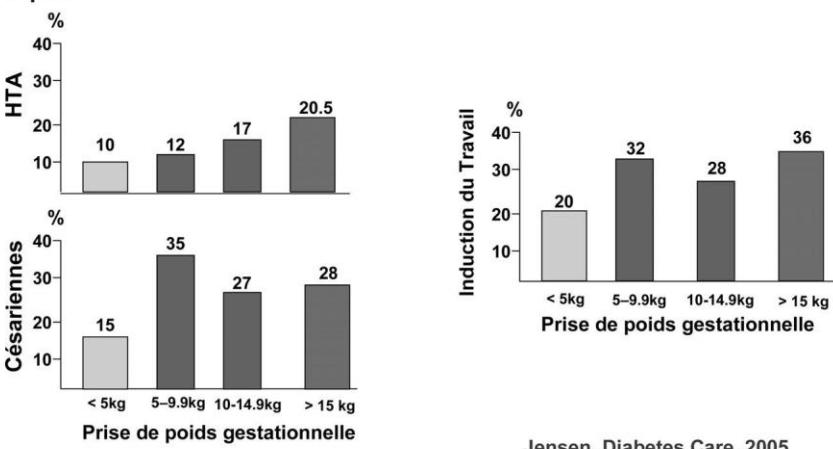
Aujourd'hui encore, les femmes en âge de procréer et en surcharge pondérale sont rarement informées des risques de la grossesse, de la nécessité de mesures adaptées préconceptionnelles et des impératifs de surveillance rigoureuse tout au long de son déroulement. Pourtant, les risques de la mère, représentés par le diabète, l'hypertension, la décompensation respiratoire, exigent cette information. Le devenir d'un enfant plus exposé à la mort fœtale utérine, aux malformations, à la macrosomie et à la dystocie de l'épaule oblige plus encore les équipes médicales à avoir une prise en charge préconceptionnelle rigoureuse.

L'évaluation des déterminants de l'obésité, de ses conséquences, le bilan métabolique à la recherche d'un trouble de la tolérance au glucose, la prise en compte du niveau de la tension artérielle précèdent la mise en place d'une diététique adaptée et accessible, associée à un programme d'activité physique réaliste et à une supplémentation en acide folique. La notion d'une infertilité par dysovulation justifie d'obtenir une perte de poids avant d'engager les stimulations de l'ovulation. En effet, la réduction pondérale améliore la qualité de l'ovulation spontanée ou induite et représente la thérapeutique inductrice la plus efficace. Les déséquilibres nutritionnels évidents et les troubles du comportement alimentaire doivent être pris en charge avec l'accompagnement psychologique nécessaire [37] (Tableau I).

Prise de poids pendant la grossesse (Tableau II)

Il n'est jamais recommandé de perdre du poids pendant la grossesse, quel que soit le degré d'obésité. L'Institute of Medicine américain a fixé en 1990 des recommandations fondées sur l'analyse de la mortalité fœtale, de la prématurité et du poids de naissance [38] (Tableau III). Les objectifs de gain pondéral fixés au cours de la grossesse sont de sept kilos en cas d'obésité, de sept à onze kilos en cas de surpoids,

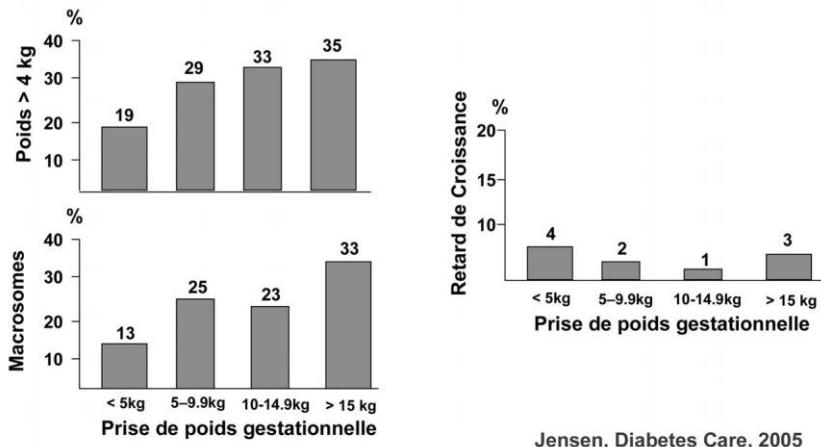
Impact de la prise pondérale au cours de la grossesse sur le devenir maternel Obèses sans anomalie de la tolérance au glucose



Jensen, Diabetes Care, 2005

Fig. 1.

Impact de la prise pondérale au cours de la grossesse sur le devenir fœtal Obèses sans anomalie de la tolérance au glucose



Jensen, Diabetes Care, 2005

Fig. 2.

de onze à seize kilos lorsque le poids est normal et de douze à dix huit kilos en présence d'une insuffisance pondérale. Rapportée au 2^e et 3^e trimestre de la grossesse, la prise de poids des femmes obèses doit se situer aux alentours de un kilo trois cents grammes par mois.

Selon ces recommandations, une prise pondérale inférieure à sept kilos n'apparaît pas souhaitable.

En effet, compte tenu du poids de l'unité fœto-placentaire et de l'hypertrophie mammaire en fin de grossesse, une prise de poids inférieure sept kilos traduit de fait un amaigrissement maternel peu bénéfique pour le développement fœtal. Bien que le risque de retard de croissance in utero soit plus faible chez les enfants de mère obète, il paraissait augmenté pour les prises de poids inférieures à sept kilos [39]. De plus, le risque d'anomalies de fermeture du tube neural augmente lorsque la prise pondérale est inférieure à cinq kilos. En fait, ces recommandations sont aujourd'hui discutées. Une étude récente ajuste ces recommandations en prônant une prise pondérale de cinq à dix kilos (plutôt que sept à onze kilos) [40]. Il apparaît même, dans cette étude, que la prise de poids gestationnel des femmes obèses et normo-tolérantes au glucose est un facteur indépendant de risque de macrosomie, d'hyper-tension gravidique et d'induction du travail et de césarienne (Figure 1). Ainsi, le risque de macrosomie passe de 13 à 25 % lorsque la prise de poids maternelle passe de moins de cinq kgs à cinq-dix kgs (Figure 2). De façon comparable, le risque relatif d'hypertension gravidique, de césarienne et d'induction du travail est multiplié par plus de deux chez les femmes avec prise pondérale de cinq à dix kilos par rapport à celles dont le poids est inférieur à cinq kilos. Cependant, dans la même étude, même si elle n'est pas significative, il existe une tendance à l'augmentation des retards de croissance en cas de prise de poids inférieure à cinq kilos pendant la grossesse [40].

À l'opposé, une prise de poids maternelle supérieure à treize kilos augmente le risque de macrosomie chez les femmes obèses alors que ce seuil doit dépasser dix-sept kilos pour observer ce risque chez les femmes de poids normal [39].

Recommandations diététiques

Chez une femme en surpoids ou obète, les apports caloriques quotidiens ne doivent généralement pas être inférieurs à 1 500 kcalories par jour. Un supplément d'environ 100 kcalories par jour par rapport à une ration alimentaire permettant une stabilité pondérale avant la grossesse est généralement suffisante, parfois portée à un supplément de 200 kcalories/jour en fin de grossesse. Il est préférable d'exclure les glucides rapides en maintenant les fruits avec une répartition fractionnée des prises alimentaires en trois repas principaux et une à deux collations. Les glucides lents, sous forme de féculents, légumes secs et pain, doivent être maintenus en quantités raisonnables. Les protéines sont apportées par la viande, le poisson, les fromages et laitages (source de calcium) agrémentés de petites quantités de beurre cru ou d'huile.

Une supplémentation vitaminique, avec apport de folates, peut être associée à ces mesures diététiques, en particulier pour les patientes ayant des troubles du compor-

tement alimentaire, un contrôle calorique excessif ou une sélectivité des apports. La prise complémentaire de fer n'est généralement pas nécessaire, l'incidence de l'anémie ferriprive étant plus faible au cours de la grossesse chez la femme obèse.

L'impact sur la grossesse de la chirurgie gastro-intestinale anti-obésité est mal cernée. Pourtant, le développement considérable de la gastroplastie par anneau ajustable et des réductions gastriques verticales avec by-pass pose le problème de la prise en charge adaptée de ces patientes au cours de la grossesse. Le nombre de femmes en âge de procréer ainsi opérées va s'accroître. L'amélioration de leur fertilité et de leur activité sexuelle après perte de poids va conduire à gérer plus fréquemment encore les problèmes spécifiques posés par ces situations au cours de la grossesse. A ce jour, la littérature ne rapporte que de petites séries, montrant une réduction du risque de diabète gestationnel, d'hypertension, de macrosomie et de césariennes par comparaison aux témoins obèses [4, 10, 37-42]. Cependant, certaines complications graves, liées au by-pass, ont été rapportées : déficit en vitamine B12, anémie ferriprive, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, avec baisse de albumine plasmatique. Ces déséquilibres, non corrigés, peuvent être responsables de la mort fœtale. Il importe donc de mettre en place une surveillance clinique, biologique et échographique plus étroite encore avant et pendant la grossesse chez ces femmes [4, 12, 41-44].

Les observations sur l'influence des modifications qualitatives des acides gras polyinsaturés ingérés lors de la grossesse et de l'allaitement sur le déterminisme ultérieur du poids de l'enfant doivent être confirmés avant de prôner un meilleur équilibre de la répartition entre oméga 3 et oméga 6.

Activité physique

L'exercice physique peut être recommandé, à la condition qu'il soit raisonnable et adapté à la grossesse [47]. En pratique, sa réalisation pose souvent des problèmes chez les femmes obèses et plus encore en deuxième partie de grossesse nécessitant souvent, chez la femme en surpoids, une réadaptation encadrée et un accompagnement. Il peut être proposé à certaines patientes motivées. Il réduit le risque de diabète gestationnel et favorise le contrôle glycémique. Le risque plus élevé de contractions utérines dépend du type d'exercice pratiqué. À intensité comparable, le vélo ou la marche entraînent des contractions quatre à cinq fois plus fréquentes que le rameur ou l'ergomètre des membres supérieurs. Il convient donc de privilégier des activités mobilisant les bras et ne produisant pas de traumatisme mécanique au niveau du tronc. La natation ou l'aquagym devraient être conseillées chez ces femmes dès le début de la grossesse.

Surveillance et mesures thérapeutiques pendant la grossesse

Le poids, la tension artérielle, l'état veineux des membres inférieurs avec recherche de stase doivent être évalués au moins mensuellement. Le dosage de la glycémie à

jeun et post prandiale tous les mois avec dépistage du diabète gestationnel par épreuve d'hyperglycémie provoquée orale à partir de la 24^e semaine permettent de prendre en charge précocément les anomalies de la tolérance au glucose. L'évaluation de la croissance fœtale par échographie doit être particulièrement attentive d'autant que la précision de cet examen dans le dépistage des anomalies fœtales est gêné par l'obésité [12, 21].

Le dépistage du diabète gestationnel doit être précoce et mensuellement répété tout au long de la grossesse. Dans cette situation, il n'est pas raisonnable de réaliser à une telle fréquence l'épreuve d'hyperglycémie provoquée orale. Il convient donc de contrôler attentivement le niveau de la glycémie à jeun et post prandial et, en cas de normalité au cours des cinq premiers mois, de réaliser le test de charge orale de glucose à la 24^e semaine. A l'inverse, la constatation d'une glycémie capillaire supérieure à 0,95 g/l (5,3 mmol/l) à jeun et à 1,20 g/l (6,7 mmol/l) une heure après un repas doit conduire au test de dépistage et à un contrôle glycémique régulier. Bien que la mise en place et le respect d'une diététique adaptée soient en premier lieu indispensables, une insulinothérapie est plus souvent nécessaire dans le diabète gestationnel de l'obèse que chez la femme de poids normal [22, 23]. Ce traitement permet une réduction significative de la morbidité maternelle et fœtale (Figure 1). Bien accompagnée, l'insulinothérapie ne renforce pas la prise de poids maternelle et réduit le risque de complication chez les femmes obèses. La décision de mise sous insuline ne doit pas trop tarder, d'autant que les femmes obèses atteignant les objectifs glycémiques avec la seule diététique ont néanmoins une morbidité deux à trois fois plus élevée au cours de la grossesse par comparaison aux femmes de poids normal dont le diabète gestationnel est ainsi équilibré [22].

Les femmes avec diabète gestationnel ont un plus haut risque de développer un diabète de type deux ultérieur [4] : le diabète gestationnel est diagnostiqué dans 1 à 3 % des grossesses et chez 17 % des femmes obèses [4].

La surveillance attentive de la biométrie fœtale est d'autant plus nécessaire que l'obésité maternelle réduit la sensibilité de l'échographie à déterminer les malformations fœtales [21].

Suivi en post partum et à plus long terme

Le risque infectieux et thrombo-embolique a été souligné et justifie une attention particulière avec mise en place des mesures préventives. La grossesse majore, chez certaines femmes, l'excès pondéral. Il existe une relation entre le nombre d'enfants et la prévalence de l'obésité ou l'indice de masse corporelle. Au niveau individuel, la prise de poids résiduelle est très variable et fonction de l'importance de l'excès pondéral antérieur à la grossesse, des conditionnements nutritionnels, de l'existence ou non de troubles du comportement alimentaire et de l'aptitude à mettre en place et à maintenir un exercice physique régulier [48, 49]. La majoration de l'obésité fait courir un risque ultérieur élevé de diabète de type 2 qui est amplifié par la survenu

d'un diabète gestationnel au cours de la grossesse [50]. Dans ces situations, une épreuve d'hyperglycémie provoquée orale doit être contrôlée deux mois après l'accouchement ou à la fin de l'allaitement. Par la suite, en fonction des résultats, une surveillance glycémique d'une à deux fois par an est conseillée, l'incidence annuelle du diabète de type 2 en cas de diabète gestationnel étant de 5 %.

L'obésité infantile et de l'adulte jeune est fréquente chez l'enfant né de mère obèse avec une plus forte prévalence encore lorsqu'il existe un diabète gestationnel et une macrosomie. Un poids de naissance élevé prédispose en effet à l'obésité et à l'insulinorésistance dès l'enfance. Un index de masse corporelle plus élevé à l'âge de sept ans est observé chez les enfants qui ont pris le plus de poids dans les quatre premiers mois de leur vie. Le « bain » nutritionnel in utéro et les conditions alimentaires des premières années du développement de l'enfant modulent l'expression de gènes pouvant déterminer, entre autres, le poids ultérieur (influence épigénétique) [31-36].

CONCLUSION

La prise en charge préconceptionnelle et au cours de la grossesse des femmes obèses est encore trop négligée malgré des données précises concernant la morbidité maternelle et les conséquences sur le développement de l'enfant [51]. Il s'agit d'un difficile problème dont la gestion n'est pas aisée en pratique. Cependant, la motivation particulière d'une femme désireuse d'une grossesse donne l'opportunité d'une action efficace à la condition de l'informer sur l'impact favorable de la réduction pondérale préconceptionnelle et de mettre en place un accompagnement médical, diététique et psychologique adapté. Cinq points essentiels doivent être retenus : — la grossesse chez la femme obète est à risque maternel et fœtal ; — une perte de poids est souhaitable avant et après mais pas pendant la grossesse car l'innocuité de l'amaigrissement sur le fœtus laisse des doutes ; — la surveillance attentive multi-disciplinaire de la grossesse est indispensable ; — les conseils diététiques et la pratique de l'exercice dans les mois suivant l'accouchement visent à prévenir l'émergence ou l'aggravation ultérieure d'une obésité ; — il existe chez l'enfant un risque d'obésité à long terme qui justifie une vigilance et des conseils voire un accompagnement à visée préventive.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Galtier Dereure F., Boegner Lemoine C., Bringer J. — Obesity and pregnancy : complications and cost. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71 (suppl5), 1243-1248S.
- [2] Galtier F., Farret A., Bringer J. — Grossesse et obésité. In Médecine de l'Obésité. Eds. A. Basdevant, B. Guy-Grand, *Medecine Sciences Fammarion Paris*, 2005, 347-350.

- [3] Brown J. *et al.* — Maternal waist-to-hip ratio as a predictor of new-born size : results of the Diana Project. *Epidemiology*, 1996, 7, 62-66.
- [4] Dietl J. — Maternal obesity and complications during pregnancy. *J. Perinat. Med.*, 2005, 33, 100-105.
- [5] Lombardi D.G., Barton J.R., O'Brien J., Istwan N.K., Sibai B.M. — Does an obese prepregnancy body mass index influence outcome in pregnancies complicated by mild gestational hypertension remote from term ? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, 192, 1472-1474.
- [6] Rode L., Nilas L., Wojdemann K., Tabor A. — Obesity-related complications in danish single cephalic term pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, 2005, 105, 537-542.
- [7] Ricart W., Lopez J. *et al.* — Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational. *Hyperglycemia. Diabetologia*, 2005, 48, 1736-1742.
- [8] Roush S.F., Bell L. — Obstructive sleep apnea in pregnancy. *J. Am. Board Fam. Pract.*, 2004, 17, 292-294.
- [9] Pien G.W., Fife D., Pack A.I., Nkwuo J.E., Schwab R.J. — Changes in symptoms of sleep disordered breathing during pregnancy. *Sleep*, 2005, 28, 1299-305.
- [10] Yinon D., Lowenstein L., Suraya S. *et al.* — Pre-eclampsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction. *Eur. Respir. J.*, 2006, 27, 328-33.
- [11] Lacourrière Y., Bloebaum L., Duncan J.D., Varner M.W. — Population-based trends and correlates of maternal overweight and obesity, Utah 1991-2001. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, 192, 832-839.
- [12] Hall L.F., Neubert A.G. — Obesity and pregnancy. *Obstet. and Gynecol. Survey*, 2005, 60, 253-260.
- [13] Saravanakumar K., Rao S.G., Cooper G.M. — Obesity and obstetric anaesthesia. *Anaesthesia*, 2006, 61, 36-48.
- [14] Waller D. *et al.* — Are obese women at higher risk for producing malformed offspring. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 170 (2), 541-548.
- [15] Shaw G. *et al.* — Lowered weight gain during pregnancy and risk of neural tube defects among offspring. *Int. J. Epidemiol.*, 2001, 30(1), 60-65.
- [16] Werler M.M., Loulk C., Shapiro S., Mitchell A.A. — Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*, 1996, 275, 1089.
- [17] Martinez-Frias M.L., Frias J.P., Bermejot E., Rodriguez-Pinilla E., Prieto L., Frias J.L. — Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabet. Med.*, 2005, 22, 775-781.
- [18] Bianco A. *et al.* — Pregnancy outcome and weight gain recommandations for the morbidly obese women. *Obstet. Gynecol.*, 1998, 91, 97-102.
- [19] Anderson J.L., Waller D.K., Canfield M.A., Shaw G.M., Watkins M.L., Werler M.W. — Maternal obesity, gestational diabetes and central nervous system birth defects. *Epidemiology*, 2005, 16, 87-92.
- [20] Ray J.G., Wyatt P.R., Vermeulen M.J., Meier C., Cole D.E.C. — Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid flour fortification. *Obstet. Gynecol.*, 2005, 105, 261-5.
- [21] Hendor I., Blackwell S.C., Bujold E. *et al.* — The impact of maternal obesity on midtrimester sonographic visualization of fetal cardiac and craniospinal structures. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004, 28, 1607-11.
- [22] Langer O., Yogev Y., Xenakis E.M., Brustman L. — Overweight and obese in gestational diabetes : the impact on pregnancy outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, 192, 1768-1776.

- [23] Langer O., Yogeve Y., Most O., Xenakis E.M. — Gestational diabetes : the consequences of not treating. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, 192, 989-997.
- [24] Okun N. et al. — Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia. *J. Matern. Fetal. Med.*, 1997, 6, 285-290.
- [25] Zhang S., Folsom A.R., Flack J.M., Liu K. — Body fat distribution before pregnancy and gestational diabetes : findings from coronary artery risk development in young adults (CAR-DIA) study. *B.M.J.*, 1995, 311, 1139-1140.
- [26] Cnattingius S. et al. — Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 147-152.
- [27] Kristensen J., Vestergaard M., Wisborg K., Kesmodel U., Secher N.J. — Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG*, 2005, 112, 403-408.
- [28] Whitaker R. et al. — Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 869-873.
- [29] Pettitt D.J., Knowler W.C. — Long term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care*, 1998, 21(suppl 2), B138-141.
- [30] Silverman B.L., Rizzo T.A., Cho N.H., Metzger B.E. — Long-term effects of the intrauterine environment. *Diabetes Care*, 1998, 21(suppl 2), B142-149.
- [31] Waterland R.A., Jirtle R.L. — Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition*, 2004, 20, 63-68.
- [32] Sobingwi E., Boudou P., Mauvais Jarvis F., Leblanc H., Velho G., Vexiau P. et al. — Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet*, 2003, 361, 1861-1865.
- [33] Whitaker R.C., Wright J.A., Pépé M.S., Seidel K.D., Dietz W.H. — Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 869-73.
- [34] Ong K.K.L., Ahmed M.L., Emmett P.M., Preece M.A., Dunger D.B. — Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood : prospective cohort study. *BMJ*, 2000, 320, 967-71.
- [35] Boney C.M., Verma A., Tucker R., Vohr B.R. — Metabolic syndrome in childhood : association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 2005, 115, e290-6.
- [36] Kral J.G., Biron S., Simard S. et al. — Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 Years. *Pediatrics*, 2006, 118, e1644-9.
- [37] Nelson S.M., Fleming R.F. — The preconceptual contraception paradigm : obesity and infertility. *Hum. Reprod.*, 2006, [Epub ahead of print].
- [38] Institute of medicine — Subcommittee on nutritional status and weight gain during pregnancy : nutrition during pregnancy, Washington DC. *National Academy Press*, 1990.
- [39] Cogswell M. et al. — Gestational weight gain among average-weight and overweight women, what is excessive ? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 172, 705-712.
- [40] Jensen D.M., Pvesen P. et al. — Gestational weight gain and pregnancy outcomes in 481 obese glucose-tolerant women. *Diabetes Care*, 2005, 28, 2118-2122.
- [41] Martin L.F., Finigan K.M., Nolan T.E. — Pregnancy after adjustable gastric banding. *Obstet. Gynecol.*, 2000, 95, 927-930.
- [42] Richards D.S., Miller D.K., Goodman G.N. — Pregnancy after gastric bypass for morbid obesity. *J. Reprod. Med.*, 1987, 32, 172-176.

- [43] Grange D.K., Finaly J.L. — Nutritional vitamin B12 deficiency in a breastfed infant following maternal gastric bypass. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1994, 11, 311-318.
- [44] Weissman A., Hagay Z., Schachter M. — Severe maternal and fetal electrolyte imbalance in pregnancy after gastric surgery for morbid obesity ; a case report. *J. Reprod. Med.*, 1995, 40, 813-816.
- [45] Dixon J.B., Dixon M.E., O'Bribein P.E. — Birth outcomes in obese women after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obstet. Gynecol.*, 2005, 106, 965-72.
- [46] Skull A.J., Slater G.H., Duncombe J.E., Fielding G.A. — Laparoscopic adjustable banding in pregnancy : safety, patient tolerance and effect on obesity-related pregnancy outcomes. *Obes. Surg.*, 2004, 14, 230-5.
- [47] Jovanovic-Peterson L., Peterson C. — Is exercise safe or useful for gestational diabetic women ? *Diabetes*, 1991, 40 (suppl 2), 179-81.
- [48] Linne Y., Dye L., Barkeling B., Rossner S. — Weight development over time in parous women-the SPAWN study-15 years follow-up. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003, 27, 1516-22.
- [49] O'Toole M.L., Sawicki M.A., Artal R. — Structured diet and physical activity prevent postpartum weight retention. *Journal of Women's Health*, 2003, 12, 991-8.
- [50] Villamor E., Cnattingius S. — Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes : a population-based study. *Lancet*, 2006, 368, 1164-8.
- [51] Galtier F., Raingeard I., Renard E., Boulot P., Bringer J. — Optimizing the outcome of pregnancy in obese women : from pregestational to long-term management. *Diabetes Metab*, 2008, 34, 19-24.

DISCUSSION

M. Charles-Joël MENKÈS

Quelles étaient les indications de la césarienne chez ces femmes obèses : césarienne de principe ou problème de dystocie ?

Il n'y a pas de césarienne de principe à réaliser chez les femmes obèses. L'augmentation du taux de césarienne reflète les complications, les dysproportions fœto-pelviennes et les échecs de déclenchement.

M. Pierre DELAVEAU

A-t-on noté les caractéristiques alimentaires chez les enfants devenant obèses et suivis dans votre service et ailleurs ?

Nous n'avons pas effectué ce suivi dans notre service. Les enfants devenant obèses sont généralement caractérisés par un rebond d'adiposité précoce, mais on ne repère pas toujours des caractéristiques alimentaires spécifiques.

M. Bernard SALLE

Y a-t-il plus de malformations neurologiques chez les nouveau-nés de mère obèse ? Existe-t-il une carence en acide folique et donne-t-on de l'acide folique au cours de la préparation préconceptionnelle ?

Il y a en effet plus de malformations neurologiques chez les nouveau-nés de mères obèses. Il n'a pas été retrouvé jusqu'à présent de carence en folates pouvant l'expliquer, mais il est d'usage de supplémenter les patientes obèses en acide folique en période préconceptionnelle et pendant la grossesse, compte tenu du risque accru.

Conclusion

Obésité : agir avant la grossesse ? Est il raisonnable d'être enceinte et obèse ?

Claude JAFFIOL *

Cette question se pose avec d'autant plus d'acuité qu'aujourd'hui un tiers de la population française est en surpoids et que de nombreuses études confirment la fréquence plus élevée des complications au cours des grossesses développées chez les femmes obèses.

L'obésité est devenue la première cause de morbidité obstétricale affectant la mère mais aussi le fœtus.

On relève six à huit fois plus d'hypertensions gravidiques, sept à vingt fois plus de diabète gestationnel, trois fois plus de morts in utero, quatre fois plus de fausses couches et un tiers de césariennes supplémentaires. L'obésité maternelle augmente très significativement le risque de macrosomie, de malformations cardiaques ou neurologiques, entre autres les anomalies de fermeture du tube neural. Les enfants nés de mères en excès pondéral nécessitent plus souvent un séjour dans un service de réanimation néonatale. A plus long terme, ils sont exposés à devenir obèses ou diabétiques.

De nombreux faits démontrent l'impact de l'obésité sur ces complications. C'est ainsi que les enfants de femmes ayant perdu du poids après chirurgie bariatrique deviennent moins souvent obèses ou diabétiques que ceux nés de mères ayant conservé leur surcharge pondérale pendant leur grossesse.

L'obésité réduit la fertilité.

Les anomalies de l'ovulation sont trois fois plus fréquentes chez les femmes obèses, les traitements de stimulation ovarienne sont moins efficaces et nécessitent des posologies plus importantes. L'excès de graisse abdominale viscérale paraît jouer un rôle pathogène essentiel dans le dérèglement des mécanismes hormonaux de l'ovulation.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

Cette situation appelle une politique de prévention urgente. Il est évident que les conseils habituellement donnés aux femmes enceintes ou désirant une grossesse ne sont pas suffisants.

Les intéressées sont rarement conscientes des risques induits par leur excès de poids.

Aussi, l'Académie nationale de médecine fait les propositions suivantes :

- Il est essentiel d'engager une réduction pondérale avant toute grossesse ou avant de commencer un traitement de stimulation ovarienne chez une femme obèse.
- La surveillance de la grossesse doit être très attentive chez les femmes obèses comportant, entre autres, la recherche périodique d'un diabète gestationnel, de complications cardio vasculaires et rénales. La croissance foetale sera très régulièrement précisée par des contrôles échographiques effectués par un personnel spécialisé.
- Une large campagne d'information doit être engagée auprès des médecins généralistes, des agents paramédicaux, des élèves sage femmes, des centres de planning familial pour engager une lutte efficace contre l'obésité féminine.
- Des consultations spécialisées associant endocrinologues, nutritionnistes et obstétriciens devraient être ouvertes dans les centres de santé.

Séance commune Académie d'Agriculture de France, Académie nationale de médecine

Laits et produits laitiers

Présidents Professeur Jacques RISSE et Professeur Marc GENTILINI

Modérateur : Professeur Bernard Salle

Introduction

Jacques RISSE *

Fourniture et consommation des produits laitiers

Quatre vingtquinze pour cent des français consomment des produits laitiers et ils en consomment notablement. Avec 406 kg/pers/an, ils se situent au troisième rang européen derrière la Suède et la Finlande. Les produits consommés varient d'un sexe et d'un âge à l'autre. Peu attirés par les laits liquides, nos compatriotes manifestent en revanche, en ce qui concerne les hommes, un goût certain pour les fromages et, en ce qui concerne les femmes, une sympathie évidente pour les ultra frais et les produits diététiques.

Les professionnels de la filière ont, au cours des dernières années, considérablement enrichi leur palette de produits pour mieux répondre aux besoins des consommateurs. Ils se sont tout autant préoccupés de satisfaire les attentes sociétales que d'adapter les caractéristiques nutritionnelles et les qualités organoleptiques des produits à la demande.

La production, dans les limites génétiques des espèces, tient compte de la demande des consommateurs et des industriels : elle peut agir sur la composition du lait, sur sa teneur en matières grasses, en protéines, en vitamines (A notamment), elle peut influer sur ses qualités organoleptiques (couleur, flaveur...). Bien entendu, elle veille avec le plus grand soin à la qualité sanitaire des laits produits.

L'industrie de son côté dispose de technologies qui lui permettent de répondre à des attentes plus spécifiques concernant la composition des produits, leur teneur en

* Président de l'Académie d'Agriculture de France 18 rue de Bellechasse, 75007 Paris.

certains composants (enrichissement ou au contraire appauvrissement voir suppression : matières grasses, acides gras, vitamines, lactose...), leur texture, leur durée de conservation, leur saveur.

Les professionnels de la filière lait sont prêts à répondre, dans la mesure de leurs moyens, aux demandes qui peuvent être formulées non seulement par les consommateurs mais aussi et surtout à celles que pourrait exprimer le corps médical. Ils ont créé une large gamme de produits, ils sont prêts à la moduler en fonction des attentes des uns et des autres. En bref, ils sont prêts à s'adapter.

La maîtrise de la composition et de la qualité du lait à la ferme

Mots-clés : Lait/composition chimique. Produits laitiers

Control of milk composition and quality on the farm

Key-words (Index medicus) : Milk/chemistry. Dairy products

Daniel SAUVANT * et Philippe SCHMIDELY *

RÉSUMÉ

Le lait et ses produits dérivés jouissent d'une réputation de qualité auprès des consommateurs. La matière première de base, le lait récolté à la ferme, présente une composition et une qualité qui sont susceptibles de varier largement en fonction des modalités d'élevage, des progrès de la génétique, de l'alimentation des animaux et de divers facteurs environnants. Au-delà de ses teneurs en constituants majeurs, matières grasses et protéiques en particulier, la composition fine du lait et de ses produits, et leur qualité organoleptique, sont de mieux en mieux connues ainsi que les principaux facteurs susceptibles de les modifier. La filière laitière est ainsi de plus en plus capable de fournir un produit de base conforme aux préoccupations de goût, de sécurité et de santé de nos sociétés modernes.

SUMMARY

Milk and milk products have a reputation for quality among consumers. Yet the raw material — milk collected on the farm — varies widely in its composition and quality, depending on the farming conditions, animal genetics, feed, and environmental determinants. The micronutrient content of milk and milk products, their organoleptic qualities, and the factors that influence these characteristics are now better known. Thus, the dairy industry is better able to develop foods meeting modern demands for taste, safety and health-promoting qualities.

* UFR, Nutrition animale, qualité des produits et bien être. Département Sciences de la vie et santé. AgroParisTech, 16, rue Claude Bernard 75231 Paris Cedex 05

Tirés à part : Professeur Daniel Sauvant, même adresse

Article reçu et accepté le 5 novembre 2007

INTRODUCTION

Le lait est un aliment qui possède traditionnellement une indéniable image de pureté et de bonne qualité nutritionnelle. Les produits laitiers sont de plus en plus diversifiés, ils sont regroupés en sept familles principales (laits, fromages, crèmes, beurres, laits fermentés, desserts lactés et glaces). En France, les catégories les plus consommées sont les fromages et les laits fermentés. La composition et la qualité des produits laitiers varient en fonction des technologies de transformation mais également en relation avec différents facteurs de production qui agissent au niveau des élevages. Ce dernier aspect est l'objet de cette communication.

Les caractéristiques générales des produits laitiers (rappels)

De nos jours, compte tenu de la préoccupation croissante des consommateurs vis-à-vis de la qualité de leur alimentation, la composition des produits laitiers est l'objet d'une attention particulière. On distingue en général deux points de vue dans la composition du lait et de ses produits, d'une part, la **composition globale**, c'est-à-dire essentiellement la répartition entre protéines, lipides, glucides, d'autre part, la **composition fine**, en particulier la présence de **peptides** potentiellement intéressants, les profils en **acides aminés** des protéines, en **acides gras** des lipides et la teneur en certains **éléments minéraux** et certaines **vitamines**. Outre la composition chimique, il existe d'autres composantes importantes de la qualité du lait contrôlables au niveau de la ferme, il s'agit en particulier de sa **qualité microbiologique** (voir plus loin).

En terme de composition globale, il convient de rappeler que le principal atout du lait est, un **bon équilibre protéines/lipides/glucides**, pour information le tableau 1 présente les principales caractéristiques des laits des ruminants laitiers d'Europe. En comparaison de ces valeurs, le lait humain présente des teneurs plus élevées en lactose (65-70 g/kg), assez comparables en lipides (35-45 g/kg) et sensiblement inférieures en protéines (10-15 g/kg). L'équilibre entre les constituants du lait est largement modifié au niveau des produits laitiers transformés qui sont, par exemple, riches en protéines et lipides et dépourvus de lactose (fromages, yaourts...), ou bien, essentiellement riches en matières grasses (beurres et crèmes). Au niveau de la composition fine, il convient de souligner que la protéine de lait est d'une grande valeur nutritionnelle grâce à sa concentration élevée en **acides aminés indispensables** (lysine, méthionine...), que le lait possède une teneur importante en **calcium** et des teneurs intéressantes en certaines **vitamines** (A, E...) et autres substances antioxydantes. Par contre, la composition en acides gras (AG) de la matière grasse laitière de base présente l'inconvénient d'être riche en **acides gras saturés** (environ 70 % des AG par rapport aux 25 % généralement recommandés, Tableau 2) et pauvre en AG poly-insaturés (environ 5 % des AG par rapport aux 15 % généralement recommandés). En outre, ils présentent un rapport des AG/AG situé entre 2 et 3, donc faible par rapport aux recommandations. Enfin, par rapport à la plupart des autres matières

Tableau 1. — Composition moyenne, en g/kg, des laits des femelles ruminants exploitées en Europe

Constituant	Vache	Brebis	Chèvre	Bufflesse
Matières grasses	35-45	65-75	33-37	65-75
Protéines	31-33	45-55	28-32	38-42
Lactose	45-50	45-50	40-45	45-50
Matières minérales	7	9	7	8

Tableau 2. — Composition moyenne en acides gras des lait (en % des AG totaux)

	Vache	Brebis	Chèvre
AG saturés totaux	71.1	66.8	72.2
SC4 : 0-C10 : 0	9.5	15.0	15.0
SC12 : 0-C18 : 0	55.9	48.7	54.4
AG mono insaturés cis	23.0	23.8	21.4
trans-18 : 1 total	2.2	3.1	2.4
9c11t-CLA	0.7	1.5	0.6
18 : 2n-6	2.2	3.0	2.6
18 : 3n-3	0.5	1.5	0.5
EPA+DPA+DHA	0.1	0.1	0.1

Données vaches Glasser *et al.*, 2007.

Données brebis : base de données AFSSA.

Données chèvres : base de données AFSSA

Tableau 3. — Effet de l'apport de graines de colza ou de lin non protégées sur la variation du profil en acides gras (% des AG totaux) du lait chez la vache laitière.

Graines	Colza	Lin
Apport moyen de graines, g/j	680 fi 450	630 fi 197
Variation du profil (Graines-Ration témoin)		
AG saturés totaux	-6.5	-8.5
SC12 : 0-C18 : 0	-5.3	-5.9
AG mono insaturés cis	+5.4	+6.0
trans-18 : 1 total	+0.1	+1.1
9c11t-CLA	+0.7	+0.3
18 : 2n-6	+0.1	+0.4
18 : 3n-3	+0.1	+0.5
EPA+DPA+DHA	+0.14	0.0

Source : Adapté de Glasser *et al.* 2007

grasses alimentaires, la matière grasse laitière est riche en AG à chaîne courte (AGC, 4 à 12 atomes de C, tableau 2) et moyenne (AGM, 14 à 16 atomes de C) qui sont réputés digestes et facilement oxydables dans l'organisme, sachant que les AGM sont cependant étudiés pour un éventuel effet athérogène.

L'évolution de la demande des consommateurs, relayée par les acteurs de la filière et la recherche, s'est traduite, au cours des dernières décennies, par une évolution des teneurs en matières grasses (ou taux butyreux ou TB) et protéines ou (taux protéique ou TP) du lait, les deux composantes les plus importantes de sa qualité. Cette évolution est principalement la résultante des actions de sélection et de l'alimentation.

Le rôle de la génétique

Les différentes **races laitières** n'ont pas le même potentiel de production ni la même composition de leur lait. Ceci est plus marqué chez les bovins que chez les chèvres et les brebis laitières. Ainsi, au sein des principales races de vaches laitières en France, les vaches de race Prim'holstein (environ 9 000 kg de lait par lactation de 305 jours) produisent plus de lait que les Montbéliardes (environ 6 500 kg de lait par lactation) et que les Normandes (environ 6 000 kg de lait par lactation). Par contre, le lait des vaches de race Normande est plus riche en matières grasses et en protéines (TB = 43.5 ; TP = 34.0 g/kg) que celui des races françaises que Prim'Holsteins (TB = 40.5 ; TP = 31.5 g/kg) et Montbéliardes (TB = 38.5 ; TP = 32.0 g/kg).

Au sein de chaque race laitière, le **niveau de production** a été largement amélioré par la pratique des éleveurs depuis le début de la domestication. Le progrès s'est accéléré au cours des dernières décennies grâce au contrôle laitier des animaux en ferme, à la sélection rationnelle et au progrès génétique induit. Ainsi, pour les principales races laitières, le gain génétique annuel est de l'ordre de 60 à 80 kg de lait par lactation. Cependant, dans les années récentes, les facteurs du milieu n'ont pas permis d'exprimer au mieux ce gain de potentiel. D'autre part, dans les années 70-80, les progrès du niveau de production avaient été associés à une certaine diminution des TP et TB du lait des vaches laitières. Heureusement, depuis le début des années 90, le développement de nouveaux **index de sélection**, prenant mieux en compte des critères de composition, a permis d'améliorer la richesse du lait, en protéines particulièrement. Ce dernier choix résulte du fait que la teneur en protéines du lait détermine étroitement son rendement fromager et la fermeté du gel formé lors de la coagulation [4].

Récemment des études ont démontré l'existence de relations entre des facteurs raciaux et l'aptitude à la coagulation du lait et sa composition ainsi que les qualités organoleptiques des fromages. Ces résultats peuvent contribuer à définir des labels de produits laitiers au sein de certains berceaux de races. En outre, un travail de recherche intense et systématique est actuellement conduit pour détecter des **variants génétiques des protéines** du lait (caséines, β -lactoglobulines...), ou même des

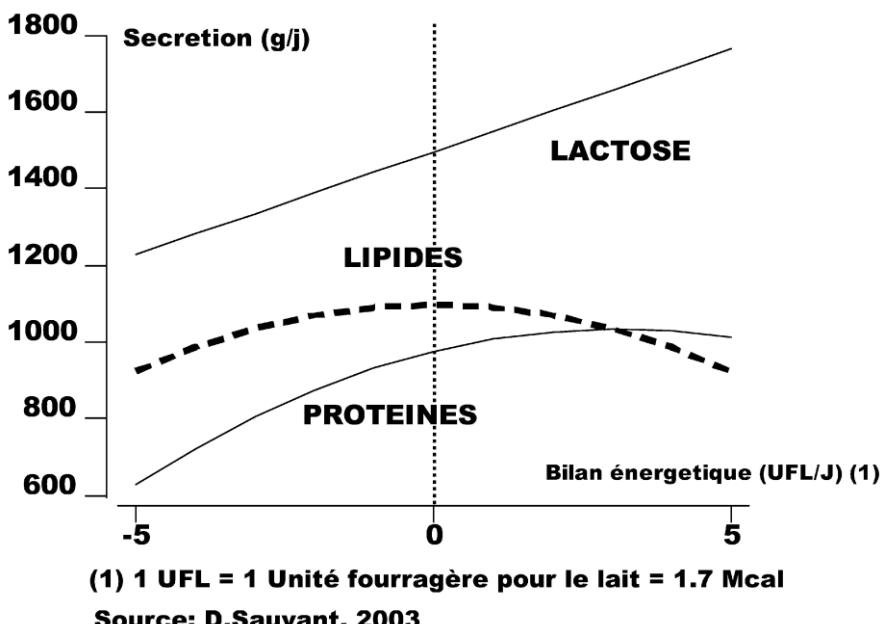


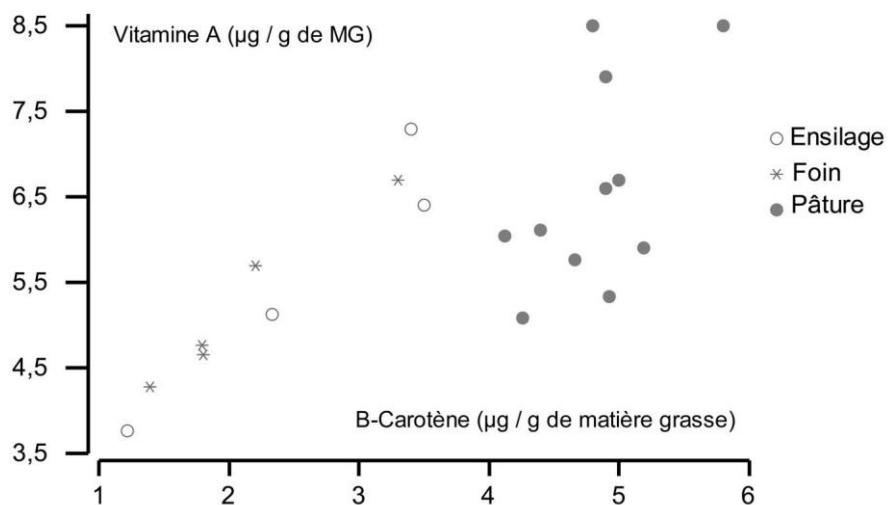
Fig. 1. — Secrétions mammaires en fonction du bilan énergétique

structures géniques, susceptibles d'expliquer des variations héritables du niveau de production laitière ainsi que de la composition et de la saveur du lait [9, 14]. Ces travaux déboucheront vraisemblablement sur de nouvelles possibilités de faire évoluer le lait dans un sens souhaité par les consommateurs et les transformateurs.

Le rôle de l'alimentation

Sur la composition globale

Les choix des aliments et des pratiques alimentaires des vaches permet également de modifier sensiblement la composition du lait produit. Ainsi on sait depuis long-temps que les variations du niveau **d'apport alimentaire d'énergie chez la vache**, par exemple sous forme d'aliments concentrés riches céréales, influencent le bilan énergétique qui se répercute, lui-même, sur la production de lait, et de ses constituants majeurs [17] (figure 1). En conséquence, les variations du bilan d'énergie sont positivement liées au TP et négativement au TB du lait. Un apport plutôt libéral d'énergie aux animaux permet donc de fournir un lait plus conforme à la demande actuelle en terme de rapport protéines/lipides. D'autre part, l'apport alimentaire spécifique de certaines **matières grasses** ou de certains acides gras, permet, selon le besoin, d'améliorer ou de réduire sensiblement le TB du lait.



Agabriel & coll., 2004; Lucas & coll., 2006;

Fig. 2. — Variations des teneurs en Vitamine A et en N-carotène des laits en fonction du type de fourrage.

Certains constituants du lait, à teneur modifiable par l'alimentation, sont relativement neutres vis-à-vis de la valeur nutritive ou technologique de ses produits mais intéressants sur d'autres points de vue. Ainsi, l'urée du lait n'a pas d'intérêt nutritionnel et présenterait peut-être un effet plutôt défavorable sur certains processus technologiques. Cependant la teneur en urée du lait, qui est quasiment égale à celle du sang, est fréquemment dosée comme indicateur de situations de carence ou d'excès d'apports alimentaires azotés aux animaux.

Sur la composition fine

Les chercheurs se focalisent de plus en plus sur des caractéristiques fines de la **composition en acides gras** du lait et font des découvertes intéressantes. En particulier, ils s'intéressent aux acides gras particuliers qui sont synthétisés par les microorganismes qui prolifèrent dans la panse des ruminants et qui sont ensuite digérés, absorbés dans l'intestin puis transférés dans le lait. Actuellement, il est montré que certains de ces AG présentent des effets potentiellement favorables pour la santé de l'homme, tels que les AG polyinsaturés de type « oméga 3 » et surtout le fameux « **acide ruménique**, ou CLA , ou acide linoléique conjugué cis-trans », peuvent avoir leurs proportions sensiblement accrues dans la matière grasse du lait par des apports alimentaires adéquats de certains acides gras précurseurs et par l'application de traitements technologiques particuliers (exemple : extrusion de graines de lin dont

l'huile est riche en acide). Le tableau 2 indique quelques résultats permettant d'avoir un ordre de grandeur des effets induits [10].

D'autres **micronutriments**, longtemps mal connus, ou négligés, présents dans le lait et, de ce fait, les fromages, possèdent des teneurs qui dépendent de l'alimentation fourragère. Ainsi les **terpènes**, présents dans certaines plantes adventices que l'on trouve dans les fourrages plurispecifiques des zones de montagnes, permettent de caractériser, donc de tracer et de typer, les laits issus de ces terroirs [6].

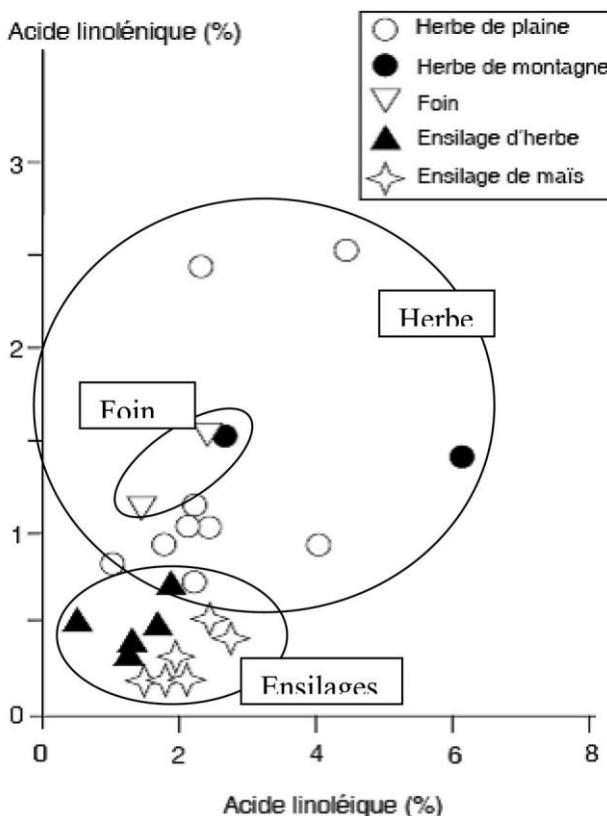


Fig. 3. — Teneurs en acides linoléique et linolénique du lait de vaches recevant des rations riches en différents fourrages.

D'autre part, les teneurs des laits en certaines substances naturelles **antioxydantes** (vitamine E...) sont également liées à l'alimentation des vaches [12]. Enfin, certaines **composantes organoleptiques** des laits et des fromages (flaveur, arôme, texture, saveur, couleur...), ou des beurres (couleur, « tartinabilité »...), dépendent aussi largement des régimes alimentaires et des conditions d'élevage des animaux [1]. Ainsi les animaux au pâturage présentent des laits plus riches en bêta-carotènes et

vitamines A (figure 2) [16] et E, donc plus colorés. Les laits de pâturage présentent également un point de fusion plus faible de la matière grasse en raison d'une relative richesse en AG insaturés (figure 3) [8]. Ces effets se répercutent sur la couleur et la « tartinabilité » du beurre qui varient ainsi suivant la saison. De plus, actuellement, plusieurs études effectuées à l'INRA démontrent, de façon de plus en plus précise, l'influence de la **nature des fourrages** (fourrages frais, foins de différentes origines, ensilages d'herbe ou de maïs...) sur ces différentes caractéristiques des laits, des beurres et des fromages [5, 13, 15]. Il en ressort que celles-ci sont effectivement suffisamment influencées pour que le consommateur y soit sensible et que la filière laitière et les producteurs en tiennent compte, en particulier pour définir des produits labellisés.

Sur la qualité microbiologique

Cette composante importante de la qualité doit se conformer à un cahier des charges pour éviter notamment des mammites sur les animaux, des incidents de fabrication fromagère et pour prévenir la transmission à l'homme de certaines flores réputées pathogènes (Salmonelles, Listeria...). L'alimentation et les conditions d'élevage peuvent influencer ces risques. Ainsi, il est connu de longue date que la présence de spores butyriques dans le lait, dûs à l'emploi d'un ensilage mal conservé, était susceptible d'entraîner des accidents de fabrication des fromages à pâte dure. Pour cette raison, la conservation des fourrages par ensilage est une pratique interdite dans certains bassins fromagers. Au-delà de cet aspect, il a été montré que le nombre total de germes présents dans le lait récolté (régulièrement évalué par la « numération cellulaire ») était en relation avec la fréquence des mammites, qui rendent le lait impropre à la commercialisation, et certains accidents de fromagerie. Or il a été observé que le lait des animaux conduits au pâturage, et dans des conditions d'hygiène pas assez rigoureuses, était en général plus riche en nombre de cellules, donc moins apte à la transformation [2].

Le rôle la traite

Il est bien connu que l'hygiène de la traite est un des facteurs déterminant de la qualité microbiologique des laits (cf. ci dessus). D'autre part, au cours de la traite, le TB du lait augmente progressivement ; en conséquence, ce critère dépend en partie des conditions de la traite, ainsi le TB est plus faible si la traite est incomplète. Une autre caractéristique du lait dépend beaucoup des conditions de traite et de traitement du lait à la ferme, il s'agit de son degré de **lipolyse** de la matière grasse. Il a en effet été montré qu'un taux de lipolyse élevé pouvait provoquer des défauts de goût (rance, savon...) dans les produits laitiers [11].

Le rôle de l'environnement

Cette capacité des vaches à transférer dans leur lait des substances présentes dans leur alimentation, ou leur milieu d'élevage, peut être un inconvénient vis-à-vis de

substances indésirables liposolubles accidentellement présentes dans la chaîne alimentaire. Cela a, par exemple, été observé avec les **dioxines**, il a été montré que, depuis plusieurs décennies, la teneur des produits laitiers en dioxines et PCB diminue progressivement, cependant cette évolution favorable ne doit pas endormir la vigilance car des accidents/incidents localisés, par exemple autour d'incinérateurs mal sécurisés se sont déroulés jusqu'à des temps récents. D'une façon plus générale, les niveaux de présence de l'ensemble des produits qualifiés de polluants organiques persistants d'origine industrielle, ou liés au trafic routier, sont régulièrement surveillés au sein des produits laitiers [7].

D'autres produits, d'origine agricole, également considérés comme indésirables dans les produits laitiers sont l'objet d'une surveillance systématique, il s'agit notamment des résidus de **pesticides** et de leurs métabolites [3]. Enfin, certains aliments, céréales ou tourteaux, conservés dans des conditions trop humides abri-tent le développement de moisissures qui produisent des **mycotoxines** susceptibles de passer dans le lait. Cependant, les enquêtes de la DGAL montrent que ce risque peut être considéré comme négligeable en France.

Le rôle de certaines hormones

La somatotropine, ou hormone de croissance, est connue pour favoriser la production laitière. Ainsi, de nombreuses études expérimentales ont montré que la somatotropine, synthétisée par génie génétique bactérien, pouvait être utilisée pour améliorer significativement la production laitière des animaux. Cette pratique est interdite en Europe mais autorisée dans certains pays ou quelques états des Etats Unis.

CONCLUSION

La composition et la qualité du lait dépendent largement de facteurs liés à l'élevage. Ces derniers sont de mieux en mieux connus, de plus le nombre de critères définissant la qualité de ces produits augmente et ces derniers s'affinent à mesure du progrès des analyses. De ce fait, il est aujourd'hui possible de typer précisément les produits laitiers et de les faire évoluer dans le sens souhaitable pour le bien de tous et pour mieux informer les consommateurs. Un aspect émergeant indéniable de ces dernières années concerne la recherche d'une amélioration de la valeur santé des produits laitiers par l'élimination des molécules à risque et par l'accroissement de la teneur en nutriments potentiellement intéressants.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Agabriel C., Coulon J.B., Journal C., De Rancourt B. — Composition chimique du lait et systèmes de production dans les exploitations du Massif Central. *INRA Prod. Anim.* 2001, 14 (2), 119-128.
- [2] Agabriel C., Coulon J.B., Sibra C., Journal C., Hauwuy A. — Facteurs de variation de la numération cellulaire du lait en exploitation. *Ann. Zootech.*, 1997, 46, 13-19.
- [3] Bertrand S., Duhem K. — Transferts de produits phytosanitaires dans le lait : éléments de connaissances. *Renc. Rech. Ruminants*, 2004, 11, 15-22.
- [4] Coulon J.B., Hauwuy A., Martin B., Chamba J.F. — Pratiques d'élevage, production laitière et caractéristiques des fromages dans les Alpes du Nord ; *INRA Prod. Anim.*, 1997, 10, 3.
- [5] Coulon J.B., Delacroix-Buchet A., Martin B. — Relationships between ruminant management and sensory characteristics of cheeses : a review. *INRA, EDP Sciences*. DOI : 10.1051/lait : 2004, 008.
- [6] Cornu A., Martin B., Verdiermetz I., Pradel P., Coulon J.B., Berdague J.L. — Use of terpene profiles in dairy produce to trace the diet of dairy cows. *Grassland Science in Europe*, 2002, 9, 550-551.
- [7] Ducoulombier-Crepineau C., Feidt C., Rychen G. — État des connaissances sur l'exposition des ruminants laitiers aux polluants organiques persistants. *Renc. Rech. Ruminants*, 2004, 11, 23-30.
- [8] Ferlay A., Martin B., Pradel P., Capitan P., Coulon J.B., Chilliard Y. — Effect of the nature of forages on cow milk fatty acids having a positive role on human health. *Grassland science in Europe*, 2002, 9, 556-557.
- [9] Gelderman H., Kuss A.W., Gogol J. — Genes as indicators for milk composition. EAAP Publication 2005, n° 112,, 47-64.
- [10] Glasser *et al.* — Estimation of Milk Fatty Acid Yield from Milk Fat Data — *J. Dairy Sci.* 2007, 90, 2302-2304).
- [11] Heuchel V., Chatelin Y.M., Breau S., Sobolewski F., Blanchard N., Baraton Y., Ayerbe A. — Lipolyse du lait de vache et qualité organoleptique des produits laitiers. *Renc. Rech. Ruminants*, 2003, 10, 120-128.
- [12] Lucas A., Rock E., Chamba J.F., Verdier-Metz I., Brachet P., Coulon J.B. — Respective effects of milk composition and the cheese-making process on cheese compositional variability in components of nutritional interest. *INRA, EDP Sciences*, 2005, 042., 10.1051/lait.
- [13] Lucas A., Coulon J.B., Grolier P., Martin Q., Rock E. — Nutritional quality of dairy products and human health, 2005. EAAP Publication 2005, n° 112, 163-178.
- [14] Lunden A. — Genetic markers of milk quality in cows. EAAP Publication 2005, n° 112, 33-46.
- [15] Martin B., Cornu A., Kondjoyan J., Ferlay A., Verdier-Metz I., Pradel P., Rock E., Chilliard Y., Coulon J.B., Berdague J.L. — Milk indicators for recognizing the types of forages eaten by dairy cows. EAAP Publication 2005, n° 112, 127-136.
- [16] Nozière P., Graulet B., Lucas A., Martin B., Grolier P., Doreau M. — Carotenoids for ruminants : from forages to dairy products. *Animal Feed Science and Technology*, 2006, 131, 418-450.
- [17] Sauvant D. — Modélisation des effets des interactions entre aliments sur les flux digestifs et métaboliques chez les bovins. *Renc. Rech. Ruminants*, 2003, 10, 151-158.

Laits et produits laitiers en alimentation humaine Apports des procédés technologiques

Mots-clés : Lait. Produits laitiers. Filtration. Protéines lait. Valeur nutritive

Milk and dairy products for human nutrition : contribution of technology

Key-words (Index medicus) : Milk. Dairy products. filtration. Milk proteins. Nutritive value

Jean-Louis MAUBOIS *

RÉSUMÉ

La complexité organisationnelle des composants du lait a permis, paradoxalement, une application privilégiée, à ce liquide, de nombre de procédés technologiques innovants tels que les technologies séparatives à membrane. L'industrie laitière est maintenant à même de mettre à la disposition des consommateurs des produits classiques (laits liquides et fromages au lait cru) de haute sécurité hygiénique, n'ayant subi que des traitements thermiques modérés voire nuls, traitements toujours dommageables tant pour les qualités organoleptiques que pour la bioactivité de nombre de molécules laitières. La mise en commun des acquis cognitifs de la Recherche sur les propriétés physiques et physico-chimiques des composants protéiques du lait avec les potentialités nouvellement offertes par ces technologies, notamment la microfiltration sur membrane, a aussi permis de différencier la cinétique d'assimilabilité des deux grands groupes de protéines (concept des protéines lentes et rapides), de produire des nouveaux dérivés débactérisés, hautement purifiés (caséine micelle-laire native et isolats de protéines de lactosérum répondant tant à des besoins de nutrition (laits infantiles, régimes amaigrissants) qu'à des besoins de fonctionnalité technologique. La même technologie a été appliquée au colostrum dans le but de produire un « sérocolos-trum » stérile contenant des immunoglobulines, des facteurs de croissance et d'autres molécules biologiquement actifs. Combinés avec d'autres technologies séparatives, les procédés à membrane devraient permettre à brève échéance, les séparations et purifications industrielles des protéines dites mineures du lait auxquelles il est attribué une activité essentielle dans la fixation du calcium par l'os ou encore le transport physiologique de nombreuses vitamines. Sur un autre plan, grâce à la maîtrise acquise des réacteurs enzymatiques à membrane, des études cliniques ont pu être mises en place avec la Recherche médicale pour démontrer l'activité physiologique de plusieurs peptides bioactifs tels que le caséinomacropéptide inducteur de la sécrétion de CCK (cholécystokinine), le $\alpha_{SI}CN$

* INRA, Recherches laitières, 65, rue de Saint-Brieuc, 35042 Rennes cedex

Tirés à part : Professeur Jean-Louis Maubois, même adresse

Article reçu et accepté le 5 novembre 2007

(91-100) à activité de type benzodiazépine, le KCN (106-116) à activité anti thrombotique ou encore les phosphopeptides des caséines α_5 et β facilitant l'absorption du fer et probable-ment aussi celle du calcium.

SUMMARY

The complex composition of milk has led to the development of innovative technological processes such as membrane separation. The dairy industry is now able to offer consumers safe classical products (liquid milk, raw-milk cheeses) with little or no heat treatment. Indeed, heat treatment undermines the organoleptic qualities and bioactivity of many molecules found in milk. New technologies, and especially membrane microfiltration, have allowed researchers to identify two groups of milk proteins in terms of their human absorption kinetics : slow micellar casein and fast whey proteins. The highly purified products thus obtained are used for infant foods and slimming aids, and as functional ingredients. The same technologies have been applied to colostrum, yielding a sterile "serocolostrum" containing biologically active immunoglobulins, growth factors, and polypeptides. Combined with other separation techniques, membrane technologies should soon allow the separation and purification of minor milk proteins described as having essential roles in bone calcium uptake and vitamin transport, for example. The use of enzymatic membrane reactors has led to the identification of several bioactive peptides, such as — K-caseinomacropeptide, which induces CCK (cholecystokinin) secretion and thus regulates food intake and lipid assimilation, — α_{S1} CN (91-100), a compound with benzodiazepine activity, — KCN (106-116), which has anti-thrombotic activity by inhibiting blood platelet binding to fibrinogen, and — α_5 and β casein phosphopeptides, which are thought to increase iron and calcium absorption.

Le lait est un milieu extraordinairement complexe. Les biochimistes, les plus experts, estiment que ce liquide doit contenir plus de cent mille espèces moléculaires différentes. Ces molécules s'assemblent et interagissent au gré de la température, de la lumière ou de la composition de l'atmosphère environnante, dès la sortie de la mamelle. Cette complexité extrême, cette richesse, trouve sa raison d'être, sa finalité, dans le fait que le lait est l'unique réponse alimentaire aux besoins de vie, voire de survie, du jeune mammifère, à la période, peut-être, la plus critique de son existence, celle qui suit sa naissance, période où l'organisme nouveau-né doit tout à la fois entamer une croissance rapide et faire face à une multitude d'agressions du milieu environnant.

De manière un peu paradoxale, il peut être dit que c'est la complexité physico-chimique organisationnelle du lait ; y sont, en effet, présentes toutes les formes structurales de la chimie biologique : ions, molécules, macromolécules, micelles dont les dimensions s'étagent de quelques angströms à 300-400 nm ainsi que des particules également de taille variée, de 0,2 μm à plus de 10 μm , (globules de matière grasse, cellules somatiques, bactéries) qui a facilité l'application de nombre de procédés technologiques novateurs comme les séparations basées sur l'exclusion stérique mettant en œuvre les membranes poreuses (osmose inverse, nanofiltration, ultrafiltration et microfiltration).

Grâce à la « fécondation croisée » qu'a permis l'approche multidisciplinaire mise en place au début des années 70 entre les biochimistes des protéines, les microbiologis-

tes et les chercheurs en génie des procédés, un « cracking » du lait a été conçu [1] (Figure 1). L'industrie laitière dispose maintenant des technologies propres à assurer la mise à disposition des utilisateurs d'aval (nutritionnistes ou consommateurs finaux) tant des produits classiques de qualité accrue que toute une palette de nouveaux dérivés laitiers répondant aux besoins de nutrition voire de préservation de la santé de diverses catégories de population.

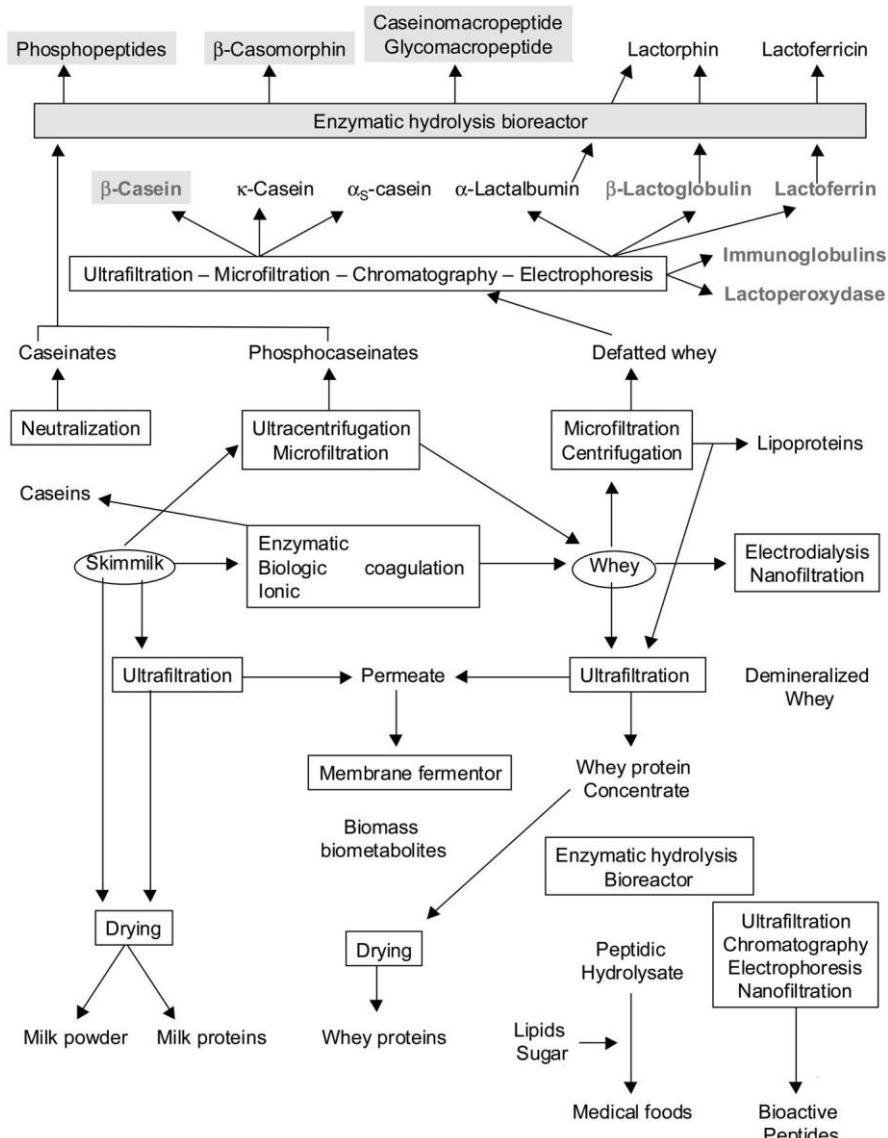


Fig. 1. — « Cracking » du lait (Maubois et Ollivier, 1998)

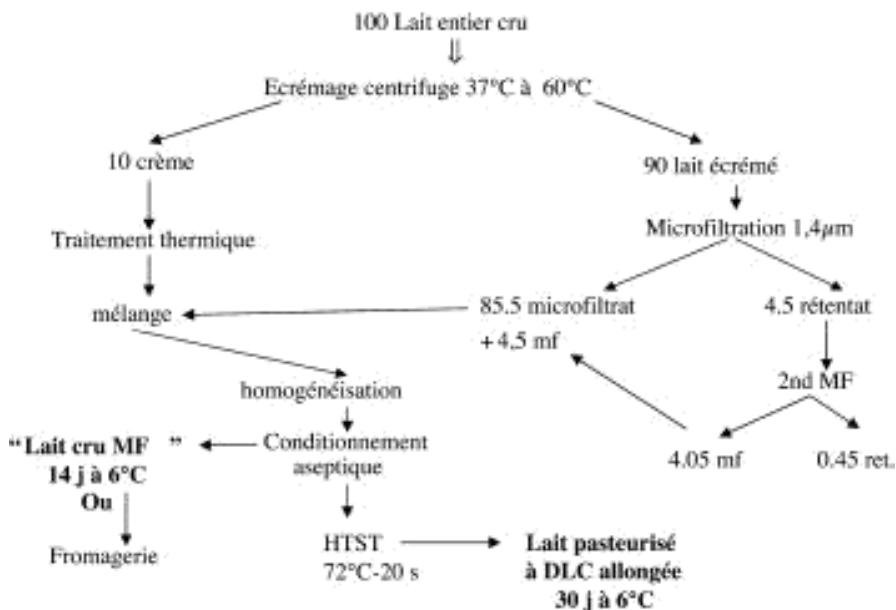


Fig. 2 — Séparation sélective des bactéries du lait procédé de Microfiltration

Ces produits classiques sont des laits liquides ou des fromages de haute sécurité hygiénique ayant subi des traitements thermiques d'intensité fortement diminuée voire nulle, ce qui non seulement assure le maintien de la bio-activité native de nombre de composants (Immunoglobulines, β -lactoglobuline, Lactoferrine) mais la « débactérisation » réalisée permet aussi une maîtrise totale des écosystèmes ajoutés d'acidification et d'affinage des produits fermentés. Dans la figure 2 sont représentées les principales étapes des procédés mettant en œuvre la technologie de micro-filtration sur membrane (MF) et conduisant à deux types commerciaux de lait liquide : lait « cru » (durée de vie quatorze jours) et lait pasteurisé à durée de vie allongée (trente jours) [2]. Le lait cru obtenu selon cette technologie est parfaitement à même de constituer la matière première de fabrication des fromages au lait cru [2, 3]. Pour cela, il doit êtreensemencé avec un écosystème microbien spécifique à chaque variété de fromage. Les recherches menées tant au sein des laboratoires de l'INRA qu'au sein des entreprises ont permis la mise sur le marché de fromages à pâte molle (Camembert notamment) de typicité de goût et de texture indistinguables des meilleurs fromages traditionnels et quasiment sans risque hygiénique (moins de deux bactéries pathogènes par fromage !) [2]. Une innovation récente en matière de conception de membranes MF a permis d'atteindre le niveau requis de « débactéri-sation » ($RD > 13$) pour une stérilisation du lait écrémé, ce qui conduira à offrir aux consommateurs un lait de longue conservation, moins chauffé ($96^\circ\text{C} - 5\text{ s}$, traitement nécessaire pour inactiver les enzymes endogènes) que l'actuel lait UHT.

(148° C — 3 s) et une durée de vie à température ambiante supérieure à douze mois, lait ayant une très faible teneur en composés de la réaction de Maillard et donc sans goût de cuit [4].

Nombre de dérivés de très haute qualité bactériologique fortement purifiés correspondant à des besoins nutritionnels spécifiques de diverses catégories de populations ont été développés. Par la mise en contact du lait écrémé avec une membrane MF ayant un diamètre de pores moyen égal à 0,1 µm, il est obtenu la séparation et la purification des deux grands groupes de protéines du lait la caséine micellaire native et les protéines du lactosérum dont nous avons montré avec l'équipe du CNRH [5] que le premier conduisait chez l'homme à une assimilation lente au contraire du second, à assimilation rapide. Les isolats de protéines sériques ainsi obtenus sont utilisés dans la formulation des laits infantiles et des produits de régime amaigrissant mais aussi en raison de leur capacités à mousser et à structurer l'eau dans des industries d'aval (crèmes glacées, charcuterie, panification). La caséine micellaire induit l'accroissement de la masse musculaire chez les personnes âgées mais son débouché le plus conséquent est l'enrichissement des laits de fromagerie. Une propriété originale de cette caséine a été la mise au point d'un ...dilueur, hautement efficace en termes de fertilité, de sperme équin [6]. L'application de la même technologie MF au colostrum bovin, liquide laitier peu exploité du moins dans notre pays, nous a conduit à proposer l'obtention d'un « sérocolostrum » stérile [7] contenant sous forme biologiquement active (du fait de l'absence de traitement thermique dénaturant) et concentrée, les immunoglobulines (IgG), les facteurs de croissance ainsi que d'autres molécules telles que qu'un polypeptide riche en proline, dénommé « colostrinine » dont une étude clinique récente indiquerait qu'il pourrait stabiliser l'évolution de la maladie d'Alzheimer [8].

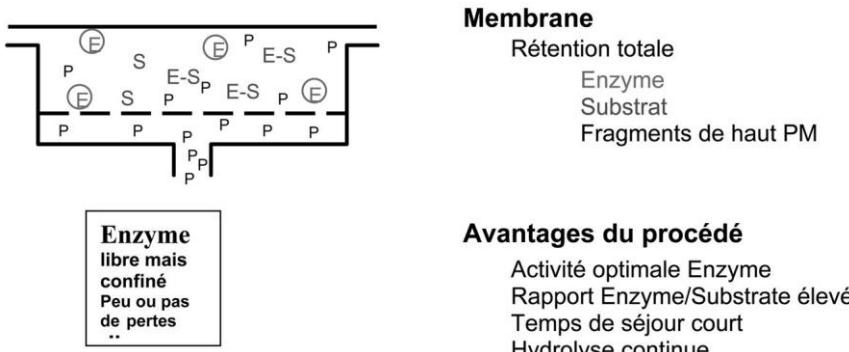
Combinés avec d'autres technologies séparatives telles que la chromatographie en phase liquide sur échangeurs d'ions, les technologies séparatives à membrane permettent déjà la purification à l'échelle industrielle des différentes protéines solubles dites majeures :

Ê β lactoglobuline, source d'acides aminés soufrés, précurseurs de la biosynthèse du glutathion [9] et donc impliquée dans l'immuno-régulation et la prévention de nombreux cancers. Cette protéine ayant une structure spatiale de type lipocalline interviendrait aussi dans le transport de molécules hydrophobes (acides gras, phéromones ou assimilés). Mais elle présente une sensibilité très élevée à la réaction de Maillard, il y a formation de lysino-lactose au dessus de 40° C qui conduirait à une perte de disponibilité des lysines ainsi glycosylées, à une antigénicité accrue et probablement à un développement de l'allergénicité bien connue de cette protéine laitière [10] ;

Ê α lactalbumine, source majeure de tryptophane (4 résidus par mole) et donc nutriment essentiel pour la biosynthèse des hormones cérébrales mais dont les oligomères auraient un effet apoptotique sur les cellules cancéreuses du poumon [11] ;

Ê lactoferrine, protéine aux propriétés multiples : apport de fer à l'organisme, protection antibactérienne, facteur de croissance et de prolifération cellulaire, activité anti-thrombotique [12].

À échéance un peu plus lointaine, ce sera le nombre de protéines solubles dites mineures (en raison de leur concentration relativement faible) qui seront produites commercialement comme celles présentes dans la fraction appelée « Milk Basic Proteins » en raison de leur pH alcalin : mélange d'ostéopontine, de cystatine C et de kininogène qui jouerait un rôle régulateur essentiel dans la régulation de la prolifération des ostéoblastes et des ostéoclastes avec en corollaire la fixation des phosphates de calcium alimentaires par les os, ce qui permettrait de prévenir l'ostéoporose [13]. Un fort intérêt est aussi porté aux protéines de liaison avec les vitamines particulièrement celle liant l'acide folique qui accroîtrait fortement la biodisponibilité de cette vitamine avec les conséquences positives en termes de malformations fœtales, d'artérosclérose, voire de cancer du tractus digestif [14].



Procédé intégré = bioconversion et séparation en une seule étape

Fig. 3. — Réacteur enzymatique à membrane

La technologie des réacteurs enzymatiques à membrane (figure 3) permet de moduler et contrôler à volonté l'hydrolyse enzymatique des protéines en conditions physiologiques (rapport enzyme : substrat voisin de 1 : 1 ; enzyme à l'état libre ; rétention totale de l'enzyme et du substrat ; éventuellement, séparation spécifique des produits intermédiaires de la réaction). Outre des hydrolysats peptidiques à finalité de nutrition entérale [15, 16] ou de nutrition infantile hypoallergénique, elle a été mise en œuvre pour la préparation de la plupart des séquences peptidiques à activité physiologique [17]. En dépit des nombreuses études (démonstration d'effet chez le modèle animal et chez l'homme, identification du mécanisme neuromédié du récepteur intestinal vers ceux du cerveau [18]) qui leur ont été consacrées, les

premiers bio-peptides à activité morphino-mimétique isolés de la caséine β n'ont pas donné lieu, à notre connaissance à des développements industriels.[12]. Par contre, ont été commercialisés (Japon, USA, Chine) ces dernières années des laits boissons fermentés ou non à allégation anti-hypertensive basée sur leur contenu en séquences peptidiques (177-183 ; 39-52 ; 43-69) issues de l'hydrolyse de la caséine β et inhibant l'ACE (enzyme de conversion de l'angiotensine) [12]. De même, les études consacrées à la fraction C terminale de la caséine appelée glycomacropeptide ayant démontré l'induction de la sécrétion, chez le modèle animal et chez l'homme, de la CCK (cholécystokinine) [19] et donc la possibilité d'intervention sur la digestion des graisses ainsi que sur la régulation de la sécrétion des enzymes pancréatiques, des produits commerciaux sont proposés pour la régulation de la prise de nourriture [20]. Lesdits produits mettent également en avant, la multi-fonctionnalité de ce peptide notamment celle de la partie N terminale, aisément séparée par hydrolyse trypsique, et ayant une activité anti-thrombotique démontrée *in vitro* et *in vivo* reposant sur le blocage des récepteurs spécifiques de la chaîne γ du fibrinogène apparaissant sur les plaquettes sanguines lors du processus de la thrombose [21]. Il est aussi allégué des effets bifidogène [22] et anti toxine cholérique [23]. Dans un tout autre domaine de la physiologie humaine, un avis positif de l'AFSSA a été donné récemment, pour une allégation « anti stress chez les femmes particulièrement sensibles » pour la commercialisation d'un décapeptide isolé (séquence 91-100) de la caséine $\alpha S1$ qui présente la propriété de se fixer sur les récepteurs des benzodiazépines [24].

CONCLUSION

Les progrès accomplis en matière de science et technologie laitières ont permis d'aboutir à des produits classiques, à la fois plus sûrs sur le plan de la sécurité hygiénique et dont les composants ont conservé tout ou partie de leurs propriétés biologiques natives. Ils ont permis également d'aboutir à une palette très diversifiée de composants isolés et purifiés correspondant aux besoins tant de nutrition très spécifiques de différentes catégories de population que de préservation de l'état de bonne santé. Est offert ainsi au monde médical un ensemble de connaissances et de savoirs supportant des produits naturels, séparés et purifiés par des procédés pure-ment physiques, pouvant intervenir dans la prévention des grandes maladies de santé publique, de notre époque : hypertension, obésité, stress, ostéoporose et peut-être Alzheimer. Les composants de lait ont des potentialités déjà démontrées pour figurer en bonne place dans ce challenge du xxi^e siècle que constitue la Nutrition-Santé. Mais pour que ce challenge soit relevé, des évolutions profondes sont requises : limitation de l'emploi de molécules issues de la synthèse organique aux effets secondaires souvent lourds, réorientation du monde médical vers la prévention, constitution d'équipes de recherches pluri-disciplinaires (biochimistes, technologues, médecins) mobilisées sur la démonstration de chacun des effets physiologiques recensés.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Maubois J.L., Ollivier G. — Extraction of milk proteins. In : *Food proteins and their applications*. Eds Damodaran S. Paraf. A., *Marcel Dekker*, New York, 1997, 579-595.
- [2] Saboya L.V., Maubois J.L. — Current developments of microfiltration technology in the dairy industry. *Le Lait*, 2000, 80 (6), 541-553.
- [3] Décret 2007 — 628 relatif aux fromages et aux spécialités fromagères. *J.O.*, 29/04/2007, p. 14.
- [4] Lindquist A. — A method for the production of sterile skimmed milk. PCT Pat. WO N° 57549, 1998.
- [5] Boirie Y., Dangin M., Gachon P., Vasson M.P., Maubois J.L., Beaufrère B. — Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1997, 94, 14930-14935.
- [6] Batellier F., Magistrini M., Maubois J.L., Palmer E. — Dilueur de sperme comprenant du phosphocaseinate natif ou de la beta-lactoglobuline, son procédé de préparation et ses utilisations. Brevet FR n° 2 759 909, 1997, A1 16 p.
- [7] Piot M., Fauquant J., Madec M.N., Maubois J.L. — Preparation of serocolostrum by membrane microfiltration. *Lait*, 2004, 84, 333-341.
- [8] Leszek J., Inglot A.D., Januz M., Lisowski J., Krukowska K., Georgiades J.A. — Colostrinin ® : a Proline-Rich polypeptide (PRP) complex isolated from ovine colostrum for treatment of Alzheimer's disease. A double blind, placebo controlled study. *Archivum Immunol. Ther. Exp.*, 1999, 47, 377-385.
- [9] Bounous G., Batist G., Gold P. — Whey proteins in cancer prevention. *Cancer Lett.*, 1991, 57, 91-94.
- [10] Léonil J., Mollé D., Fauquant J., Maubois J.L., Pearce R.J., Bouhallab S. — Characterization by ionization mass spectrometry of lactosyl-β-lactoglobulin conjugates formed during heat treatment of milk and whey and identification of lactose binding site. *J. Dairy Sc.*, 1997, 80, 2270-2281.
- [11] Hakansson A., Zhivotovsky B., Orrenius S. et al. — Apoptosis induced by a human milk protein. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 1995, 92, 8064-8068.
- [12] Léonil J., Bos C., Maubois J.L., Tome D. — Le lait et ses constituants : biodisponibilité et valeur nutritionnelles. Protéines. In : Debry. G. Ed., *Lait Nutrition et Santé*, Tec & Doc, Paris, France, 45-83.
- [13] Toba Y., Takada Y., Yamamura J., Tanaka M., Matsuoka Y., Kawakami H., Itabashi A., Aoe S., Kumegawa M. — Milk Basica protein : a novel protective function of milk against osteoporosis. *Bone*, 27 (3), 403-408.
- [14] Parodi P.W. — Cow's milk folate binding protein : its role in folate nutrition. *Aust. J. Dairy Technol.*, 1997, 52, 109-118.
- [15] Maubois J.L., Fauquant J., Brûlé G. — Procédé de traitement de matières contenant des protéines telles que le lait, *Brevet français FR 2 292 435*, 1976.
- [16] Rérat A., Simoes Nunes C., Mendy F., Roger L. — Amino acid absorption and production of pancreatic hormones in non-anaesthetized pigs after duodenal infusions of a milk enzymic hydrolysate or free amino acids. *Brit. J. Nutr.*, 1988, 60, 121-136.
- [17] Maubois J.L., Léonil J. — Peptides du lait à activité biologique. *Le Lait*, 1989, 69 (4), 245-269.

- [18] Tome D., Ben Mansour A., Hautefeuille M., Dumontier AM., Desjeux JF. — Neuromodulated action of β -casomorphins on ion transport in rabbit ileum, *Reprod. Nutr. Dev.*, 28, 909-918.
- [19] Corring T., Levenez F., Cuber J.C., Beaufrère B., Boirie Y. et al. — Release of cholecystokinin in humans after the ingestion of Glycomaclopeptide. *Int. Whey Conf.*, 1997, 27/29 Oct. Rosemont, Ill. USA 34.
- [20] Portman R. — Composition for reducing caloric intake. 2002. US Patent 2004/0077530 AI.
- [21] Maubois J.L., Léonil J., Trouvé R., Bouhallab S. — Les peptides du lait à activité physiologique III Peptides du lait à effet cardiovasculaire : activités anti-thrombotique et antihypertensive. *Lait*, 1991, 71, 249-255.
- [22] Azuma N., Yamauchi K., Mitsuoka T. — Bifidus promotingactivity of a glycomaclopeptide derived from human -casein. *J. Agric. Biol. Chem.*, 1984, 48, 2159-2162.
- [23] Kawasaki Y., Isoda H., Ianimoto M., Dosako S., Idota T., Ahiko K. — Inhibition by lactoferrin and -casein glycomaclopeptide of binding of cholera toxin to its receptor. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 1992, 56, 195-198.
- [24] Miclo L. — Caractérisation et activité de type benzodiazépine d'un décapeptide trypsique de la caséine α_{S1} bovine. Thèse université Henri Poincaré Nancy 1. 1994.

Panorama de la consommation de produits laitiers en France

Mots-clés : Lait. Produits laitiers. Fromage. Consommation d'aliments

Dairy product consumption in France

Key-words (Index medicus) : Milk. Dairy products. Cheese. Eating

Mona HARARI *

RÉSUMÉ

Quatre vingt-quinze pour cent des Français consomment des produits laitiers, ils figurent au nombre des gros consommateurs européens. Globalement en déclin depuis quelques années, le marché se caractérise par une consommation modérée de lait liquide, écrémé ou non, et par une forte consommation de fromages et d'ultra frais. Sont examinées dans le détail, les variations de la consommation en fonction de l'âge et du sexe et du type de produit.

SUMMARY

The French are among the biggest European consumers of dairy products. Characterized by a negative trend during the last 10 to 15 years, the French market shows relatively low liquid milk and high cheese and yogurt consumption. Consumption varies with age, gender, and the type of product.

LES FRANÇAIS, MOINDRES CONSOMMATEURS DE PRODUITS LAITIERS

— Les Français figurent parmi les gros consommateurs de produits laitiers en Europe, avec cependant une consommation en baisse auprès de l'ensemble de la population. La seule catégorie à se développer significativement en quinze ans est l'ultrafrais, principalement le yaourt.

* Chef du Service Études du CNIEL (Centre National Interprofessionnel de l'Economie Laitière) 42, rue de Chateaudun, 75314 Paris cedex 09

Tirés à part : Madame Mona Harari, même adresse

- Cette consommation se fait essentiellement sous forme de fromage (la France, premier pays consommateur) et d'ultrafrais et relativement peu sous forme de lait liquide.
- La consommation globale de produits laitiers en France est en déclin, contrairement aux autres pays qui enregistrent de fortes variations, positives ou négatives.

L'ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE PRODUITS LAITIERS EN FRANCE

- Au cours des quinze dernières années, la consommation de produits laitiers a été plus dynamique dans les IAA et la RHD qu'au foyer.
- Parmi les produits laitiers, le lait liquide connaît la plus forte baisse structurelle de consommation depuis vingt ans. Le lait demi-écrémé UHT recouvre plus de 75 % des volumes consommés mais est en perte de vitesse. Seuls les laits dits spécifiques enregistrent des progressions importantes
- La consommation de fromage est en érosion, depuis une dizaine d'années. Les évolutions sont contrastées selon les catégories de fromage.
Les pâtes fraîches et méditerranéennes se développent, les pâtes pressées et molles régressent ; les catégories les plus en progrès sont les fromages ingrédients consommés en début ou en milieu de repas.
- La consommation d'ultra frais a été bien orientée mais tend à se stabiliser depuis quatre à cinq ans ; la dynamique a été impulsée par la consommation à domicile, essentiellement par les yaourts.

Une baisse structurelle de la consommation de lait par les ménages

	1992	1996	2000	2004	2006
Lait standard	100	152	75	80	52
Lait frais	100	81	81	39	37

- Un marché globalement pénalisé par le lait standard
- Des laits spécifiques comme moteur de la croissance (100 en 2001, 125 en 2006)

LES MODES DE CONSOMMATION DES PRODUITS LAITIERS

- Les produits laitiers sont omniprésents dans l'alimentation de tous les Français, hommes, femmes, enfants, avec deux piliers, le fromage et l'ultra frais.
- Dans la famille de l'ultra-frais, ce sont les yaourts qui prédominent, les desserts bénéficiant d'une consommation moins régulière.
- La consommation de fromage est plus masculine et le fait d'adultes, tandis que les ultra-frais sont davantage consommés par les femmes, les adolescents et les seniors.
Le lait est le produit enfantin par excellence tout comme les petits suisses.

- La consommation de produits laitiers est étroitement liée au cycle de vie : une consommation centrée autour du lait et des petits suisses pendant l'enfance, le pic de consommation se produisant pendant l'adolescence, avec une forte diversité des familles consommées ; ensuite une baisse de consommation s'opère vers 20-25 ans jusqu'à 50 ans, âge auquel on assiste à une reprise de consommation de toutes les familles de produits laitiers
- La consommation de produits laitiers a lieu avant tout aux repas et à domicile ; le lait est consommé surtout au petit déjeuner, tandis que le fromage et l'ultra-frais se partagent les fins de repas.

La consommation de produits laitiers :

Fromages et ultra-frais sont les deux familles fortement consommées par l'ensemble des individus.

On note cependant des *différences* :

FROMAGES	ULTRA-FRAIS
<p><i>Une consommation</i></p> <p>♂ Masculine</p> <ul style="list-style-type: none">— 27 % de gros consommateurs parmi les hommes avec 11 actes de consommation dans la semaine en moyenne <p>♀ Adulte</p> <ul style="list-style-type: none">— La fréquence de consommation de fromage ne cesse de croître avec l'âge : de 8 actes de consommation par semaine pour les plus jeunes (2 à 5 ans) à 13 actes pour les plus âgés (70-75 ans)	<p><i>Une consommation</i></p> <p>♀ Féminine</p> <ul style="list-style-type: none">— 28 % de gros consommateurs parmi les femmes avec 12,5 actes de consommation dans la semaine en moyenne <p>— Plus marquée à l'adolescence (entre 15 et 20 ans)</p> <ul style="list-style-type: none">♀ 41 % de gros consommateurs parmi les 15 à 17 ans et 14,2 actes de consommation dans la semaine en moyenne <p>— Et chez les seniors (après 50 ans)</p> <ul style="list-style-type: none">♀ 34 % de gros consommateurs chez les plus de 50 ans avec 13 actes de consommation dans la semaine en moyenne.

La consommation de produits au sein des deux familles précédentes :

Le fromage est consommé le plus régulièrement avec 47 % de consommateurs au moins une fois par jour

Suivi des :

YAOURTS	DESSERTS
<p>Les yaourts dominent le marché de l'ultra-frais :</p> <p>¢ 90 % de consommateurs</p> <p>¢ 51 % des actes de consommation de produits laitiers ultra-frais</p> <p>¢ 17 % des actes de consommation des produits laitiers</p>	<p>Les desserts suivent :</p> <p>¢ 78 % de consommateurs</p> <p>¢ 29 % des actes de consommation des produits laitiers ultra-frais</p> <p>¢ 10 % des actes de consommation des produits laitiers</p>
<p>Le produit laitier ultra-frais qui bénéficie de la fréquence de consommation la plus régulière :</p> <p>¢ 23 % de consommateurs au moins une fois par jour</p>	<p>Une consommation moins régulière :</p> <p>¢ 6 % de consommateurs au moins une fois par jour</p> <p>¢ qui vient le plus souvent en complément d'une consommation de yaourts</p>

Deux familles de produits sont moins consommées et plus occasionnelles :

FROMAGE BLANC	PETITS SUISSES
<p>43 % des pénétrations hebdomadaires plus limitées 34 %</p> <p>Une part faible au sein de la consommation de produits laitiers</p>	
<p><i>Cœur de cible féminin</i></p> <p>47 % de consommateurs chez les femmes, 37 % chez les hommes</p> <p><i>et senior</i></p> <p>Croissance régulière avec l'âge : 45 % des gros consommateurs ont plus de 50 ans</p>	<p><i>Cœur de cible enfantin</i></p> <p>29 % des consommateurs ont entre 2 et 11 ans (vs 14 % dans la population)</p> <p>Chute de la consommation dès 5 ans, stabilisation à son niveau le plus bas dès 20 ans</p>

La consommation de produits laitiers :

Vient ensuite un produit plus ciblé que le fromage et l'ultra-frais, mais tout de même fortement ancré dans les habitudes alimentaires : le LAIT

Un niveau de consommation élevé :

78 % de consommateurs sur une semaine

Une place non négligeable au sein de la consommation de produits laitiers :

17 % des actes de consommation de produits laitiers pour le lait

Un cœur de cible de consommateurs réguliers : le lait est un produit quotidien avec près d'un acte par jour en moyenne par individu consommateur :

54 % de consommateurs au moins une fois par jour

Une consommation très enfantine :

- ¢ 95 % de consommateurs sur les 2-11 ans, constituant 24 % des gros consommateurs de lait
- ¢ 97 % de consommateurs sur les 2-5 ans, constituant 18 % des gros consommateurs de lait
- ¢ *Une consommation qui chute de manière continue jusqu'à environ 45 ans (2 érosions brusques dès 5 ans ainsi qu'à 20-22 ans) pour remonter légèrement ensuite*

La consommation de produits laitiers :

Si le niveau global de consommation de produits laitiers est équivalent entre les deux sexes, hommes et femmes ne consomment pas les mêmes produits

Les hommes préfèrent	Les femmes s'orientent davantage vers
<ul style="list-style-type: none">— Les fromages, notamment les pâtes molles et les fromages persillés— Les desserts et les produits laitiers ultra-frais aromatisés	<ul style="list-style-type: none">— Les produits laitiers ultra-frais notamment les yaourts et le fromage blanc, nature et/ou allégé— Les produits laitiers avec un positionnement santé et allégé

La consommation de produits laitiers est également liée au *cycle de vie* :

- Les jeunes filles et jeunes femmes jusqu'à trente ans sont moins consommatrices que les garçons du même âge
- A partir de quarante ans, ce phénomène s'inverse : les femmes consomment alors plus de produits laitiers que les hommes

La consommation de produits laitiers :

Consommation des produits laitiers selon *le cycle de vie*

- Diversification
- très centrée sur le dans les familles de lait sous toutes ses produits laitiers con-formes sommées
- et sur les petits — Le lait et les petits à son niveau le plus (fromage blanc) et de suisses ou les pro-suisse déclinent mais faible beurre
- duits ultra-frais bénéficiant d'un positionnement en retrait occupent toujours une place importante dans les familles de lait
- à boire et Actimel) et remplacés petit à petit par les autres producteurs se déve-
- yaourts aromatisés (yaourt à l'opposé de type Yoco, yaourts à boire et Actimel) et remplacés petit à petit par les autres producteurs
- Le fromage fait également son apparition, notamment les fromages les plus doux (fromages frais, fon-dus, en portions, pâtes pressées cuites)
- La consommation se stabilise alors notamment de fromage, d'ultra-frais
- Surconsommation de toutes les familles, notamment « enfant » continue de se déve-
- Ils sont rejoints — Seule la consommation de fromage reste nement « enfant » continue de se déve-
- Orientation vers des offres de produits santé et allégés

<i>Enfance</i> (entre 2 et 11 ans)	<i>Adolescence</i> (dès 12 ans et jusqu'au début de l'âge adulte) <i>Pic de consommation de produits laitiers</i>	<i>Adultes</i>	<i>Seniors</i> (à partir de 50 ans)
<i>Une consommation de produits laitiers assez peu variée</i>		<i>Une baisse de consommation de produits laitiers s'opère autour de l'âge de 20-25 ans</i>	<i>Reprise de la consommation de produits frais</i>

Les moments et les lieux de consommation des produits laitiers :

La consommation de produits laitiers se fait avant tout aux repas

- ¢ 87 % des actes de consommation ont lieu au cours des trois repas principaux
- ¢ 99 % de pénétration au dîner : 33 % des actes de consommation
- ¢ 98 % de pénétration au déjeuner : 31 % des actes de consommation
- ¢ 91 % au petit déjeuner : 23 % des actes de consommation
 - *et à domicile* : 86 % des actes de consommation

Des moments de consommation bien établis selon les différents produits laitiers

LE LAIT	LE FROMAGE ET L'ULTRA FRAIS
<p>Il se consomme surtout au petit déjeuner : 71 % des actes de consommation de lait</p> <p>C'est également un acteur non négligeable en matinée, au goûter et en soirée — 1/3 des actes de consommation à ces moments</p> <p>— auprès de cibles spécifiques : femmes, enfants et seniors</p>	<p>Se partagent les fins de repas</p> <p>Une présence forte :</p> <p>— au déjeuner : 33 % des actes de consommation d'ultra-frais et 45 % de ceux de fromage</p> <p>— et au dîner : 40 % des actes de consommation d'ultra-frais et 44 % de ceux de fromage.</p>

En croissance depuis plus de treize ans, les ultra-frais se stabilisent à partir de 2005

CONCLUSION

Les produits laitiers conservent une image très favorable puisqu'ils restent les aliments favoris des français.

Ils sont encore bien présents dans leur alimentation, avec deux produits principaux, le fromage et l'ultra-frais — qui représentent à eux seuls deux tiers des actes de consommation des produits laitiers —. Si le niveau global de consommation est équivalent entre les deux sexes, hommes et femmes ne consomment pas les mêmes produits. Ces derniers préfèrent le fromage, notamment les pâtes molles et les fromages persillés, ainsi que les desserts et les produits ultrafrais aromatisés. Les femmes s'orientent davantage vers les produits ultrafrais nature et allégés ou bien vers ceux bénéficiant d'un positionnement santé.

— La consommation de produits laitiers est étroitement liée au cycle de vie : une consommation centrée autour du lait et des petits-suisses pendant l'enfance, le pic de consommation se produisant pendant l'adolescence, avec une forte diversité des catégories consommées ; ensuite une baisse de consommation s'opère

vers 20-25 ans jusqu'à 50 ans, âge auquel on assiste à une reprise de consommation de toutes les familles de produits laitiers.

- La consommation de produits laitiers a lieu avant tout aux repas et à domicile ; le lait se consomme surtout au petit déjeuner, mais également au goûter et en soirée, tandis que le fromage et l'ultra-frais se partagent les fins de repas.

Mais d'après diverses études récentes, Inca2 et Credoc notamment, la consommation de produits laitiers est en baisse auprès de l'ensemble de la population, des adultes comme des enfants, des hommes comme des femmes. La seule catégorie laitière à se développer significativement en quinze ans est l'ultrafrais, et principalement le yaourt, mais cette tendance ne suffit pas à compenser la baisse du lait et celle du fromage. Les enfants et les femmes, et tout particulièrement les préadolescents de onze à quatorze ans ont significativement réduit leur consommation. L'étude ENNS 2006 menée dans le cadre du PNNS montre que 72 % des filles de quinze à dix sept ans ne consomment pas les repères du PNNS (3 à 4 PL par jour). La même situation critique se retrouve chez les femmes de plus de cinquante ans.

Introduction

Bernard SALLE *

Le lait et les produits laitiers c'est-à-dire les formules pour nourrisson, les yaourts et les fromages restent la principale source de calcium dans l'alimentation humaine soit, deux tiers des apports. Le lait de vache apporte 1 200 mg de calcium par litre et les fromages entre 150 et 1 000 mg par 100 grammes. Le calcium est biodisponible car lié à la caséine ou à des polypeptides et donc facilement absorbable. Un régime équilibré apporte entre 600 et 700 mg de calcium par jour ; les produits laitiers assurent le complément lorsque les besoins augmentent. Ainsi chez l'adolescent, la femme enceinte, le sujet âgé, la femme ménopausée, ils permettent d'assurer un apport supérieur à 1 000 mg/jour.

Il faut indiquer que le calcium est absorbé par l'intestin de façon active grâce au métabolite actif de la vitamine D, le 1,25dihydroxyvitamine D. Ce métabolite est synthétisé à partir de la vitamine D. Le statut en vitamine D de l'individu dépend de l'ensoleillement et des apports en cette vitamine par voie orale. En France, comme l'ont montré de nombreuses études, la majorité de la population est carencée en vitamine D, particulièrement le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et le sujet après cinquante ans. Il est donc nécessaire de veiller à l'apport en vitamine D dans cette population d'âge.

Le lait et les produits laitiers assurent un apport protéique important ainsi que des peptides bioactifs. Ils sont source de phosphore, de potassium, d'oligo-éléments (zinc, iodé, sélénium) de vitamines A, du groupe B.

Quatre vingt-quinze pour cent des français consomment des produits laitiers mais sont peu attirés par le lait frais en dehors du nouveau-né et du nourrisson. Les industriels au cours de ces trente dernières années ont considérablement amélioré la qualité des produits laitiers pour répondre soit aux besoins du nourrisson soit aux besoins et au goût des consommateurs. Ils peuvent agir sur la composition du lait : suppression du lactose, modification de la teneur et de la qualité des protéines, diminution de la quantité des graisses. Ils peuvent modifier la qualité des matières grasses en rajoutant des acides gras essentiels ou des acides gras polyinsaturés à longue chaîne. Ils peuvent remplacer les hydrates de carbone, changer le rapport calcium/phosphore, rajouter des acides aminés (taurine carnitine) et des vitamines en particulier vitamine D.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Les quatre exposés suivants ont pour objet d'exposer la nécessité et l'intérêt des produits laitiers aux quatre âges de la vie : le nouveau-né et nourrisson, l'adolescent, l'adulte, la femme ménopausée et le sujet âgé.

L'alimentation du nouveau-né et du nourrisson. État des lieux en France en 2007

Mots Clés : nouveau né, nourrisson, lait maternel, formules lactées

Newborn and infant nutrition in France in 2007

Key-Words (Index Medicus) : Newborn. Infants. Human milk. Formule

Jean-François DUHAMEL **, Bernard SALLE *

RÉSUMÉ

L'alimentation du nouveau né et du nourrisson se partage entre allaitement maternel et alimentation artificielle. L'allaitement maternel est rapidement abandonné en France dans les huit premières semaines après l'accouchement bien que les propriétés nutritionnelles du lait de femme soient adaptées, à la croissance du petit nourrisson, à son éveil psycho moteur et sensoriel et jouent un rôle dans la prévention de l'obésité et du diabète de type1. Les préparations industrielles ont été considérablement améliorées ces dernières années pour se rapprocher de la composition du lait maternel ; mais leur nombre sur le marché et leurs indications dans des situations particulières sont source de difficultés ou d'erreurs de prescription. Néanmoins, les préparations lactées sont essentielles pour la croissance et la minéralisation osseuse du nourrisson jusqu'à trois ans.

SUMMARY

Newborns and infants are mainly fed with maternal and/or formula milk. In France, breast-feeding is abandoned about 8 weeks after delivery on average, even though it is well known that it is best for growth and sensory development. Several formulas are claimed to mimic maternal milk, but their large number is a source of confusion. Up to three years of age, formula milk and cow's milk are important for growth and skeletal mineralization.

Dans notre pays, le mode d'alimentation des nouveau-nés et nourrissons se partage de façon très inégale entre l'allaitement maternel et l'alimentation artificielle et il nous paraît justifié d'aborder successivement ces deux chapitres en y ajoutant une troisième partie intéressant les laits spéciaux qui représentent également une part importante des prescriptions.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Jean-François Duhamel, Clinique de Pédiatrie — Caen

Article reçu et accepté le 5 novembre 2007

LE LAIT DE FEMME [1]

Les connaissances concernant le lait de femme se sont largement complétées au cours des dernières années. Sur le plan nutritionnel, aux données déjà connues concernant les protéines et leur répartition, les lipides ou le lactose, sont venues s'ajouter celles intéressant de façon plus précise les acides gras essentiels, acide linoléique, acide alpha-linolénique mais aussi acide arachidonique et docosahexaenoïque avec la mise en évidence de leur rôle dans le développement cérébral, celui de la vision et du développement psychomoteur permettant ainsi de souligner le privilège des nouveau-nés et nourrissons allaités. La faible minéralisation du lait de femme et sa richesse en vitamines A, E, C, folates et B 12 comme celle en oligoéléments hormis le fer avec une biodisponibilité inégale renforce l'importance de ce côté nutritionnel. Tous ces éléments sont en outre adaptés à l'immaturité digestive, enzymatique et surtout rénale des premiers mois de la vie. A ceci vient s'ajouter le rôle du lait de femme dans la prévention des infections ; en effet, sont présentes d'une part des cellules vivantes, monocytes, macrophages et lymphocytes ; d'autre part des immunoglobulines IgA S, lysozyme, lactoferrine, nucléotides et oligosaccharides qui sont en concentration les troisièmes composants du lait de femme c'est-à-dire 8 à 10g/litre. L'ensemble de ces éléments intervient de façon parfaite-ment démontrée dans la prévention contre les agressions virales et bactériennes. En complément mais ceci est plus discuté, l'allaitement maternel pourrait avoir un rôle de prévention contre certaines manifestations allergiques, intolérance aux protéines du lait de vache surtout, manifestations cutanées et respiratoires plus partiellement.

Une revue récente de Laetitia Niers illustre le rôle fondamental du lait de femme dans la prévention de l'infection ; elle développe les mécanismes d'action des oligosaccharides mais aussi celui des cytokines et des chemokines [1 bis].

Dans le lait de femme, celui recommandé à tous les nouveau-nés et nourrissons par l'OMS et les pédiatres, seuls manquent pour le nouveau-né à terme la vitamine D et à moindre degré la vitamine K. Pour les prématurés, la situation est plus complexe et des compléments énergétiques et minéraux sont en règle nécessaires.

Néanmoins, trois types de risque doivent être soulignés :

- le passage des virus, hépatite B ou HIV ce qui pose un difficile problème dans les pays en voie de développement,
- le passage des médicaments reçus par la mère,
- le passage des toxiques, tels que nicotine, alcool, drogues et dioxine.

Ceci ne correspond qu'à un nombre limité de situations, comme d'ailleurs les rares anomalies métaboliques du nouveau-né du type galactosémie congénitale ou déficit enzymatique du cycle de l'urée qui interdisent alors ce mode d'alimentation.

Il faut rappeler les recommandations de l'OMS : les avantages multiples et complémentaires ne sont observés de façon complète que si l'allaitement maternel est exclusif et prolongé au moins six mois. Ce choix est renforcé dans son intérêt, par son rôle dans la prévention de la mort subite du nourrisson mais aussi dans celui de prévention contre les risques ultérieurs d'obésité, pathologie en évolution exponentielle en France depuis vingt ans, et de certains diabètes.

En conclusion, nos deux messages pourraient être que médecins et paramédicaux doivent unir leurs efforts pour faciliter l'allaitement maternel, par des informations et implications au niveau des maternités et des consultations prénatales, mais que de leur côté, les pouvoirs publics devraient adapter la législation actuelle sur les congés maternité pour les femmes qui désirent allaiter. Il existe une discordance entre les deux mois post-nataux actuels et les recommandations de l'OMS de six mois d'allaitement exclusif. Ces mesures sont essentielles pour que l'incidence de l'allaitement maternel en France 50 % à un mois et 10 à 15 % à trois mois rejoigne celle des pays du nord de l'Europe où plus de 80 % des nourrissons sont encore allaités de façon exclusive à six mois de vie.

L'ALIMENTATION ARTIFICIELLE

Dans la situation actuelle, la France, avec ses 830 000 naissances en 2006 et un faible niveau d'allaitement maternel est confrontée de façon très majoritaire au choix d'une alimentation artificielle. C'est pourquoi depuis 1976 et 1978, les pédiatres nutritionnistes et les organismes nationaux type CNRS, AFSSA, CNERNA ont défini des règles quant à la composition des préparations artificielles destinées aux nouveau-nés et nourrissons et publiés au Journal Officiel [2, 3].

Le 10 janvier 1994, un arrêté est venu modifier ceux de juillet 1976 et mars 1978. L'ensemble des produits est issu de transformations du lait de vache. L'objectif sur le plan nutritionnel d'abord était de se rapprocher le plus possible de la composition du lait de femme d'une part, et de couvrir le mieux possible les besoins énergétiques, minéraux et vitaminiques de l'enfant de l'autre [4, 5]. Le lait de vache contient par litre trois fois plus de protéines, six fois plus de caséine, trois fois plus de minéraux, sodium, potassium, calcium et six fois plus de phosphore avec comme conséquence une charge osmotique rénale trois fois plus élevée que celle du lait de femme.

En outre, le lait de vache manque d'acides gras essentiels, de vitamines, d'oligo-éléments mais aussi d'oligosaccharides, d'IgAS et autres anticorps, de nucléotides, lactoferrine et lysozyme. C'est dire que des transformations sont considérables pour répondre aux besoins des nourrissons depuis la période néonatale.

Les préparations artificielles ont été divisées en trois groupes :

- préparations pour nourrissons de la naissance jusqu'à cinq mois,
- lait de suite de cinq à douze mois,
- lait de croissance pour la période de un à trois ans.

Les plus grandes modifications ont été les suivantes : réduction de la concentration en protéines et rééquilibrage entre protéines solubles et caséine. Les formules les plus récentes n'en contiennent plus que 12 à 14 g/litre pour celles destinées aux nouveau-nés et jeunes nourrissons (préparation pour nourrissons) contre 33 g/litre dans le lait de vache avec parallèlement, une réduction du pourcentage de caséine. La taurine 50 mg/litre a été ajoutée.

Parallèlement, les concentrations en sodium, protéines, calcium et phosphore ont été réduites avec le souci de rapprocher le rapport calcium phosphore de deux c'est-à-dire celui de lait de femme. Ces premières modifications ont permis la réduction de la charge osmotique rénale autour de 100 mosmol/l.

Au niveau des lipides, l'évolution la plus importante a d'abord été l'adjonction d'acides gras essentiels c'est à dire acide linoléique et acide alpha-linolénique dans un rapport de cinq à dix à partir d'huiles végétales, palme, coprah, tournesol, soja, colza, coco. Depuis deux ans et sur les conseils de l'European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) des acides gras polyinsaturés à longue chaîne ont été ajoutés dans la majorité des formules : 0,5 % des acides gras totaux pour l'acide arachidonique, 0,3 % pour ceux de la lignée n-3 acide docosahexaenoïque en raison de leur intérêt quant au développement neurologique et de la vision [6, 7]. Par contre, ils n'influent pas la croissance [8]. De plus, l'ensemble des préparations a été enrichie en carnitine : autour de 15 mg/l.

Sur le plan des glucides, les préparations pour nourrissons en contiennent 70 à 80g/litre donc plus que le lait de vache avec dans la majorité des préparations 70 % de lactose et 30 % de dextrine maltose. Pour couvrir les apports nutritionnels conseillés en 2001 par l'AFSSA chez le nourrisson et l'enfant, les concentrations en vitamines et en oligo-éléments particulièrement vitamines A, E, C, Folates et en fer ont été complétées.

Dans ces conditions, nous disposons actuellement de préparations dont la qualité est très améliorée depuis ces dernières années et ceci compense d'une certaine façon la place trop réduite de l'allaitement maternel.

Il est également utile de rappeler la nécessité de reconstitution des biberons avec une eau plate peu minéralisée, de préférence eau minérale naturelle et insister sur les mesures d'hygiène rigoureuse concernant les biberons et les tétines.

SITUATIONS PARTICULIERES

Dans des situations cliniques particulières, de nouvelles préparations sont maintenant proposées : nourrissons à risque d'infection ou d'allergie, troubles du transit intestinal, pathologies métaboliques.

Le premier chapitre intéresse celui des risques infectieux ou allergiques avec la nécessaire réflexion concernant les prébiotiques et les probiotiques.

Les prébiotiques dont le concept a été décrits par Gibson et Roberfroid en 1995 sont des ingrédients non digestibles qui exercent un effet bénéfique chez l'homme sur la croissance et l'activité d'un nombre limité de bactéries dans le côlon [9]. Il s'agit essentiellement de fructo ou galacto-oligosaccharides, qui présent à des concentrations proches de celles du lait de femme exerceraient un rôle de prévention contre les risques allergiques ou infectieux. Plusieurs études récentes sont venues confirmer cette hypothèse dans le domaine de la dermatite atopique [10]. Des présentations à l'ESPGHAN de E. Buzzese en 2006 apportent aussi des arguments quant à leur rôle de prévention contre les infections respiratoires et la diarrhée aiguë.

Les probiotiques, souches bactériennes vivantes de type bifido-bactéries ou lactobacillus dont la présence limite le développement d'une flore pathogène et intervient de façon bénéfique sur le développement des fonctions immunitaires, ont fait l'objet de très nombreuses études chez le nourrisson. Ils interviennent de façon positive sur les risques et la gravité des diarrhées aiguës, de façon plus discutée sur celui des atopies [11, 12]. Ils sont actuellement présents dans plusieurs préparations pour nourrissons ; dans l'avenir, leur présence associée à celle des prébiotiques devrait faire l'objet d'études complémentaires.

D'autres préparations intéressent des populations particulières ou des situations pathologiques particulières :

- Préparations pour prématurés, 7 à 9 % de l'ensemble des nouveau-nés, plus riches en protéines et calories, en acides gras essentiels et minéraux et micronutriments,
- Préparations destinées aux nouveaux-nés présentant des régurgitations, situation très fréquente dans les premiers mois de la vie, elles sont épaissees en caroube 4 g/l ou en amidon de riz, maïs ou/et pommes de terre, au niveau de 20g/l.
- Préparations transit et acidifiées pour les situations de constipation ; plus riche en lactose et contenant des fibres.
- Préparations (hypoallergéniques) HA dont les protéines sont partiellement hydrolysées et proposées par certaines équipes en prévention des manifestations allergiques dans des familles à risque. Une méta-analyse récente met en doute leur efficacité [13].
- En cas d'intolérance prouvée aux protéines du lait de vache, il faut proposer pour une durée d'un an, des formules dont les protéines, caséine, ou protéines solubles sont hydrolysées de façon plus ou moins poussée avec un poids moléculaire inférieur à 1 500 pour certaines, à 4 000 pour d'autres et même une formule exceptionnelle où il n'existe que des acides aminés libres, le « néocate » ainsi venu compléter cette gamme, et indiquée en cas de rares intolérances aux petits peptides.
- Reste encore les préparations pauvres ou sans lactose pour les diarrhées aiguës en relais des solutés hydroélectrolytiques et les préparations élaborées en fonc-

tion d'une anomalie enzymatique telle la phénylcétonurie ou pour la mucoviscidose tel le Cystilac que nous avons mis au point il y a huit ans avec Gérard Lenoir.

CONCLUSION

Un effort important devrait être fait par le corps médical et para-médical mais aussi par les pouvoirs publics en terme de congés maternité pour faciliter l'allaitement maternel. Pour le choix entre les préparations artificielles, la tache des médecins est d'une extrême difficulté puisqu'il porte sur environ deux cents propositions en excluant les formules très spécifiques à une pathologie.

Les formules ont bénéficié au cours des dernières années d'améliorations successives considérables mais leur nombre en rend la connaissance et la prescription précise bien difficiles, les choix sont souvent arbitraires. Les ventes en grande surface limitent en outre le poids des conseils. Pour l'avenir, nous ne pouvons que souhaiter une amélioration de la formation du corps médical et paramédical et des pharmaciens dans ce domaine ; une réduction du nombre de formules et une commercialisation de nouvelles préparations plus limitée et appuyée par des études nutritionnelles contrôlées comme le recommande le Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie [14] et la Société Européenne de gastro-entérologie et Nutrition (ESPGHAN) [15] seraient nécessaires.

Ces évolutions complémentaires devraient assurer une plus grande logique et une plus grande rigueur dans l'alimentation de zéro à trois ans.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Salle B.L. — Le lait de femme. In : Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet O. — Traité de nutrition Pédiatrique. 1^{re} ed. Paris Maloine, 1993, 373-400.
- [1^{bis}] Niers L., Stasse-Wolthuis M., Rombouts F.M., Rijkers G.T. — Nutritional support for the infant's Immune system. Nutr. Rev. 2007, 65, 347-60.
- [2] Les aliments diététiques et de régime dans l'enfance. *Journal officiel de la République Française*. 1976, 5519-24.
- [3] Dispositions relatives aux aliments diététiques. *Journal Officiel de la République Française*. 1978, 4070-2.
- [4] Fomon S.J. — Requirements and recommended dietary intakes of protein during infancy *Pediatr. Res.*, 1991, 30, 391-5.
- [5] Beaufrère B., Briand A., Ghisolfi J., Goulet O., Putet G., Rieu D. *et al.* — Nourrissons, enfants et adolescents. In : AFSSA, CNERNA-CNRS. Apports nutritionnels conseillés pour la population française 3^e ed Tec et Doc. Ed. — Londres-Paris- New York 2001 : 255-291.
- [6] Uauy R., Hoffman D.R., Mena P., Llanos A., Birch E.E. — Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment results of randomized controlled trials. *J. Pediatr.*, 2003, 143, S 17-S25.

- [7] Lapillone A., Clarke S.D., Heird W.C. — Plausible mechanism for effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on growth. *J. Pediatr.*, 2003, 143, S9-S16.
- [8] Makrides M., Gibson R.A., Udell T., Ried K. — and the International LCPUFA investigators. Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81, 1094-1101.
- [9] Gibson G.R., Roberfroid M.B. — Dietary modulation of the human colonic microflora : introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.*, 1995, 125, 1401-12.
- [10] Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. — A mixture of pediatric oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch. Dis. Child.*, 2006, 91, 814-9.
- [11] Salminen S. — Human studies on probiotic : aspects of scientific documentation. *Scand. J. Nutr.*, 2001, 45, 8-12.
- [12] Taylor A.L., Dunstan A., Prescott S.L. — Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increased the risk of allergen sensitization in high-risk children : a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, 119, 184-91.
- [13] Osborn D.A., Sinn J. — Formula containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006, 4, CD003741.
- [14] Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Préparations pour nourrissons et préparations de suite : pour une commercialisation et une communication basées sur les preuves. *Arch. Pediatr.*, 2007, 14, 319-21.
- [15] Koletzko B., Baker S., Cleghorn G. and al. — Global standard for the composition of infant formula : recommandations of an ESPGHA N coordinated international expert group. *JPGN*, 2005, 41, 584-599.

Produits laitiers et croissance osseuse

Mots-clés : Lait. Produits laitiers. Adolescent. Os et tissu osseux. Fracture osseuse

Milk products and bone growth

Key-words (Index medicus) : Milk. Dairy products. Adolescent. Bone and bones. Fractures, Bone

René RIZZOLI *

RÉSUMÉ

Le capital osseux maximal, la quantité d'os nous permettant de nous tenir debout dans des conditions de risque fracturaire minimal, est atteint à la fin de la deuxième décennie de vie. Ce capital est principalement déterminé par des facteurs génétiques. Divers autres facteurs peuvent influencer le niveau de ce capital, dont une phase d'accumulation rapide se déroule au cours de la puberté. Parmi ces facteurs, les apports nutritionnels, particulièrement ceux en calcium et en protéines, jouent un rôle favorable significatif. Les produits laitiers associent ces deux nutriments. Des enfants évitant les produits laitiers ont un risque fracturaire augmenté. Ce risque pourrait demeurer élevé à un âge plus avancé. Diverses études d'intervention ont démontré les effets bénéfiques des produits laitiers sur l'accumulation du capital osseux au cours de la croissance. En conclusion, dans une perspective de prévention primaire de l'ostéoporose et des fractures qui lui sont associées, il est impératif de promouvoir des apports de produits laitiers suffisants, pour assurer l'obtention d'un capital osseux optimal.

SUMMARY

Maximal bone capital — the amount of bone required to stand and walk with a minimal risk of fracture — is reached by the end of the second decade of life. This bone capital is primarily determined by genetic factors. However, other factors, and particularly dietary components such as calcium and protein, have a favorable influence. Dairy products contain both these nutrients. Children who do not consume dairy products are at a higher risk of fracture, which persists later in life. Various intervention studies have demonstrated beneficial effects of dairy products on bone capital. Sufficient intake of dairy products helps to

* Service des Maladies osseuses, Département de Réhabilitation et Gériatrie, Hôpitaux Universitaires et Faculté de médecine de Genève CH-1211 Genève 14

Tirés à part : Professeur René Rizzoli, même adresse.

Article reçu et accepté le 5 novembre 2007

ensure optimal bone capital, a major factor in primary prevention of osteoporosis and fragility fracture.

INTRODUCTION

Le squelette assure des fonctions de soutien et joue un rôle important dans les homéostasies minérale et acide-base. Une fonction de soutien efficace implique un système osseux solide, qui assurent une masse suffisante et une structure adaptée. Le capital osseux maximal est atteint en fin de deuxième décennie de vie et, dans des conditions normales, permet de résister avec succès à une contrainte mécanique [1]. Entre 60 et 80 % de la variance du capital osseux de l'âge moyen sont déterminés par des facteurs génétiques, dont l'influence s'exerce dès la naissance, voire au cours de la vie fœtale [2, 3]. Des facteurs environnementaux peuvent modifier les influences génétiques, compromettre l'accumulation du capital osseux, augmenter la fragilité osseuse et, par conséquent, exposer à un risque accru de fracture. Dans la perspective d'une prévention primaire efficace, et afin d'affronter avec un capital osseux aussi optimal que possible les dégâts osseux liés à la carence hormonale de la ménopause et à l'âge avançant, il est primordial de tirer bénéfice du contrôle de ces facteurs environnementaux (Fig. 1). Ainsi, au cours de la croissance, dans l'enfance et l'adolescence, promouvoir une nutrition équilibrée et un exercice physique régulier, et éviter des facteurs de risque tels que tabac et alcool, sont des mesures préventives de l'ostéoporose à privilégier absolument [4].

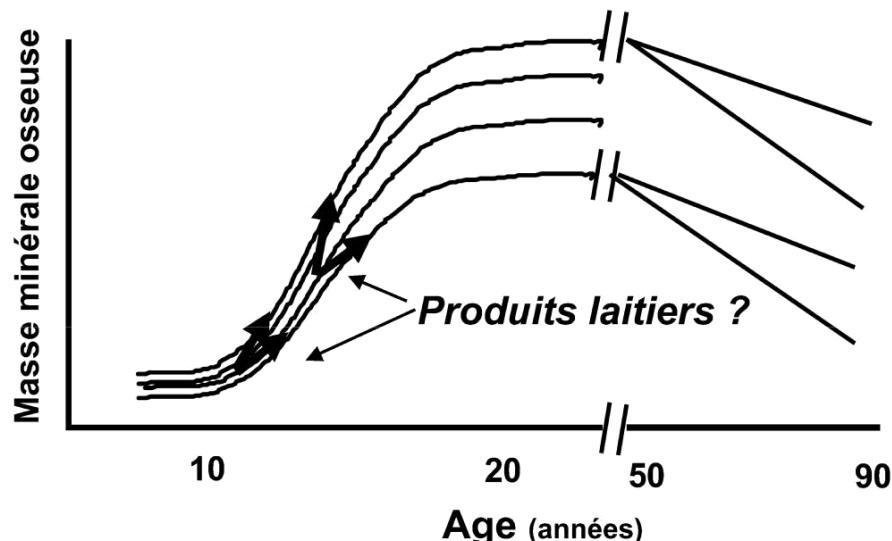


Fig. 1. — Croissance osseuse et capital osseux de l'âge moyen. Les apports nutritionnels, particulièrement ceux en calcium et en protéines, peuvent moduler la croissance principalement déterminée de manière génétique.

NUTRITION ET CROISSANCE OSSEUSE

Tout au long de l'enfance et de l'adolescence, la croissance et l'augmentation de la masse minérale osseuse suivent une courbe, une voie déterminée génétiquement [2]. Toute carence nutritionnelle peut altérer la croissance et déplacer les sujets vers une courbe moins favorable, conduisant à un capital maximum insuffisant. Au contraire, des apports nutritionnels adéquats permettent de suivre la meilleure courbe de croissance osseuse possible et, partant, d'atteindre un capital osseux optimal. Après la ménopause, toute réduction de la densité minérale osseuse d'un écart-type (environ 10 %) est associée à un doublement du risque fracturaire [5]. Par conséquent, une augmentation de 10 % du capital osseux maximal devrait conduire à une diminution significative du risque de fracture dans la deuxième moitié de l'existence. Deux nutriments ont fait l'objet d'une attention particulière : le calcium et les protéines.

Apports calciques et croissance osseuse

Diverses études ont mis en évidence une association positive entre gain osseux et apports calciques. Ces associations semblent s'observer plus volontiers avant la puberté. Une relation causale ne peut cependant pas être établie avec certitude sur la base d'études d'association. Des études d'intervention contrôlées contre placebo offrent un degré d'évidence plus convaincant. Des suppléments de calcium, donnés sous forme d'ultrafiltrats du lait, augmentent la densité et la masse minérales osseuses, plus particulièrement au niveau du squelette périphérique, aussi bien chez la fillette que chez le garçon prépubères [6, 7]. Le bénéfice semble persister au moins une année après l'arrêt de la supplémentation. Ces effets positifs ont été attribués à une diminution du remodelage osseux et, par conséquent, à un comblement de l'espace de résorption. En revanche, lorsqu'un sel de phosphate de calcium ou un extrait de calcium laitier est administré, au lieu de carbonate ou de citrate-malate de calcium, un effet supplémentaire sur la taille des os, le modelage, a été suggéré.

On ne sait pas encore avec certitude si le gain osseux persiste après l'arrêt de la supplémentation. Une méta-analyse récente de tous les essais thérapeutiques publiés comparant un supplément de calcium à un placebo conclut à un effet durable, au niveau du membre supérieur tout au moins [8]. Dans un suivi à long terme, jusqu'à l'âge adulte, d'une cohorte de jeunes filles ayant participé à l'âge de huit ans à une étude d'intervention avec 850 mg de supplément calcique d'origine laitière par jour, on a constaté une persistance de l'effet sur le capital osseux maximal dans la moitié de l'effectif avec une ménarche plus précoce [9]. Cela pourrait suggérer qu'un effet prolongé du calcium sur le modelage s'observe pour autant que le supplément intervienne près de la ménarche.

Apports protéiques et croissance osseuse

Au cours d'études longitudinales, il apparaît que les gains osseux sont proportionnels à la quantité de protéines alimentaires ingérées, même après ajustement pour les

apports calciques [10, 11]. Cette association positive est principalement observée avant la puberté. Il semble aussi que les apports protéiques modulent les effets du calcium sur le gain de masse osseuse de garçons prépubères [12]. En effet, le bénéfice osseux d'une supplémentation calcique n'intervient que chez les garçons avec apports protéiques spontanés inférieurs à la médiane. Au-dessus de celle-ci, la différence n'est pas significative, suggérant qu'à apports protéiques élevés, les besoins en calcium pour une croissance optimale pourraient être moindres.

Dans une étude prospective portant sur des enfants et adolescents entre six et dix-huit ans, les apports nutritionnels ont été enregistrés de manière annuelle, sur une période de quatre ans[13]. La taille et la masse des os de l'avant-bras, mesurées par scanner, de même qu'une évaluation indirecte de la résistance aux fractures, étaient positivement corrélées aux apports protéiques. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude d'intervention avec un supplément protéique, afin de déterminer si la corrélation mentionnée ci-dessus est une association ou une relation causale. La production hépatique de l'hormone IGF-I est stimulée par les protéines alimentaires ingérées [11]. L'IGF-I augmente la croissance longitudinale et radiaire des os ; de plus, en stimulant la réabsorption tubulaire du phosphore et la synthèse rénale de calcitriol, ce qui conduit donc à une absorption intestinale plus élevée de calcium et phosphore, l'IGF-I contribue à assurer un environnement minéral approprié pour la minéralisation du tissu osseux nouvellement formé (Fig. 2).

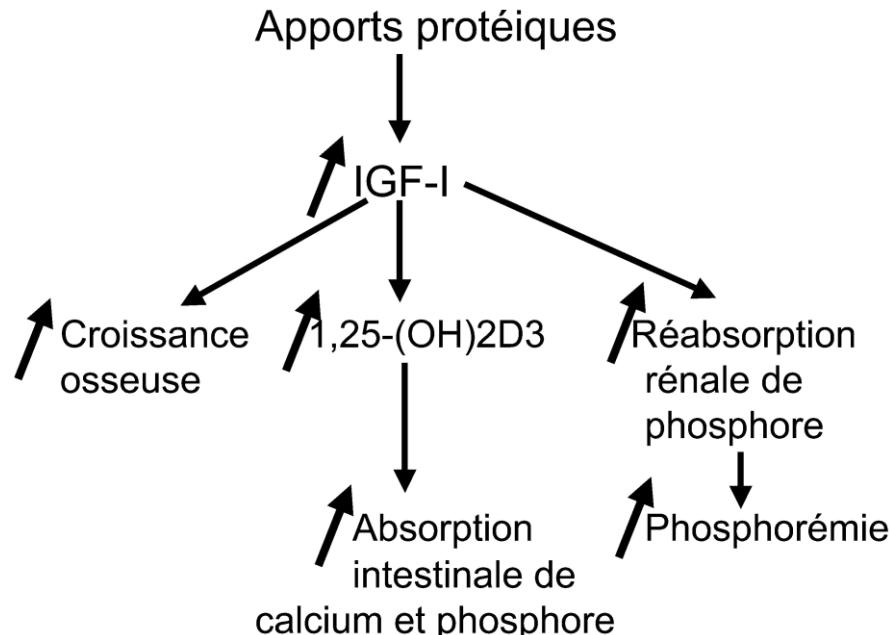


Fig. 2. — Effets des protéines alimentaires sur la production de l'IGF-1 et sur l'homéostasie du calcium et du phosphore.

IGF-I : Insulin-like growth factor 1.

Produits laitiers et croissance osseuse

En plus du calcium, du phosphore, des calories et des vitamines, un litre de lait apporte 32 à 35 g de protéines, principalement de la caséine, mais aussi les protéines du petit-lait qui contiennent de nombreux facteurs de croissance cellulaire (Tableau 1). Nombre d'études transversales et longitudinales concluent à un effet favorable des produits laitiers sur la santé osseuse [14-18]. Une carence en produits laitiers au cours de l'enfance prédispose aux fractures [19]. Une association positive existe entre gain osseux, capital osseux maximal à l'âge adulte, dimensions osseuses, stature, et consommation de produits laitiers. On pourrait alors envisager que le calcium influence surtout le remodelage et, partant, la densité volumique, alors que les protéines auraient un effet sur le modelage, donc la taille des os. Les deux phénomènes contribueraient à assurer une meilleure solidité, une meilleure résistance mécanique et, partant, un moindre risque fracturaire.

Les premières études d'intervention avec des suppléments de lait se sont déroulées en Angleterre à la fin des années 1920. En fournissant environ 0,5 litre de lait par jour aux enfants dans les écoles, le gain de taille a été augmenté. Nombre d'essais ont confirmé par la suite les bénéfices osseux des produits laitiers sur la santé osseuse. Dans une étude randomisée et contrôlée, des jeunes filles de douze ans ont reçu une pinte de lait, correspondant à 568 ml [20]. Comparées au groupe contrôle, ces jeunes filles ont eu un gain de masse minérale osseuse supérieur, particulièrement au niveau des membres inférieurs, associé à des taux sériques d'IGF-I plus élevés. Comparé à du calcium sous forme de comprimés, un supplément de fromage a augmenté la masse d'os cortical [21]. Un effet sur le modelage osseux est probable, vu que le diamètre des os métacarpiens était augmenté de manière significative chez des enfants chinois recevant un supplément de lait.

Tableau 1. — Teneurs moyennes en calcium, phosphore, protéines et énergie des produits laitiers

	Calcium (mg/100 g)	Phosphore (mg/100 g)	Protéines (g/100 g)	Energie (kcal/100 g)
Lait de vache	125	99	3.3	65
Petit-lait	105	97	3.5	36
Camembert	680	500	19.7	306
Emmental	1090	810	28.6	404
Parmesan	1220	770	36.3	400

CONCLUSION

La croissance osseuse est influencée par les apports nutritionnels, particulièrement le calcium et les protéines. Les produits laitiers, qui fournissent ces deux nutriments, pourraient améliorer le capital osseux de l'âge adulte, et contribuer ainsi à réduire le risque fracturaire plus tard dans la vie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rizzoli R., Bonjour J.P. — Determinants of peak bone mass acquisition. In *Osteoporosis : Pathophysiology and Clinical Management* (in press). (The Humana Press Inc., Edit), 2008.
- [2] Ferrari S., Rizzoli R., Slosman D., Bonjour J.P. — Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 358-361.
- [3] Rizzoli R., Bonjour J.P., Ferrari S.L. — Osteoporosis, genetics and hormones. *J. Mol. Endocrinol.* 2001, 26, 79-94.
- [4] Prentice A., Schoenmakers I., Laskey M.A., De Bono S., Ginty F., Goldberg G.R. — Nutrition and bone growth and development. *Proc. Nutr. Soc.* 2006, 65, 348-360.
- [5] Marshall D., Johnell O., Wedel H. — Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj.* 1996, 312, 1254-1259.
- [6] Bonjour J.P., Carrie A.L., Ferrari S., Clavien H., Slosma D., Theintz G., Rizzoli R. — Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Invest.* 1997, 99, 1287-1294.
- [7] Chevalley T., Bonjour J.P., Ferrari S., Hans D., Rizzoli R. — Skeletal site selectivity in the effects of calcium supplementation on areal bone mineral density gain : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in prepubertal boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 3342-3349.
- [8] Winzenberg T., Shaw K., Fryer J., Jones G. — Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children : meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj.* 2006, 333, 775-778.
- [9] Cevalley T., Rizzoli R., Hans D., Ferrari S., Bonjour J.P. — Interaction between calcium intake and menarcheal age on bone mass gain : an eight-year follow-up study from prepuberty to postmenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 44-51.
- [10] Rizzoli R., Ammann P., Chevalley T., Bonjour J.P. — Dietary protein intakes and bone strength. In *Nutritional Aspects of Osteoporosis*. (Elsevier Academic Press, Edit), 2004.
- [11] Rizzoli R., Bonjour J.P. — Dietary protein and bone health. *J. Bone Miner. Res.* 2004, 19, 527-531.
- [12] Chevalley T., Bonjour J.P., Ferrari S., Rizzoli R. — High protein intake enhances the positive impact of physical activity on bone mineral content in pre-pubertal boys. *J. Bone Miner. Res.*, 2008, 23, 131-142.
- [13] Alexy U., Remer T., Manz F., Neu C.M., Schoenau E. — Long-term protein intake and dietary potential renal acid load are associated with bone modeling and remodeling at the proximal radius in healthy children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 82, 1107-1114.

- [14] Black R.E., Williams S.M., Jones I.E., Goulding A. — Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002, 76, 675-680.
- [15] Heaney R.P. — Calcium, dairy products and osteoporosis. *J. Am. Coll. Nutr.* 2000, 19, 83S-99S.
- [16] Kalkwarf H.J. — Childhood and adolescent milk intake and adult bone health. In *Nutritional Aspects of Osteoporosis 2006*. (Elsevier B.V., Edit). 2007.
- [17] Kalkwarf H.J., Khoury J.C., Lanphear B.P. — Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003, 77, 257-265.
- [18] Rizzoli R., Bonjour J.-P., Chevalley T. — Dietary protein intakes and bone growth. In *Nutritional Aspects of Osteoporosis 2006*. (Elsevier B.V., Edit), 2007.
- [19] Goulding A., Rockell J.E., Black R.E., Grant A.M., Jones I.E., Williams S.M. — Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J. Am. Diet Assoc.* 2004, 104, 250-253.
- [20] Cadogan J., Eastell R., Jones N., Barker M.E. — Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls : randomised, controlled intervention trial. *Bmj.* 1997, 315, 1255-1260.
- [21] Cheng S., Lyytikainen A., Kroger H., Lamberg-Allardt C., Alen M., Koistinen A., Wang Q.J., Suuriniemi M., Suominen H., Mahonen A., Nicholson P.H., Ivaska K.K., Korpeila R., Ohlsson C., Vaananen K.H., Tytärusky F. — Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-y-old girls : a 2-y randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 82, 1115-1126 ; quiz 1147-1118.

Lait et produits laitiers dans la prévention et le traitement des maladies par carence

Mots-clés : Lait. Produits laitiers. Carences nutritionnelles. Ostéoporose. Calcium. Vitamine D.

Prevention and treatment of deficiency diseases with milk and dairy products.

Key-words (Index medicus) : Milk. Dairy products. Deficiency diseases. Osteoporosis. Calcium. Vitamin D

Charles-Joël MENKES *

RÉSUMÉ

En Occident, le lait et les produits laitiers dérivés sont la principale source du calcium, indispensable, non seulement, à la régulation du métabolisme osseux, mais aussi à l'activation des systèmes enzymatiques, à la coagulation sanguine et à la contraction musculaire. Par contre, en Extrême-Orient et dans une grande partie de l'Afrique, l'apport calcique est assuré, surtout, par les végétaux et les poissons. Les apports quotidiens recommandés varient selon les pays et les institutions. À partir de dix-douze ans, les besoins sont de 1 000 mg par jour, mais augmentés à 1 200-1 500 mg par jour, à l'adolescence (quatorze-dix-huit ans), en fin de grossesse, après la ménopause et chez l'homme de plus de soixante-cinq ans. Les doses supérieures à 2 000 mg par jour sont inutiles, la limite inférieure étant fixée à 700-800 mg par jour. Le régime optimal correspond, quotidiennement, à trois prises de laitages. Le rôle préventif du calcium sur l'ostéoporose est controversé, mais on s'accorde sur l'importance de corriger une éventuelle carence, plus inquiétante si elle est associée à un déficit en vitamine D. La correction de la carence vitamino-calcique permet de prévenir les fractures des sujets âgés. Elle est obligatoirement associée aux traitements, préventifs ou curatifs, de l'ostéoporose. Elle s'impose aussi chez les sujets qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose.

SUMMARY

Milk and dairy products are the main sources of calcium in western countries. In contrast, most calcium ingested in eastern and black African countries comes from vegetables and fish. Calcium is necessary for optimal bone metabolism and for many other biological

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Charles-Joël Menkès, même adresse

Article reçu et accepté le 5 novembre 2007

systems. Recommended daily calcium intake differs among countries and even among institutions. Daily intake should be at least 1000 mg after the age of 10-12 years, and 1200-1500 mg/day for adolescents (14-18 years), pregnant women, and men over 65. There is no added benefit beyond 2000 mg, but intake should not fall below 700-800 mg/day. Three servings of dairy products are needed to meet recommended daily calcium intake. The importance of calcium in the management of osteoporosis is controversial. However, experts agree on the need to correct calcium deficiency, especially when associated with vitamin D deficiency. Calcium and vitamin D supplementation is essential to prevent fractures in deficient elderly subjects. Calcium and vitamin D should be systematically added to treatments for patients with established osteoporosis and for those with risk factors.

Le tissu osseux extra cellulaire se compose, grossièrement, pour moitié de protéines, dont le collagène de type I et pour moitié de cristaux de phosphate de calcium. C'est dire l'importance d'une diététique correcte pour l'acquisition et le maintien d'une masse osseuse optimale car l'os est une structure en perpétuel renouvellement. Chaque cycle de remodelage comporte une phase de résorption osseuse suivie d'une phase de formation osseuse. L'équilibre entre résorption et formation est sous la dépendance de nombreux facteurs, hormones, cytokines, facteurs de croissance, activité physique, apports alimentaires. La résultante entre les quantités d'os formé et d'os résorbé est la balance osseuse qui devient négative en cas d'ostéoporose, avec une fragilisation de la matrice osseuse.

En raison du vieillissement de la population, l'ostéoporose est un problème de santé publique majeur en raison du risque de fractures et de la répercussion sur la qualité de vie des patients. L'ostéoporose se manifeste cliniquement dans des sites où il existe une proportion relativement importante d'os trabéculaire, c'est-à-dire les vertèbres (50 % d'os trabéculaire), la hanche (30 % d'os trabéculaire), le radius [1,2].

De nombreux facteurs interviennent pour maintenir la solidité de l'os, mais la masse osseuse est l'un des plus importants. Une perte de 12 % à 15 % de la masse osseuse double le risque de fracture. Toute diminution de la réserve en calcium du squelette entraîne une diminution de la masse osseuse avec fragilisation et risque de fracture [3].

Des besoins journaliers en calcium ont été définis pour couvrir chez l'adulte les pertes par la peau, la sueur, les ongles, les urines et les sécrétions digestives, soit 4 à 8 mmol/jour, en fonction de l'activité physique et des autres composants du régime, notamment du sodium qui augmente la calciurie. Un manque de calcium stimule la sécrétion de parathormone qui favorise la résorption osseuse [2]. Le calcium soluble du sang (1 %) intervient également dans la contraction musculaire, la régulation de la pression artérielle, la transmission nerveuse et l'activation des systèmes enzymatiques.

La dose journalière conseillée chez l'adulte, jusqu'à la ménopause, est de 25 mmol (1000mg)/jour et à partir de la ménopause de 37,5 mmol (1500mg)/jour [4].

Pendant la croissance, un apport suffisant de calcium est nécessaire pour acquérir un pic de masse osseuse correct, mais il n'y a pas de bénéfice supplémentaire à attendre d'un apport calcique supérieur au besoin. Il est conseillé de deux à huit ans : 35 mmol (1 400mg)/jour et de 9 à 17 ans : 37 mmol(1500mg)/jour [1]. Les recommandations d'apport calcique varient selon les experts et d'un pays à l'autre [5] et certains travaux, récents, mettent en doute l'intérêt à long terme du pic de masse osseuse acquis dans l'enfance [6].

Tableau 1. — Apports calciques journaliers recommandés [5]

Âge	France	CEE	USA
1-3 ans	600	400- 800	800
4-9 ans	700	400- 800	800
10-12 ans	1000	600-1200	1200
12-19 ans	1200	600-1200	1200
Adulte	800-900	500-1000	800
Grossesse	1000-1200	600-1450	1200
Allaitement	1200	900-1500	1200

Les produits non laitiers, la viande, les légumes et les fruits, apportent environ 200mg/jour de calcium, le complément étant assuré par les produits laitiers et les eaux minérales plus ou moins riches en calcium [7].

La teneur en calcium des produits laitiers (Tableau 2) varie de 120mg/100g pour les moins riches (lait entier ou demi écrémé, fromage de Brie ou de chèvre frais) à 1200mg pour le Beaufort et le Gruyère [7].

Tableau 2. — Teneur en calcium des principaux produits laitiers [7] (mg pour 100g)

Lait et dérivés	
Lait entier ou ½ écrémé	120
Yaourts	150
Fromages frais	120
Petits-suisses	100
Crèmes glacées	130-160
Fromages	
Brie	120
Chèvre frais/sec	120/200
Camembert, Pont l'Évêque	400

La teneur en calcium du lait humain est plus faible que celle du lait de vache, en moyenne 28-30 mg de calcium pour 100 g avec un rapport calcium/phosphore de 2, ce qui est considéré comme optimal pour l'absorption digestive du calcium. Ce rapport n'est que de 1,2 dans le lait de vache [5].

En Afrique noire, la ration quotidienne de calcium est faible, 300-400 mg/jour. Une étude récente a montré qu'un apport supplémentaire de 1 500 m de carbonate de calcium chez des femmes enceintes ne modifiait ni la teneur en calcium du lait maternel, ni le métabolisme osseux de l'enfant, jusqu'à 1 an [8]. Au Japon, la ration de calcium recommandée par le ministère de la santé, de 600mg/jour, est rarement atteinte et les produits laitiers ne représentent que 32 % car ils sont moins prisés que dans les pays occidentaux, en raison de la fréquence de l'intolérance au lactose [9]. Cette carence doit être corrigée car la durée de vie augmente et le nombre de fractures du col du fémur a doublé de 1987 à 2002 [9]. En Malaisie, une étude portant sur un groupe de cent soixante-treize chinoises ménopausées a montré qu'un apport de lait supplémentaire pouvait réduire la perte osseuse, mesurée par l'ostéodensitométrie avec un effet rémanent possible à vingt et un mois. L'apport calcique était de 710mg/jour dans le groupe avec lait et de 466mg/jour dans le groupe contrôle [10].

Les produits laitiers sont également une source de magnésium, potassium, zinc, sodium, folate, thiamine, riboflavine, vitamines B6, B12, A, E et D [11].

Le rôle du calcium dans la prévention de l'ostéoporose et du risque de fractures a été très controversé [12,13]. Comme l'indique Heaney [2], l'ostéoporose est une maladie plurifactorielle qui ne se résume pas à un problème de supplément diététique en calcium. Une revue générale portant sur cent trente-neuf publications depuis 1975, dont cinquante-deux études randomisées et contrôlées, a montré, sauf dans deux cas, un effet positif sur l'os. Par contre les résultats des études de cohorte sont plus difficiles à interpréter en raison de la difficulté d'évaluer rétrospectivement la quantité exacte de calcium absorbé à long terme. Chez les sujets âgés de plus de soixante-cinq ans un supplément en calcium de 1300 mg à 1 700mg/jour réduit la perte osseuse et le risque fracturaire, en présence de vitamine D, qui intervient dans l'absorption du calcium.

À distance de la ménopause, la privation d'oestrogènes, la carence alimentaire en calcium, la carence en vitamine D favorisent la dégradation osseuse. Chappuy *et coll.* [14] ont montré que l'association de vitamine D3 et de calcium permettait de diminuer le risque de fracture du col fémoral chez des femmes âgées, en institution.

Une méta-analyse portant sur l'efficacité des suppléments en calcium pour prévenir la perte osseuse des femmes ménopausées a été publiée en 2003, par The Cochrane Collaboration [15].

L'étude a porté sur quinze publications de grande qualité, représentant 1 800 femmes ménopausées traitées par placebo ou calcium, à raison de 500mg à 2 000mg/jour, avec ou sans vitamine D. L'étude de Chappuy *et coll.* [14] a été écartée en raison

d'une dose journalière de vitamine D dépassant les 400UI/jour, ce qui laissait planer un doute sur la part respective du calcium et de la vitamine D, dans la prévention des fractures du col.

La mesure de la densité minérale osseuse a montré que la perte osseuse chez les femmes qui avaient pris du calcium, pendant deux ans et plus, était moindre que celles qui étaient sous placebo.

Peu d'études ont été faites sur la prévention des fractures par les suppléments de calcium, cependant la méta-analyse montre une tendance à la réduction des fractures vertébrales et une moindre tendance à la réduction des fractures non vertébrales, en particulier, le poignet et la hanche.

Les auteurs concluent sur l'importance d'un apport suffisant de calcium, avec ou sans vitamine D, selon qu'il y a ou non carence, pour prévenir la perte osseuse.

La controverse a été relancée par une publication récente mettant en cause l'intérêt du calcium dans la prévention secondaire des fractures [16]. Cette étude prospective, randomisée, contre placebo, a comparé chez 5 292 sujets de plus de soixante-dix ans, ayant déjà eu une fracture et non immobilisés, l'effet de 1g/jour de calcium, de 800 UI de vitamine D ou des deux associés. Avec un suivi de vingt-quatre à soixante-deux mois, quel que soit le traitement, aucune différence dans la prévention de nouvelles fractures n'est constatée par rapport au placebo.

La discussion reste ouverte, car malgré l'importance numérique de l'étude, un certain nombre de biais méthodologiques ne permettent pas une conclusion définitive et incitent à proposer de nouvelles études [17].

En cas de lithiasie urinaire calcique, il convient non seulement d'assurer une diurèse quotidienne d'au moins deux litres, mais aussi, contrairement à ce que l'on pourrait penser, un apport en calcium de 800 mg à 1 000 mg par jour, pour éviter l'ostéolyse et l'aggravation de l'hypercalciurie [7,18].

Un apport suffisant de calcium est donc indispensable, un taux normal de vitamine D étant assuré, notamment chez l'enfant et les sujets de plus de soixante-cinq ans et tout spécialement chez les femmes âgées, ménopausées de longue date.

Cet apport calcique est assuré par les produits laitiers complétés, éventuellement, par des sels de calcium par voie orale et des eaux minérales riches en calcium. Trois ou quatre prises de produits laitiers, par jour, suffisent à couvrir les besoins [19].

Les carences en calcium sont relativement rares contrairement aux carences en vitamine D, indispensable à l'absorption intestinale du calcium.

L'hypovitaminose D est fréquente en fin de grossesse, surtout en hiver et au printemps, et demande à être corrigée [20]. Le manque de vitamine D est particulièrement important dans les pays nordiques, en hiver, et mal couvert par les produits laitiers [21]. En France, une enquête portant sur vingt villes et 1 569 sujets, a mis en évidence une carence dans 14 % des cas, avec des valeurs plus basses dans le nord du

pays. Une constatation analogue a été faite chez 1 195 femmes belges ménopausées, même lorsqu'elles recevaient des suppléments vitamino-calciques [22, 23]. L'insuffisance en vitamine D favorise l'hyperparathyroïdisme secondaire, facteur d'ostéo-lyse avec un accroissement du risque fracturaire.

La dose quotidienne, souhaitable, de vitamine D est de 700-800 UI avec une concentration sérique d'au moins 75 nmol/l [24].

L'utilisation de **lait enrichi** en calcium et en vitamine D permet de contrôler l'hyperparathyroïdie réactionnelle et agit favorablement sur la densité minérale osseuse, en fonction des sites de mesure [25, 26].

Le traitement ou la prévention d l'ostéoporose fracturaire par les bisphosphonates doit être associé à un apport de calcium et vitamine D suffisant, tout en sachant que la prise simultanée de calcium inhibe l'absorption intestinale des bisphosphonates. Une étude comparant l'effet du calcium alimentaire ($>= 800\text{mg/jour}$) avec 400 UI de vitamine D, à l'alendronate 10mg/ jour, avec ou sans 1000mg de calcium a montré une augmentation de densité minérale osseuse, chez des femmes ménopausées, pour les groupes traités par l'alendronate. L'association au calcium avait comme seul effet, de diminuer un peu le facteur de résorption NTx [27].

La pertinence clinique d'un apport en calcium basé majoritairement sur les produits laitiers, a été très **contestée**, par le journaliste scientifique Thierry Souccar [28]. Il estime que l'industrie agroalimentaire mondialisée, encourage une surconsommation de lait et de produits lactés, grâce à une publicité aguicheuse, basée sur des travaux discutables. Le lait de vache ne serait pas adapté à l'alimentation humaine et l'apport excessif en calcium favoriserait l'ostéoporose post-ménopausique, par épuisement des ostéoblastes, entre autres méfaits. Malgré une attitude très polémique et très orientée, ce document a le mérite d'attirer l'attention sur l'arbitraire de la ration calcique recommandée et sur l'intérêt de diversifier les sources de calcium.

Toutes ces controverses ont conduit un groupe d'experts à tenter de se mettre d'accord sur la prescription de calcium et vitamine D pour prévenir et traiter l'ostéoporose [29].

Le taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) nécessaire au maintien d'une sécrétion de parathormone normale a été fixé à 50 nmol/l.

Pour la consommation de calcium, les recommandations varient de 400 à 1 500 mg/jour. Un apport systématique de calcium, en l'absence de facteurs de risque d'ostéoporose, n'est pas recommandé. Un supplément de calcium et vitamine D est réservé aux femmes qui ont un risque élevé d'ostéoporose, aux femmes ostéopéniques et ostéoporotiques. La dose de vitamine D doit être suffisante pour assurer un taux sanguin d'au moins 50 nmol/l. En cas de carence en calcium avérée, la quantité de calcium et de vitamine D sont fixées en fonction de l'importance de la carence.

Après soixante-cinq ans, l'absorption intestinale du calcium et la capacité d'adaptation à un régime pauvre en calcium diminuent. Le risque de fracture est réduit par

le calcium et la vitamine D associés, soit 1 000 à 1 200 mg de calcium et 800 UI de vitamine D par jour. Une surveillance de cette association s'impose pour éviter les risques de surdosage.

Tout traitement de l'ostéoporose doit être associé à du calcium et de la vitamine D.

CONCLUSION

Le calcium et la vitamine D sont indispensables pour assurer un remodelage osseux équilibré. En France et dans les pays occidentaux, la principale source de calcium alimentaire provient du lait et des produits laitiers. Il est inutile de dépasser la dose quotidienne de calcium recommandée, soit trois prises par jour, la limite supérieure étant de 2 g/jour.

L'absorption intestinale du calcium se fait en présence de vitamine D et de nombreuses études de population ont montré la relative fréquence de l'hypovitaminose D dans certaines populations, nord de la France, pays nordiques, femmes enceintes, sujets âgés. La dose efficace, en prévention, est de 800UI/jour, visant à assurer un taux sanguin de 50 nmol/l.

Il est inutile de donner des suppléments calciques à des sujets normaux. Par contre, quelles que soient les controverses et les biais méthodologiques des différentes publications, un supplément de calcium et vitamine D est nécessaire chez les femmes qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose, en cas d'ostéopénie et d'ostéoporose, chez les sujets âgés, en institution notamment. Tous les traitements de l'ostéoporose doivent être associés à un supplément en calcium et vitamine D.

L'observance de la prise médicamenteuse de calcium est très mauvaise. Elle peut être compensée par la consommation de produits laitiers, en quantité raisonnable, de préférence allégés en matières grasses et enrichis en vitamine D. Celle-ci n'est pas présente, naturellement, en quantité suffisante, dans le lait.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] INSERM. — Ostéoporose. Stratégies de prévention et de traitement. *Les Éditions INSERM*, Paris, 1996.
- [2] Heaney R.P. — Calcium dairy products and osteoporosis. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2000, 19, 835-895.
- [3] Heaney R.P. — Calcium needs of the elderly to reduce fracture risk. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2001, 20, 1929-1975.
- [4] NIH Consensus conference. — Optimal calcium intake. *J.A.M.A.*, 1994, 272, 1942-1948.
- [5] Salle B. — Le calcium à travers les âges. *Institut Danone Editeur*, Bruxelles, 2006.
- [6] Gafni R.I., Baron G. — Childhood bone mass acquisition and peak bone mass may not be important determinant of bone mass in late adult life. *Pediatrics*, 2007, 119 suppl 2, S 131-S 136.

- [7] Hubert J., Hubert C., Jungers P., Daudon M., Hartemann P. — Eau de boisson et lithiasse calcique urinaire idiopathique. Quelles eaux de boisson et quelle cure de diurèse ? *Progrès en Urologie*, 2002, 12, 692-699.
- [8] Jarriou L.M., Prentice A., Sawo Y., Laskey M.A., Bennett J., Goldberg G.R., Cole T.J. — Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation study in pregnant Gambian women : effects on breast-milk calcium concentrations and infant birth weight, growth and bone mineral accretion in the first year of life. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 83, 657-666.
- [9] Zhang Y., Ojima T., Murata C. — Calcium intake pattern among Japanese women across five stages of health behavior change. *J. Epidemiol.*, 2007, 17, 45-53.
- [10] Ting G.P., Tan S.Y., Chan S.P., Karuthan C., Zaitun Y., Suriah A.R., Chee W.S. — A follow-up study on the effects of a milk supplement on bone mineral density of post-menopausal Chinese women in Malaysia. *J. Nutr. Health Aging*, 2007, 11, 69-73.
- [11] Ranganathan R., Nicklas T.A., Yang S.J., Berenson G.S. — The nutritional impact of dairy product consumption on dietary intakes of adults (1995-1996) : The Bogalusa heart study. *J. Am. Diet Assoc.*, 2005, 105, 1391-1400.
- [12] Kanis J.A., Passmore R. — Calcium supplementation of the diet : not justified by present evidence. *B. M. J.* 1989, 298, 137-140.
- [13] Nordin B.E.C., Heaney R.P. — Calcium supplementation of the diet : justified by present evidence. *B.M.J.*, 1990, 300, 1056-1060.
- [14] Chapuy M.C., Arlot M.E., Dubœuf F., Brun J., Crouzet J.B., Arnaud S., Delmas P., Meunier P.J. — Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1637-1642.
- [15] The Cochrane database of systematic reviews (Complete Reviews). Calcium supplementation on bone loss in post menopausal women. *The Cochrane Library*, 2003, issue 4, Art. n° : CD 004526.
- [16] Record trial group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low trauma fractures in elderly people (Randomized evaluation of calcium or vitamin D, Record) a randomized placebo controlled trial. *Lancet*, 2005, 365, 1621-1628.
- [17] Sambrook P. — Vitamin D and fractures : quo vadis ?*Lancet*, 2005, 365, 1599-1600.
- [18] Curhan G.C., Willet W.C., Rimm E.B., Stamper M.J. — A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 833-838.
- [19] Fulgoni V.L., Huth P.J., Dirienzo D.B., Miller G.D. — Determination of the optimal number of dairy servings to ensure a low prevalence of inadequate calcium intake in Americans. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2004, 23, 651-659.
- [20] Salle B.L., Delvin E., Lapillonne A., Bishop J., Glorieux F.H. — Perinatal metabolism of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, 1317 S-1324 S.
- [21] Välimäki V.V., Löyttyniemi E., Välimäki M.J. — Vitamin D fortification of milk products does not resolve hypovitaminosis D in young Finnish men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007, 61, 493-497.
- [22] Chapuy M.C., Preziosi P., Maamer M., Arnaud S., Galan P., Hercberg S., Meunier P.J. — Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos. Int.*, 1997, 7, 439-443.
- [23] Neuprez A., Bruyère O., Collette J., Reginster J.Y. — Vitamin D inadequacy in Belgian post menopausal osteoporotic women. *BMC Public Health*, 2007, 7, 64.
- [24] Bischoff-Ferrari H.A. — How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 2007, 18, 401-407.

- [25] Daly R.M., Brown M., Bass S., Kukulian S., Nowson C. — Calcium-and-vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men : a 2-year randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.*, 2006, 21, 397-405.
- [26] Moschonis G., Manios Y. — Skeletal site-dependent response of bone mineral density and quantitative ultra-sound parameters following a 12-month dietary intervention using dairy products fortified with calcium and vitamin D : the Post menopausal Health Study. *Br. J. Nutr.* 2006, 96, 1140-1148.
- [27] Bonnicks S., Broy S., Kaiser T., Teutson C., Rosenberg E., Delucca P., Melton M. — Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2007, 23, 1341-1349.
- [28] Souccar T. — Lait, mensonges et propagande. *Thierry Souccar Edition*, Vergèze, France, 2007.
- [29] Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L., Buriet N., Delmas P., Reginster J.Y. — Le calcium et la vitamine D dans la prise en charge de l'ostéoporose. *J. Gynécol. Obst. Biol. Reprod.*, 2007, 22 juin.

Lait et produits laitiers dans la prévention et le traitement des maladies de pléthora

Mots-clés : Lait. Produits laitiers. Obésité. Diabète. Syndrome métabolique x

Milk and dairy products in the prevention and therapy of obesity, type 2 diabetes and metabolic syndrome

Key-words (Index medicus) : Milk. Dairy products. Obesity. Diabetes mellitus. Metabolic syndrome x

Claude JAFFIOL *

RÉSUMÉ

Plusieurs études prospectives confirment une relation inverse indépendante et significative entre la consommation de lait, de produits laitiers et la prévalence de l'obésité, du diabète type 2, du syndrome métabolique et des affections cardio vasculaires ischémiques. Les mécanismes en cause sont multiples : réduction de la masse grasse par un effet inhibiteur du calcium sur la lipogénèse et la lipolyse à travers le système rénine angiotensine et la production de cortisol dans la graisse viscérale, intervention d'acides aminés du petit lait sur les centres régulateurs de l'appétit, l'insulino sensibilité et l'insulino sécrétion, réduction des chiffres tensionnels avec un effet bénéfique sur les affections cardio vasculaires ischémiques. Leur usage est recommandé à titre préventif chez les sujets à risque de développer une pathologie de surcharge et à titre thérapeutique chez les patients victimes de ces affections. Ils sont une source de protéines de haute qualité à un faible coût. Le recours aux produits allégés est préférable en raison des incertitudes concernant le risque athérogène des acides gras saturés contenus dans les laitages et de leur incidence inflationniste sur la ration calorique. Les contre indications sont les intolérances au lactose et l'allergie aux protéines laitières.

SUMMARY

Prospective trials have shown an independent negative correlation between dairy food consumption and overweight, type 2 diabetes, metabolic syndrome and ischaemic cardiovascular diseases. Large amounts of calcium can reduce intestinal fat absorption. They can also reduce lipogenesis, through an inhibitory effect on calcium calcitriol-mediated intracellular

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Claude Jaffiol, même adresse

Article reçu et accepté le 5 novembre 2007

fluxes. Some soluble aminoacids appear to reduce appetite and may also improve tissular insulin sensitivity, insulin secretion, arterial pressure and cardiovascular morbidity. Milk and dairy foods are recommended for patients with obesity, diabetes, hypertension and metabolic syndrome, and also for patients at risk. The high quality and low price of dairy proteins must be underlined. Controversy surrounding the possible atherogenic effect of dairy fatty acids means that fat-free milk and other dairy foods without added sugar should be preferred. Contraindications include lactose maltolerance and milk protein allergy.

Les pays industrialisés et en voie de développement sont de plus en plus affectés par les maladies de pléthora, diabète sucré de type 2, obésité et syndrome métabolique [1-5]. Aux USA, plus de la moitié de la population adulte et trente pour cent des enfants présentent un excès pondéral ; la France [6] et l'Europe n'échappent pas à cette évolution source de nombreuses comorbidités parmi lesquelles les affections cardiovasculaires ischémiques occupent une place écrasante qui en fait la première cause de mortalité.

La prévention et la prise en charge de ces maladies nécessite la connaissance préalable des facteurs responsables. Trois sont reconnus : le patrimoine génétique, l'alimentation et la sédentarité. De nombreuses enquêtes ont mis en évidence l'importance des changements survenus dans les habitudes alimentaires au cours du demi siècle écoulé avec une consommation accrue de sucres raffinés et de nutriments à haute densité énergétique.

Les conseils donnés au public pour lutter contre cette tendance privilégient les produits de la mer, les légumes frais et les fruits avec une réserve sur les laitages en raison de leur teneur en acides gras saturés [7-9].

Cette opinion largement répandue mérite d'être reconSIDérée à la lumière de travaux récents qui précisent l'intérêt du lait et des produits laitiers pour la prévention et le traitement des maladies de pléthora.

Analyse de la littérature

Certaines publications sont difficilement exploitables en raison de leur caractère rétrospectif, des incertitudes concernant la qualité et la quantité de calories et de produits laitiers consommés et d'une prise en compte incertaine des facteurs de risque impliqués dans les maladies de surcharge. Cette remarque nous a conduit à privilégier les études prospectives garantissant une rigueur méthodologique suffisante pour éviter ce genre de critiques.

Lait et obésité

Mirmiran et al [10] ont suivi durant un an 462 adultes [223 H- 239F].

La consommation des divers nutriments ainsi que la qualité et la quantité des produits laitiers consommés furent méticuleusement évaluées. Une analyse multi-

variée a pris en compte de nombreux paramètres, indice de masse corporelle [IMC], âge, activité physique, consommation calorique des divers macro nutriments, tension artérielle et d'autres facteurs de risque. Il existe une liaison inverse [$p<.05$] entre le nombre de prises quotidiennes de laitages et l'IMC avec une proportion moindre de sujets en surpoids ou obèses chez les plus gros consommateurs.

Zemel et al. [11] ont comparé l'évolution pondérale de trois groupes de sujets obèses soumis à un déficit calorique identique. Le groupe 1 (G_1) recevait une faible quantité de calcium (430 mg/j), le groupe 2 (G_2) et le groupe 3 (G_3) une quantité supérieure équivalente (1 200 mg/j) apportée sous la forme de carbonate de calcium (G_2) ou par des produits laitiers (G_3).

Au terme d'un suivi de vingt-quatre semaines, les sujets du groupe G_3 avaient perdu plus de poids, de masse grasse et de graisse tronculaire que ceux appartenant à G_1 et G_2 et les différences étaient significatives [$p<.01$]. La tolérance au glucose était améliorée à la fin du suivi dans le groupe G_3 . [$p<.01$] avec une diminution de 44 % de l'insuline plasmatique à jeun et de la TA systolique. [$p<.02$].

Les résultats de ces deux études confirment sur des bases méthodologiques rigoureuses les conclusions d'autres auteurs [12-16]. Seules, deux publications [17, 18] n'apportent pas les mêmes données ; toutefois, leur objectif prioritaire ne concerne pas l'évolution pondérale mais l'influence du lait sur la densité osseuse chez des adolescents, période où il est difficile d'évaluer l'influence de certains nutriments sur les fluctuations du poids.

Plusieurs mécanismes sont invoqués pour interpréter l'influence favorable du lait et des produits laitiers sur la masse grasse.

Le calcium inhibe l'absorption intestinale des acides gras [19], mais ce phénomène d'importance limitée est insuffisant pour expliquer le bénéfice observé dans les études précédentes.

Une autre hypothèse suggère que le calcium apporté par le lait pourrait réduire la graisse adipocytaire en inhibant l'action du calcitriol et par la même le flux intra cellulaire de Ca qui stimule la lipogénèse et diminue la lipolyse. Une étude expérimentale chez les souris agouti paraît confirmer cette théorie [20, 21].

La diminution de la graisse viscérale, facteur important de risque métabolique et cardiovasculaire, est une conséquence intéressante de la consommation de lait et laitages rapportée dans le travail prospectif de Zemel [11]. Cet effet bénéfique pourrait dépendre de l'apport calcique. Le tissu adipeux viscéral exprime une activité importante de la 11β hydroxystéroïde déhydrogénase type 1 [11β -HSD-1] qui assure une production de cortisol à partir de la cortisone supérieure à celle de la graisse sous cutanée. Zemel et al ont montré que ce phénomène est activé par le calcium intra cellulaire sous l'influence d'agonistes du calcitriol. Un apport accru de calcium dans l'alimentation réduit l'action du calcitriol, le flux calcique intracellulaire, et la production de cortisol impliqué dans la répartition topographique de la graisse abdominale. Cette hypothèse ne peut cependant rendre compte de l'efficacité

supérieure du calcium apporté par le lait par rapport au carbonate de calcium ajouté à la diète en quantités équivalentes dans le groupe témoin [11].

D'autres composés du lait dotés de propriétés bio-actives pourraient intervenir dans la régulation pondérale à différents niveaux [22] : c'est le cas du tryptophane précurseur de la sérotonine, qui pourrait avoir un effet satiétophène au niveau central ; d'autres acides aminés pourraient moduler la libération d'entéro hormo-nés, ghréline, glucagon like peptide 1 (GLP1), intervenant dans la régulation de l'appétit et le métabolisme insulinique [23]. Des protéines du petit lait ont une action inhibitrice sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine II [24] ; or, cette dernière est impliquée dans la régulation de la tension artérielle mais aussi de la masse grasse en augmentant la lipogénèse et en diminuant la lipolyse favorisant ainsi l'adiposité [25]. La découverte d'un système rénine angiotensine au sein des adipocytes [26] donne une importance supplémentaire à ce mécanisme régulateur. Son inhibition par les protéines du petit lait, casokinines et lactokinines, pourrait expliquer la perte pondérale rapportée dans les études prospectives que nous avons analysées.

Les acides gras trans du lait et l'acide linolénique pourraient également diminuer la lipogénèse intra adipocytaire. [27-29]

Lait et diabète sucré de type 2

L'accroissement spectaculaire du diabète de type 2 parallèlement à l'obésité dépend de facteurs environnementaux où l'alimentation et la sédentarité jouent un rôle essentiel sur un terrain génétique permissif.

La prévention de cette affection est une préoccupation majeure pour les médecins, les économistes et les responsables politiques.

L'exercice physique et le changement des habitudes alimentaires ont démontré leur efficacité dans plusieurs études de suivi de populations présentant un risque élevé de diabète [30]. La restriction calorique chez les sujets en excès pondéral, la suppression des sucres raffinés et l'augmentation de la ration protéique sont les mesures essentielles à prendre.

Dans ce contexte, le lait et les produits laitiers sont susceptibles d'offrir un intérêt particulier non seulement en apportant une quantité appréciable de protéines mais en améliorant le métabolisme du glucose.

Choi et al [31] ont suivi pendant douze ans une cohorte de 41 254 sujets de sexe masculin appartenant aux professions de santé [Health Professional Follow Up Study]. Il s'agit d'une étude prospective incluant un maximum de données sur les consommations alimentaires, la quantité et la nature des produits laitiers absorbés et prenant en compte de multiples facteurs de risque.

L'analyse multivariée confirme que l'incidence du diabète chez les plus gros consommateurs de laitages est diminuée de 23 % par rapport aux plus faibles utilisateurs. Le bénéfice est plus significatif avec les produits laitiers écrémés [RR : 0.88] qu'avec les laits entiers [RR : 0.99] cette liaison étant indépendante après

ajustement avec les apports glucidiques, caloriques, l'IMC, l'activité physique et l'hérédité diabétique.

L'influence favorable du lait et de ses dérivés dans la prévention du diabète de type 2 pourrait dépendre d'une amélioration de l'insulino sensibilité chez les patients à risque.

Cette hypothèse est confirmée par la Cardia Study [32]. Ces auteurs ont suivi pendant dix ans une cohorte de 3 157 adultes âgés de dix-huit à trente ans.

Ils ont évalué l'incidence cumulée de l'insulino résistance définie par au moins deux facteurs sur quatre retenus : tension artérielle > 130/85 mm Hg, IMC >30, rapport taille/hanche > 0,85 chez les femmes et 0,90 chez les hommes, intolérance au glucose caractérisée à jeun par une insulinémie d'au moins 20 µU /ml et une glycémie égale ou supérieure à 110mG/dl, dyslipidémie définie par un taux de HDL cholestérol < 35 mg/l ou de triglycérides > 200mg/l.

La consommation hebdomadaire de macro, micro nutriments et des produits laitiers était évaluée dans un questionnaire détaillé. Les sujets étaient classés en cinq groupes en fonction de l'importance de leur consommation de lait et de laitages. Le rapport insuline/glucose et le taux plasmatique de LDL cholestérol étaient évalués.

L'incidence cumulée de l'insulino résistance est réduite de deux tiers chez les plus gros consommateurs de laitages initialement obèses avec une diminution de moitié du rapport insuline/ glucose. Cette liaison est indépendante des autres facteurs de risque.

Selon Mennen [33], le risque de syndrome métabolique est diminué de 40 % chez les hommes consommant au moins une portion journalière de produits laitiers ou plus de 50g de pain ; l'influence favorable de la consommation de poisson ou de viande décrite par d'autres auteurs n'est pas retrouvée.

Les mécanismes impliqués dans l'action bénéfique du lait et des produits laitiers sur l'apparition d'un diabète de type 2 sont probablement multiples faisant intervenir la perte pondérale, l'amélioration de l'insulino sensibilité mais aussi l'action insulino sécrétrice de certains acides aminés contenus dans les protéines du lait. Plusieurs études ont confirmé chez l'animal et chez l'homme l'action stimulante de l'arginine, de la leucine et de la phénylalanine sur la sécrétion insulinique [34]. Cette voie ouvre d'intéressantes perspectives de recherche avec des applications potentielles du lait et de ses protéines au traitement diététique des maladies de surcharge.

Lait et maladies cardiovasculaires

Une association positive entre la consommation de produits laitiers et la mortalité cardiovasculaire a été rapportée [35-38], mais ces publications ne tiennent pas toujours compte des multiples facteurs de risque associés.

A l'opposé, Elwood *et al.*[39] concluent à une réduction des accidents cardiovasculaires ischémiques et cérébraux chez les consommateurs de laitages à partir d'une

méta analyse de dix études prospectives retenues pour leur rigueur méthodologique. Le résultat le plus significatif est l'absence d'augmentation du risque vasculaire chez les plus gros utilisateurs, risque qui est au contraire légèrement diminué [OR : 0.68-0.94]. Il n'apparaît pas de différence significative entre les usagers de lait entier et demi écrémé [OR : 0.89 vs 0.83]. Une relation inverse paraît démontrée entre la consommation de calcium et la tension artérielle [40] conduisant les auteurs de la DASH study à recommander les produits laitiers allégés dans la lutte contre l'hypertension [41].

L'influence du lait et des produits laitiers sur le profil lipidique sanguin fait l'objet de résultats contradictoires [42-44]. L'augmentation de la ration lipidique augmente le cholestérol LDL et HDL et diminue les triglycérides plasmatiques [45]. Selon Mennen [33] et Zemel [11], leur consommation n'élève pas le taux des triglycérides ni du cholestérol.

Pereira note une réduction des triglycérides [OR : 0,79] pour une prise supplémentaire quotidienne de produits laitiers [32].

Le pouvoir athérogène des laitages et le risque cardio vasculaire qui en découle est confirmé dans de nombreuses publications. Il semble que ces données très classiques méritent d'être reconsidérées à la lumière de travaux plus récents. Certains acides gras saturés du lait, palmitique, stéarique, myristique sont convertis en acides gras mono insaturés considérés comme moins athérogènes [46]. L'acide myristique aurait même des effets bénéfiques à faibles doses en augmentant le rapport HDL/LDL {[47]}.

Une enquête conduite au Royaume Uni par Lip et *al.* concernant un échantillon de deux cent vingt-quatre femmes de différentes origines ethniques conclue que le lait entier apportait seulement 5 % des graisses quotidiennement consommées [48] ce qui conduit à relativiser le risque cardiovasculaire potentiel de cet aliment. Doit on rappeler que la consommation des produits laitiers a diminué aux USA au profit des boissons sucrées avec une augmentation de l'incidence de l'obésité, du diabète, du syndrome métabolique et de leurs complications cardiovasculaires [49, 50].

CONCLUSION

Il est toujours difficile de relier un état pathologique à la consommation d'un aliment en raison des aléas des enquêtes par questionnaire et de la multiplicité des facteurs de risque susceptibles de fausser l'interprétation des études statistiques s'ils ne sont pas pris correctement en compte.

Le problème est encore plus difficile pour le lait en raison de la multiplicité des préparations commerciales contenant des quantités variables d'acides gras, de sucres ajoutés, fruits, informations qui ne sont pas toujours précisées dans les protocoles.

C'est dire la prudence avec laquelle il convient de recevoir les conclusions de certains travaux non prospectifs qui n'offrent pas une rigueur suffisante dans leur mise en œuvre et leur suivi.

L'analyse de la littérature à laquelle nous avons procédé repose sur une sélection de publications évitant ces aléas et ces critiques. Toutefois, malgré ces précautions, il faut se garder de certitudes apparentes, peut être sans lendemain, en ne retenant que de plus ou moins grandes probabilités qui devront être confirmées par des recherches complémentaires.

Les travaux que nous avons présentés ont le mérite d'ouvrir des pistes de recherche sur le rôle de certains constituants du lait qui peuvent posséder des propriétés encore inconnues comme agents bioactifs ou modifier la flore intestinale mise en cause à l'origine de l'obésité dans de très récentes publications [51].

D'un point de vue pratique, nous retiendrons comme hautement probable que le lait et les laitages offrent une potentialité intéressante dans la prévention des maladies de surcharge, obésité, diabète, syndrome métabolique et de leurs complications cardiovasculaires. Ils peuvent être recommandés à tout âge chez les sujets présentant des facteurs de risque à l'égard de ces pathologies.

Le rôle potentiellement athérogène des constituants lipidiques du lait prête encore à controverses justifiant des études complémentaires. Ces incertitudes conduisent à préférer les produits allégés ne comportant aucun sucre ajouté.

Le lait et ses dérivés assurent un apport protéique important, de grande qualité et de faible coût, présentant un intérêt indiscutable dans les diètes hypocaloriques hyperprotéiques.

La complémentation en acides omega 3 est à recommander en raison des multiples avantages de ces acides gras.

Les contre indications tiennent à l'intolérance au lactose et aux allergies aux protéines du lait.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] OMS 2003 Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une consultation de l'OMS. Genève No 894
- [2] Ogden CL., Carroll M., Curtin LR. *et al.* — Prevalence of overweight and obesity in the United States 1999-2004. *JAMA*, 2006, 295, 1549-1555
- [3] Wild S., Moglic G., Green A. *et al.* — Global prevalence of diabetes, estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27, 1047-1053
- [4] Jaffiol C. — Épidémiologie de l'obésité chez les adultes. In : Expliquez-moi l'obésité. Comprendre, prévenir, traiter. Delaveau P, Jaffiol C eds. Pharmathèmes Paris 2005

- [5] Jaffiol C — Nutrition diseases as an actual problem between genetic and environmental factors. *Revista română de Endocrinologie si metabolism*, 2006, 6 ; 47-58
- [6] Enquête Obépi Roche 2006 In : Abstract Diabétologie, 2007, No18, 15
- [7] Naidoo J, Willis J. — Health Promotion : Foundation for Practice. London Balliere Tindall 1994.
- [8] Shaper AG., Wannamethee G., Walker M. — Milk, butter and heart diseases *Brit.Med.J.*, 1991, 302, 786-787
- [9] Grant WB. — Milk and other dietary influences on coronary heart diseases. *Altern. Med. Rev.*, 1998, 3, 294
- [10] Mirmiran P., Esmaillizadeh A., Azizi F. — Dairy consumption and body mass index : an inverse relationship. *Intern. J. of Obesity*, 2005, 29, 115-121
- [11] Zemel MB., Thompson W., Milstead A. et al. — Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obesity Research*, 2004, 12, 582-590
- [12] Summerbell CD., Watts C., Higgins JP et al. — Randomized controlled trial of novel, simple and well supervised weight reducing diets in out patients. *Brit. Med. J.*, 1998, 317, 487-489
- [13] Zemel MB., Shi H., Greer B. et al. — Regulation of adiposity by dietary calcium *FASEB J.*, 2000, 14, 1132-1138
- [14] Barr SI., Mc Caron DA., Heaney RP. et al. — Effects of increase consumption of fluid milk on energy and nutrient intake, body weight and cardio vascular risk factors in healthy older adults. *American Diet. Assoc. J.*, 2000, 100, 810-817
- [15] Garrow JS., Webster JD., Pearson M. et al. — Inpatients, out patients randomized comparison of Cambridge diet vs diet in 17 obese women over 24 weeks. *Int. J. Obes. Relat. Disorders*, 1989, 13, 521-529
- [16] Carruth BR., Skinner JD. — The role of dietary calcium and other nutrients in moderating body fat in preschool children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001, 25, 559-566
- [17] Merrilees MJ., Smart EJ., Gilkhrist NL. et al. — Effects of dairy food supplements on bone mineral density in teenage girls. *Eur. J. Nutr.*, 2000, 39, 256-262
- [18] Bonjour JP., Carrie AL., Ferrari S. et al. — Calcium enriched foods and bone mass growth in pre puberal girls : a randomized, double blind placebo controlled trial. *Invest.* 1997, 99, 1287-1294
- [19] Welberg JWM., Monkelbaan JF., de Vries EG. et al. — Effects of supplemental dietary calcium on quantitative and qualitative fecal fat excretion in man. *Ann. Nutr. Metab.*, 1994, 38, 185-191
- [20] Shi H., Dirienzo D., Zemel MB. et al. — Effects of dietary calcium on adipocyte lipid metabolism and body weight regulation in energy restricted a P2 agouti transgenic mice. *FASEB J.*, 2001, 15, 291-293
- [21] Kim JH., Mynatt RL., Moore JW. et al. — The effects of calcium channel blockade on agouti induced obesity. *FASEB J.*, 1996, 10, 1646-1652
- [22] Shah H. — Effects of milk derived bioactives : an overview. *Br. J. Nutr.*, 2000, 84, 3-10
- [23] Bowen J., Noakes M., Clifton PM. — Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. *J.C.E.M.*, 2006, 91, 2913- 2919
- [24] Fitzgerald., Meinel H. — Milk protein derived peptide inhibitors of angiotensin-1 converting enzyme. *Brit. J. Nutr.*, 2000, 84, Suppl.1, S33-7
- [25] Jones BH. — Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology*, 1997, 138, 1512-1519

- [26] Goossens GH. — Possible involvement of the adipose tissue renine angiotensin system in the patho-physiology of obesity and obesity related disorders. *Obesity Reviews*, 2003, 4, 43
- [27] Morris K, Wang Y, Kim S et al. — Dietary and hormonal regulation of the mammalian fatty acid synthase gene. In Moustaid-Mossa N., Berdanier CD eds. : Nutrient gene interaction in health and disease. CRC Press 2001
- [28] Panigrahi K., Sampugna. — J6 Effects of transfatty acids on lipid accumulation in 3T3- L1 cells. *Lipids*, 1993, 28, 1069-1074
- [29] Beury MA., Kempa-Steezko A. — Conjugated linolenic acid modulates lipid composition in mice. *Lipids*, 1997, 32, 199-204
- [30] Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson JG. et al. — Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 1343-1350
- [31] Choi HK., Willett WC., Stampfer MJ. et al. — Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men. A prospective study. *Arch. Int. Med.*, 2005, 165, 997-1003
- [32] Pereira MA., Jacobs DR., Van Horn L. et al. — Dairy consumption, obesity, and insulin resistance syndrome in young adults. The Cardia Study. *J.A.M.A.*, 2002, 287, 2081-2089
- [33] Mennen L., Lafay L., Feskens EJM. et al. — Possible protective effect of bread and dairy products on the risk of the metabolic syndrome. *Nutr. Res.*, 2000, 20, 335-347
- [34] Manders RJ., Wagenmaker AJM., Koopman R. et al. — Co ingestion of a protein hydrolysate and amino acid mixture with carbo hydrates improves plasma glucose disposal in patients with type 2 diabetes. *The Amer. J. of Clinical Nutrition*, 2005, 82, 76-83
- [35] Grant WB. — Milk and other dietary influences on coronary heart disease. *Altern. Med. Rev.*, 1998, 3, 281-294
- [36] Seely S. — Diet and coronary disease : a survey of mortality rates and food consumption. Statistics of 24 countries. *Med. Hypotheses*, 1981, 7, 907-918
- [37] Segall JJ. — Dietary lactose as a possible risk factor for ischaemic heart disease. *Int. J. Cardiol.*, 1994, 46, 197-207
- [38] Moss M., Freed D. — The cow and the coronary, biochemistry and immunology. *Int. J. Cardiol.*, 2003, 87, 203-216
- [39] Elwood PC., Pickering JE., Hughes J. et al. — Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke. Evidence from cohort studies. *Europ. J Clin Nutr.*, 2004, 58, 718-724.
- [40] McCarron DA., Reusser ME. — Finding consensus in the dietary calcium blood pressure debate. *J. Amer. Coll. Nutr.*, 1999, 18, 398s-405s
- [41] Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. — DASH- Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approach to stop hypertension. *D.A.S.H. diet*. England J. Med., 2001, 344, 3-10
- [42] Spady DK., Woollett LA., Dietschy JM. — Regulation of plasma LDL cholesterol by dietary cholesterol and fatty acids. *Annu. Rev. Nutr.*, 1993, 13, 355-381
- [43] Tholstrup J. et al. — Fat high in stearic acid favourably affects blood lipids and factor VII coagulant activity in comparison with high in palmitic acid or high in myristic and lauric acids. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1994, 59, 371-377
- [44] Temme EHM., Mensink RP., Hornstra G. — Effects of medium chain fatty acids (MCFA), myristic acid, and oleic acid on serum lipoproteins in healthy subjects. *J. Lipid. Res.*, 1997, 38, 1746-1754.
- [45] Mensink RP., Katan M. — Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta analysis of 27 trials. *Arterioscl. Thromb.*, 1992, 12, 911-919

- [46] Legrand Ph. — Intérêt nutritionnel des lipides laitiers. *Cah. Nutr. Diet.*, 2005, 40, 1S 29- 1S 24
- [47] Dabadie H., Peuchant E., Bernard M. *et al.* — Moderate intake of myristic acid in sn ω 2 position has beneficial effects and enhances DHA of cholesteryl esters in an international study. *J. Nutr. Biochem.*, 2005, 16, 375-382
- [48] Lip GY., Mali I., Luscombe C. *et al.* — Dietary fat purchasing habits in whites blacks and Asian peoples in England- Implications for heart disease prevention. *Int. J. Cardiol.*, 1995, 48, 287-293
- [49] Cavadini C., Siega-Riz AM., Popkin BM. — US adolescent food intake trends from 1965 to 1996. *Arch. Dis. Child.*, 2000, 83, 18-24.
- [50] Popkin BM., Haines PS., Patterson RE. — Dietary changes in older americans 1977-1987. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, 55, 823- 830
- [51] Ley RE., Turnbaugh PJ., Klein S. *et al.* — Microbial ecology : human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, 444, 1022-1023.

COMMUNIQUÉ

En hommage à Michel BOUREL, qui aurait dû présider cette séance

Les produits laitiers

MOTS-CLÉS : LAIT. FORMULE INFANTILE. OSTÉOPOROSE. SYNDROME MÉTABOLIQUE X.
MÉNOPAUSE.

Bernard SALLE *

Le lait et les produits laitiers (formules pour nourrisson, fromages et yaourts) restent la principale source de calcium dans l'alimentation humaine (des apports) car sans eux il est impossible d'assurer les apports recommandés selon l'âge. Ils assurent de plus un apport protéique très important de bonne valeur biologique, ainsi que des peptides bio-actifs ; ils sont sources de phosphore, de potassium, d'oligo-éléments (zinc, iodé, sélénium...) et de vitamines (A, B₁₂, B₁, B₆...).

L'absorption active du calcium à tout âge s'effectue sous la dépendance du métabolite de la vitamine D la 1,25 dihydroxy vitamine D. La vitamine D est synthétisée à partir du 7 déhydro-cholestérol au niveau du derme sous l'influence des rayons ultra-violets et par conséquent du rayonnement solaire. La vitamine D ou cholécalciférol est transformée au niveau du foie en 25 hydroxy-calciférol et au niveau du rein en 1,25 dihydroxy-cholécalciférol. L'hypovitaminose D est relativement fréquente dans certaines populations du nord de la France et de l'Europe, chez les nourrissons, adolescents, les sujets âgés et les populations à peau colorée. Elle doit être corrigée pour éviter une réaction hyperparathyroïdienne néfaste pour l'os. La dose efficace à tout âge, en prévention, est de 800 à 1 000 UI/jour, à fin d'assurer un taux sanguin de 25 hydroxyvitamine D (qui représente le statut vitaminique D de l'individu) d'au moins 80 nmol/L (Vieth).

Chez l'adolescent et l'adulte, un régime équilibré apporte entre 600 et 700 mg par jour de calcium. La principale source de calcium alimentaire provient du lait et des produits laitiers et la consommation de lait et de produits laitiers enrichis ou non en vitamine D permet d'assurer, au mieux, le complément nutritionnel nécessaire lorsque les besoins atteignent 1 000 mg à 1 200 mg par jour .. Des

* Membre de l'Académie nationale de médecine

compléments peuvent aussi être fournis par quelques eaux minérales calciums, certaines étant malheureusement trop riches en sulfates. A noter que tous les autres aliments courants sont pauvres en calcium, à l'exception des fruits secs, et de quelques rares légumes. Cependant, la biodisponibilité du calcium d'origine végétale est souvent diminuée par la présence de substances insolubilisantes (phytates, oxalates, polyphénols) et est en général inférieure à celle du calcium du lait qui sert de référence. Dans les produits laitiers, la biodisponibilité du calcium est meilleure car le calcium est lié à des protéines (caséine) ou à des polypeptides ce qui facilite ainsi son absorption.

Recommandations de l'Académie nationale de médecine

— *Jusqu'à l'âge de cinq à six mois*, les besoins sont couverts intégralement par le lait de femme ou par les formules pour nourrisson ; après l'âge de six mois et jusqu'à trois ans les formules lactées (lait de suite et lait de croissance) sont nécessaires pour assurer les besoins en calcium, protéines et en acides gras essentiels, fer et vitamines. Ces formules ont bénéficié durant les dernières années d'améliorations successives : enrichissement en acides gras poly-insaturés, diminution de la quantité et amélioration de la qualité des protéines, enrichissement en certaines acides aminés, en vitamines liposolubles et hydrosolubles, en fer et en probiotiques. Il est important d'apporter après l'âge de six mois au moins un demi litre de lait sous forme de formules adaptées à l'âge. Le lait de vache entier ou demi écrémé n'est pas souhaité jusqu'à l'âge d'un an car il est pauvre en acides gras essentiels et en fer et trop riche en protéines.

Une réduction du nombre des formules (plus de deux cents actuellement sur le marché en France) avec commercialisation de nouvelles préparations lactées plus limitées s'avère indispensable. Ces nouvelles formules doivent s'appuyer non pas par des allégations non justifiées mais sur des études et des recommandations de l'AFSSA, de celles de la Société européenne de Gastro-entérologie et de Nutrition (ESPGAN) publiées en 2005 et du comité de Nutrition de la Société française de Pédiatrie (2007).

— *Les adolescents* qui ne consomment pas de produits laitiers sont déficients en calcium car leur régime de base ne fournit que 500 à 600 mg de calcium soit la moitié des apports nutritionnels conseillés (Cnema-Afssa, 2001). Ils ont un risque fracturaire élevé à moyen terme et à un âge avancé. Dans la perspective de la prévention primaire de l'ostéoporose après la cinquantaine et de fractures qui lui sont associées, il est important de promouvoir des apports en produits laitiers car diverses études d'intervention ont démontré les effets bénéfiques des produits laitiers sur l'accumulation du capital osseux au cours de la croissance.

- *Chez la femme enceinte*, les produits laitiers restent la source principale de calcium pour assurer ses besoins et ceux de son fœtus, l'apport conseillé de calcium étant de 1 000 à 1 200 mg/jour.
- *Chez l'adulte et la femme ménopausée*, l'association de calcium (1 200-1 500 mg/jour) et de vitamine D (800-1 000 UI/jour) permet de réduire le risque de fracture à partir de l'âge de cinquante ans, et tout particulièrement, chez les sujets âgés, qu'ils soient ou non, en institution. Les produits laitiers restent la source principale de calcium et protéines sous forme de lait allégé, fromages ou yaourts. Comme cela ne relève plus de la nutrition normale, une surveillance biologique s'impose pour éviter les risques d'un surdosage.
- *Ajustement en fonction de la pathologie*
- Chez la femme ménopausée ou le sujet âgé, le supplément en calcium et vitamine D doit être systématiquement conseillé s'il existe des risques importants d'ostéoporose ou s'il existe une ostéopénie révélée par l'ostéodensitométrie en association avec les différents traitements de la maladie, notamment les biphosphonates ; les apports calciques (1 200 mg/jour), chez eux, sont assurés en totalité ou partiellement par les produits laitiers.
- La prévention et le traitement des maladies de surcharge (obésité, diabète de type 2 et dyslipidémies) tire bénéfice des produits laitiers allégés, source de protéines et de calcium et d'agents bioactifs. L'adjonction de vitamine D et d'acides gras poly-insaturés oméga 3 au lait, offre d'intéressantes perspectives pour améliorer ses propriétés nutritionnelles.
- Enfin, *il importe de mettre en garde* contre les rumeurs alarmistes propagées par quelques livres récents qui attribuent aux produits laitiers (et donc au calcium) une longue liste de maladies (dont l'ostéoporose !).

Les seules contre-indications du lait sont l'allergie, en général non persistante, aux protéines laitières (surtout caséine) chez le nourrisson. L'intolérance au lactose par manque de lactase se voit essentiellement dans les populations asiatiques ou dans les régions méridionales et ne concerne que le lait de vache et non les fromages et produits fermentés.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 1^{er} avril 2008, a adopté le texte de ce communiqué moins une abstention.

Séance à l'Université Victor Segalen — Bordeaux II Site de la Faculté mixte de médecine et de pharmacie

Accueil

Manuel TUNON de LARA *

Accueillir l'Académie nationale de médecine est pour notre Université un honneur et un symbole. Héritière d'une longue tradition, issue de l'ancienne faculté de médecine et de pharmacie de Bordeaux, l'Université Victor Segalen Bordeaux II est une université multidisciplinaire ouverte sur le monde et rassemblée autour de l'Homme, de la Vie et de la Santé. Elle porte le nom de Victor Segalen, médecin de la marine, poète, voyageur passionné par le monde, dont la vie symbolise cette croisée des savoirs et des expériences de l'université bordelaise.

Aujourd'hui, plus de dix-huit mille étudiants y suivent des études dans tous les domaines des sciences du vivant. Quatre cents diplômes environ sont proposés au sein des quatorze composantes de l'université : unités de formation et de recherche en sciences médicales, sciences pharmaceutiques, odontologie, sciences de la vie, sciences de l'homme, sciences et modélisation, œnologie, sciences du sport et de l'éducation physique, instituts de santé publique d'épidémiologie et de développement, de cognitique, du thermalisme ainsi que l'Ecole supérieure de technologie des biomolécules de Bordeaux.

Le chemin parcouru par notre établissement depuis une quarantaine d'années a été marqué par un développement majeur des activités de recherche. L'université compte actuellement une cinquantaine d'équipes de recherche reconnues par le Ministère de l'Education nationale, de l'Enseignement supérieur et de la recherche dont trente-deux sont associées aux grands organismes de recherche (INSERM, CNRS, INRA). C'est sur ces laboratoires que sont adossés les enseignements de master et le doctorat d'université sous la gouverne de l'Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de la Santé.

* Président de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2 — 146 rue Léo Saignat. 33076 Bordeaux cedex.
www.u-bordeaux2.fr

Cette politique scientifique est structurée autour de huit axes prioritaires, dont cinq sont représentés par des instituts fédératifs de recherche (IFR) :

- Ê Cœur — Poumons — Vaisseaux — Thrombose (IFR 4)
- Ê Neurosciences (IFR 8)
- Ê Pathologies infectieuses, Immunité et Cancers (IFR 66) —
- Ê Santé publique (IFR 99)
- Ê Sciences de la vigne et du vin
- Ê Biologie végétale intégrative (IFR 103)
- Ê Biochimie et Génétique cellulaires
- Ê Sciences Humaines et Sociales

Comme la plupart des grands pôles universitaires français, le site bordelais évolue vers une concentration et une mutualisation de l'enseignement supérieur et de la recherche pour affronter la compétition internationale. L'avenir de l'Université Victor Segalen — Bordeaux II s'inscrit ainsi dans celui du PRES (Pôle Recherche Enseignement Supérieur) « Université de Bordeaux » qui associe les quatre universités bordelaises, trois écoles d'ingénieurs et l'Institut d'Etudes Politiques. Lauréat de l'opération campus 2008, l'Université de Bordeaux a pour ambition de se hisser à la hauteur des grands sites universitaires européens. Les forces vives de la biologie et des disciplines de santé portées par notre établissement sauront y contribuer. Leur reconnaissance par l'Académie nationale de médecine les y incitera.

Introduction

Jacques BATTIN *

Après Strasbourg au Parlement européen en 2006, puis Marseille au Pharo en 2007, l'Académie nationale de médecine a tenu sa séance délocalisée du 15 avril 2008 à Bordeaux. Pourquoi Bordeaux Porte Océane ? Parce que son port a créé sa richesse dont témoigne sa monumentalité qui l'a fait classer au Patrimoine mondial. Le large estuaire de la Gironde a souvent fait évoquer une bouche par laquelle la France respire, parle et boit. Par le port se sont noués très tôt des échanges, depuis les antiques routes de l'étain et du vin, mais pas seulement à but commercial. Si la famille Eyquem est venue du Portugal au XV^e siècle et s'enrichit dans le commerce de poisson, elle nous a donné Michel de Montaigne. Au XVI^e, un autre portugais Ephraïm Bueno s'est arrêté à Bordeaux pour y être reçu docteur devant la Jurade, avant de repartir à Amsterdam où il sera le médecin de Rembrandt qui fit son portrait. C'est une des preuves de l'ancienneté de cette Ecole, qui devint Faculté mixte de médecine et de pharmacie par un décret de 1875. Plusieurs de nos confrères y ont été étudiants, puis professeurs et gardent un souvenir ému de Francis Tayeau qui en fut doyen, de 1961 à 1968, avant d'être président de notre Compagnie en 1985. Cette Faculté s'honneure d'accueillir en ce jour, autour de son bureau au complet, une quarantaine de membres de l'Académie, dont notre très affectionné centenaire, le doyen Emile Aron venu de Tours. Elle a été inaugurée en 1888 par le président Sadi Carnot en même temps que l'Hôpital des Enfants Assistés. Ceci pour souligner qu'en un temps record et malgré la rançon à payer à l'Allemagne victorieuse en 1870, la III^e République avait pris conscience du nécessaire investissement dans l'enseignement et la recherche. Un semblable renouveau est à mener actuellement.

La thématique de cette séance se réfère à l'orientation précoce de la Faculté de Bordeaux vers ce que l'on appelait la pathologie exotique, qui englobe actuellement les problèmes de santé affectant l'Afrique, l'Asie, les Antilles, la Calédonie et La Réunion. Ainsi est retracée en premier la riche et glorieuse histoire de l'École de Santé navale si bien intégrée à la ville et à la faculté depuis plus d'un siècle, à côté des pôles d'excellence que sont les neurosciences et les sciences de la vigne et du vin associées à celles de la santé. Les problèmes sanitaires posés par les enfants d'immi-grés constituent un sujet d'actualité, exposé, au nom de la société espagnole de pédiatrie, par les collègues de Bilbao appartenant à cet arc atlantique, que l'on veut revigorir et qui marque l'ouverture au monde de l'Université Victor Segalen. Les

* Membre de l'Académie nationale de médecine

réceptions dans les cadres prestigieux de la Chambre de commerce (Palais Gabriel), de l'Hôtel-de-Ville (Palais Rohan) et du Château Mouton-Rothschild et la chaleur d'un beau soleil printanier auront grandement contribué au succès de cette journée.



L'École du service de santé des armées de Bordeaux, de 1890 à nos jours

Mots-clés : Médecine militaire/histoire

*The French Forces-medical school in Bordeaux. From
1890 to the present*

Key-words (Index medicus) : Military medicine/history

Gérard CAMILLERI *

RÉSUMÉ

Héritière des écoles de médecine navale fondées par Colbert dans les ports de Rochefort, Brest et Toulon, l'Ecole principale du service de santé de la marine fut installée à Bordeaux en 1890, grâce à l'action du doyen Albert Pitres, qui réussit son intégration à la Faculté de médecine et de pharmacie où étaient inaugurés la chaire de pathologie tropicale d'Alexandre Le Dantec et le Musée colonial et ethnographique. Il fallait une ville universitaire pour délivrer le doctorat et le port de Bordeaux avait une tradition de l'Outre-mer. Dès le début, les « Navalais » représentaient le tiers des étudiants en médecine, destinés d'abord à la marine, puis aux colonies. L'entre deux guerres connut un grand développement des structures sanitaires de l'Outre-mer avec la constitution de quatorze Instituts Pasteur aux Antilles, à Madagascar, en Afrique et en Asie, de facultés de médecine à Hanoï en 1933, à Dakar en 1949, à Abidjan en 1963 et de centaines d'hôpitaux et centres de soins. Dans les années 1970, dix nouvelles écoles de médecine sont créées avec l'aide des médecins navalais qui progressivement sont relayés par des médecins africains. Au début, il y avait un millier de postes dans le corps de santé colonial. Après l'indépendance des pays africains, l'engagement humanitaire de l'Ecole se poursuivit. En 1990, il y avait encore trois cent-trente officiers français du service de santé, pour la plupart des navalais, encore en poste outre-mer. En 1970, l'école devenait école du service de santé des Armées de Bordeaux et à partir de 1974, elle recruta des jeunes filles et des élèves étrangers, pour la plupart africains et malgaches. Déjà en 1981, une première menace de fermeture de l'Ecole fut rejetée grâce au soutien massif de la population bordelaise et des élus. Le centenaire de l'Ecole en 1990 dressa un bilan glorieux : formation de plus de huit mille élèves médecins et pharmaciens, dont trois cents disparurent lors des guerres ; une œuvre scientifique illustrée par Tribon-deau, inventeur avec Bergonié de la loi régissant la radiothérapie, Victor Segalen (promotion 1898), poète, romancier, anthropologue en Polynésie et archéologue en Chine, Hesnard, introducteur de la psychanalyse en France, Muraz, pionnier de la médecine tropicale et de la

* Médecin-Général, commandant l'École du Service de Santé des Armées de Bordeaux, 149 bis cours de la Marne, BP200 33998 Bordeaux Armées

Tirés à part : Médecin Général Gérard Camilleri, même adresse

lutte contre les grandes épidémies africaines, Girard et Robic, inventeurs du vaccin anti-pesteux à Madagascar, Laigret et Durieux créateurs du vaccin contre la fièvre jaune à Dakar, Laborit, un des fondateurs de l'anesthésie moderne, Dominique Dormont, expert international des prions, sans compter tous les anciens navalais qui, depuis le doyen Georges Portmann, un des maîtres de l'ORL, illustrèrent la Faculté et le CHU de Bordeaux. L'école actuelle, de formation interarmées, compte trois cent-soixante élèves, féminisés à 58 %. Après un concours national, les élèves reçus devront s'engager, après une période probatoire de six mois, envers le Ministère de la Défense, pour une période correspondant à deux fois la durée de leurs études. Devenus militaires de carrière et recevant une solde, ils suivent la même formation hospitalo-universitaire que les civils, avec un enseignement complémentaire important : formation militaire, activités sportives, enseignement approfondi en secourisme, en médecine d'urgence et de catastrophe, en médecine tropicale en épidémiologie ainsi qu'en langue anglaise. Le soutien pédagogique permet chaque année un succès de 70 % au concours de fin de première année et depuis trois ans, la préparation des épreuves nationales classantes à la fin du DCEM4 est placée sous la responsabilité de l'ensemble du corps professoral du Service de Santé des Armées. Au bout de six ans de formation les nouveaux internes rejoignent le Val-de-Grâce qui assure le suivi pédagogique du troisième cycle. Ainsi se perpétue l'œuvre humanitaire de l'école qui contribue au rayonnement dans le monde de la ville de Bordeaux et de sa Faculté de médecine devenue Université Victor Segalen.

SUMMARY

Heir to the Naval Medical Schools in the Rochefort, Brest and Toulon seaports, the principal school of the Navy's Medical Corps, created in 1890, became the French Forces' Health Service in 1971, after the fusion of the different military health corps. It has trained thousands of doctors and pharmacists, who have contributed to the worldwide renown of Bordeaux and its University. Its humanitarian work includes combating major endemic diseases, developing vaccines, and creating 14 Pasteur Institutes, two universities, four medical schools, and hundreds of hospitals. Like the city of Bordeaux and its University, which have always been open to the world, the French Forces' Health Service remains faithful to its motto : "On and beyond the seas, always serving humankind. "

Les Neurosciences à Bordeaux

Mots-clés : Histoire médecine. Psychiatrie. Neurosciences

Neurosciences in Bordeaux

Key-words (Index medicus) : History of medicine. Psychiatry. Neurosciences

Michel LE MOAL *, Jacques BATTIN**, Bernard BIOULAC**, Marc Louis BOURGEOIS**, Patrick HENRY**, Claude VITAL**, Jean-Didier VINCENT***.

« L'art va d'emblée à l'absolu, d'un coup d'aile, la science, elle, se rature sans cesse, chaque savant montant sur les épaules de celui qui le précède ». Victor Hugo

Cette chronique historique est éditée à la page 817 de ce numéro

* Membre de l'Académie des sciences

Université Bordeaux II, Inserm U 862, Institut F. Magendie, 146, rue Léo Saignat-33077
Bordeaux cedex

** Université de Bordeaux II — 33076 Bordeaux cedex

*** Membre de l'Académie nationale de médecine, et de l'Académie des sciences

Tirés à part : Professeur Michel Le Moal, adresse ci-dessus

La bilharziose hépatique

Mots-clés : Schistosomiase. Maladies du foie

Hepatic schistosomiasis

Key-words (Index medicus) : Schistosomiasis. Liver diseases

Francis KLOTZ *

RÉSUMÉ

Une cause fréquente et originale d'hypertension portale dans le monde est parasitaire. La bilharziose réalise un bloc intra-hépatique pré-sinusoidal par fibrose portale extensive, conséquence d'interactions complexes entre l'hôte et le parasite. Les manifestations cliniques sont individualisées de longue date, le diagnostic a bénéficié de l'apport de l'échographie et des techniques modernes de sérologie. Le traitement anti-parasitaire repose aujourd'hui sur des médicaments très efficaces crédités d'un certain effet de régression de la fibrose hépatique, mais le traitement des complications de cette hypertension portale repose sur la chirurgie. Les autres moyens endoscopiques de ligature et de sclérose des varices œsophagiennes sont d'utilisation inconstante en zone d'endémie. En attendant la mise en place effective de la vaccination, le dépistage et le traitement de tous les sujets infectés a déjà fait reculer l'incidence et la morbidité hépato-splénique de la bilharziose.

SUMMARY

Schistosomiasis is a frequent cause of portal hypertension in some tropical regions. The hypertension is a direct consequence of perivascular fibrosis blocking the portal venous network. This is a model of pre-sinus block that respects the centrolobular system. The diagnosis is facilitated by ultrasonography and serologic tests. Praziquantel is the first-choice antiparasitic drug in this setting. The vital prognosis depends on the complications of portal hypertension. Ruptured esophageal varices can be treated endoscopically in a reference center. Surgery is recommended for recurrent bleeding and for patients in poor countries. The future lies in prevention based on health education, vaccination, and treatment of all infected subjects with praziquantel. Better living standards are of paramount importance in the fight against this parasitosis.

* Directeur de l'Hôpital principal de Dakar, BP3006, Dakar, Sénégal. E. mail : jfklotz 47@yahoo.fr

Tirés à part : Médecin Général Francis Klotz, même adresse

Les épidémies de dengue aux Antilles — Guyane dans un contexte d'émergence et de réémergence des arboviroses.

Mots-clés : Infections a arbovirus. Dengue. Épidémies. Maladies transmissibles emergentes. Antilles. Guyane française

Dengue outbreaks in the French West-Indies in a context of arbovirosis emergence and reemergence

Key-words (Index medicus) : Arbovirus infections. Dengue. Disease outbreaks. Communicable diseases, emerging. West indies. French guiana

Pierre AUBRY *

Cette communication est éditée à la page 781 de ce numéro

* Professeur visiteur à l'Université V. Segalen, Bordeaux II, 11 avenue Pierre Loti, 64500 Saint-Jean-de-Luz

Tirés à part : Professeur Pierre Aubry, même adresse

Polyphénols, vin et santé

Mots-clés : Phénols. Vin. Santé

Polyphenols, wine and health

Pierre-Louis TEISSEDRE *

RÉSUMÉ

Les résultats d'études épidémiologiques de cohortes permettant de séparer l'influence d'une consommation modérée de différents types de boissons alcoolisées (bière, vin, spiritueux) et leurs effets sur la mortalité coronarienne indiquent un effet protecteur supérieur en faveur du vin. Le vin possède une spécificité par les composés phénoliques antioxydants qu'il renferme (flavonoïdes et non-flavonoïdes). Différentes voies d'absorption, de métabolisme et d'excrétion des polyphénols du vin sont possibles. La consommation modérée du vin peut conduire à une diminution de l'agrégation plaquettaire, ainsi qu'à des effets vasodilatateurs des vaisseaux sanguins. Les effets physiologiques obtenus par la consommation nutritionnelle d'extraits de polyphénols du vin, d'éthanol ou de leur association sur l'athérosclérose, le diabète ou l'hypertension montrent une prévention in vivo de ces pathologies pour les modèles étudiés avec une synergie lorsqu'éthanol et polyphénols sont associés par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Cette synergie permet : — dans le cas de l'athérosclérose une réduction de la formation de la plaque d'athérome, de la cholestérolémie et une augmentation du taux de certaines enzymes antioxydantes permettant la défense contre les radicaux libres, — une restauration de la capacité antioxydante du plasma permettant d'améliorer les défenses contre le stress oxydant du diabète, ainsi qu'une action favorable sur la sécrétion d'insuline, — une normalisation de la pression systolique, ainsi qu'une importante réduction de l'hypertrophie cardiaque, avec une génération de radicaux libres au niveau de l'aorte thoracique et du cœur dans le cas de l'hypertension. Le vin peut donc jouer un rôle de nutrition préventive, lorsqu'il est consommé régulièrement, avec modération et intégré à l'alimentation.

SUMMARY

Epidemiological cohort studies have shown the protective effect of moderate alcohol consumption (beer, wine, spirits) on the risk of coronary heart disease. Wine is the most potent alcoholic beverage in this respect. Wine specifically contains phenolic antioxidants

* Professeur à l'Institut de la vigne et du vin, Faculté d'oenologie-UMR 1219-ISVV. Université Victor Segalen, 351 avenue de la Libération, 33405 Talence Cedex. E-mail : p.teissedre@u-bordeaux2.fr

Tirés à part : Monsieur Pierre-Louis Teissedre, même adresse

(flavonoids and non flavonoids). Several pathways of polyphenol absorption, metabolism and excretion are possible. Moderate wine consumption can reduce platelet stickiness and dilate blood vessels. Wine polyphenol extracts and ethanol can both prevent atherosclerosis, diabetes and hypertension in vivo. Together they are synergistic, preventing atheroma plaque formation, lowering cholesterolemia, augmenting specific antioxidant enzymes, restoring defenses against the oxidative stress associated with diabetes and regulating insulin secretion, normalizing systolic blood pressure and strongly reducing cardiac hyper-trophy and free radical generation at the level of the thoracic aorta and cardiac tissues in case of hypertension. Moderate daily consumption of wine can thus be beneficial.

Immigration et assistance pédiatrique en Espagne

Mots-clés : Émigration et immigration. Pédiatrie. Espagne

Immigration and child care service in Spain

Key-words (Index medicus) : Emigration and immigration. Pediatrics. Spain

Leire Madariaga * et Alfonso Delgado-Rubio**

RÉSUMÉ

En moins de trois décennies, l'Espagne est devenue un pays accueillant un intense flux migratoire, alors qu'elle était auparavant un pays d'émigration. Le grand dynamisme de l'économie espagnole à partir des années 1990 a donné lieu à une forte croissance de l'immigration étrangère. En 1981, le nombre d'étrangers recensés en Espagne était de deux cent mille, ce qui correspondait à 0,52 % de la population. En 2007, ce nombre s'élevait à 4,5 millions, soit 10 % de la population officiellement recensée, dont environ sept cent mille avaient entre zéro et dix-huit ans. Il faut ajouter à cela un million d'étrangers en situation irrégulière. Actuellement, l'Espagne, classée derrière les Etats-Unis, est le deuxième pays du monde ayant reçu le plus d'immigrés en valeurs absolues. La population étrangère se concentre principalement dans les zones du pays économiquement les plus dynamiques, comme la Communauté de Madrid, la côte méditerranéenne (18,57 % à Alicante) et l'Espagne insulaire. Contrairement à ce qui se passe en France, où un pourcentage élevé d'émigrés est d'origine algérienne ou l'Allemagne qui a une prédominance de l'immigration turque, l'immigration en Espagne est multiraciale et multiculturelle. En effet, 30 % sont latino-américains, 21 % viennent d'Europe occidentale, 18 % de l'Europe de l'Est, 15 % d'Afrique du Nord et 5 % d'Afrique subsaharienne. L'Extrême Orient et le sous-continent indien sont faiblement représentés. Un problème particulier est posé par le nombre croissant d'enfants mineurs non accompagnés provenant du Maroc : de 1785 en 1998, leur nombre s'élève en 2002 à six mille trois cent vingt-neuf. Ce sont des candidats à l'adoption dont le taux en Espagne était de 12,3 pour cent mille habitants en 2005. La législation espagnole reconnaît le droit à l'assistance sanitaire à toute personne immigrée de moins de dix-huit ans et aux femmes immigrées enceintes, seulement du fait de se trouver sur le territoire espagnol. Cette augmentation de la population et en particulier de la population infantile crée des problèmes et des difficultés dans le système sanitaire espagnol, puisqu'elle suppose une surcharge de la prise en charge sanitaire, car il s'agit d'une population qui revendique une forte demande de services tant dans les pathologies acquises, les processus réactionnels ou d'adaptation, les maladies génétiques liées à la forte consanguinité de certains groupes, que dans les maladies d'importation pouvant être considérées comme rares ou exotiques en

* Pédiatrie à l'Hôpital Universitaire de Basurto (Bilbao)

** Professeur de pédiatrie à l'Université du Pays basque et chef de service à l'Hôpital de Basurto (Bilbao)-Président de la Société espagnole de pédiatrie.

Tirés à part : Professeur Leire Madariaga, adresse ci-dessus

Europe, telles que dengue, paludisme, maladie de Chagas, bilharzioses, filariose, leishmanioses, hydatidose, lymphome de Burkitt, hémoglobinopathies... L'Asociacion Espanola de Pediatría apporte son soutien à cette population issue de l'immigration, aux parents adoptifs et aux autorités sanitaires, aussi bien régionales que nationales, afin de faire face le mieux possible au défi que représente l'assistance sanitaire en Espagne et en particulier pour la population d'enfants et de jeunes, compte tenu des particularités raciales, sociales, culturelles et religieuses des différentes communautés arrivées dans notre pays. Il s'agit d'apporter une réponse satisfaisante aux besoins sanitaires de cette population immigrée tout en respectant leurs croyances et comportements socio-culturels.

SUMMARY

In the space of less than three decades, Spain has switched from being a country with strong migration to one with strong immigration. The resurgence of the Spanish economy in 1990 attracted many migrant workers. In 1981, Spain counted only 200 000 foreign residents, representing 0.52 % of the population. In 2007, this number had risen to 4.5 million, or 10 % of the population. About 700 000 of these immigrants were less than 18 years of age. A further million foreigners reside illegally in Spain. Spain is now the second country in the world, behind the United States, in terms of the total number of immigrants it has welcomed. The immigrant population is mainly concentrated in those parts of the country with the most vigorous economic activity, such as the Madrid area, the Mediterranean coast (18.57 % in Alicante) and Spanish islands. Contrary to the situation in France and Germany, where most immigrants are from Algeria and Turkey, respectively, Spanish immigrants are multiracial and multicultural : 30 % are from Latin America, 21 % from western Europe, 18 % from eastern Europe, 15 % from northern Africa and 5 % from sub-Saharan Africa. The Far East and the Indian subcontinent are weakly represented. One special issue is the growing number of unaccompanied children arriving from Morocco : from 1785 in 1998, their number grew to 6329 in 2002. These children are candidates for adoption, the level of which was 12.3 per 100 000 inhabitants in 2005. Spanish legislation recognizes the right to healthcare for all immigrants less than 18 years of age and for pregnant women, simply by virtue of being on Spanish territory. This increase in the immigrant population, and particularly children, is weighing heavily on the Spanish healthcare system, as the demand for services is strong with respect to acquired diseases, reactionary and adaptive processes, genetic diseases (related to a high level of consanguinity in certain groups), and imported diseases rarely seen in Europe (dengue, malaria, Chagas disease, bilharziosis, filariasis, leishmaniasis, hydatidosis, Burkitt's lymphoma, and hemoglobin disorders). Asociacion Espanola de Pediatría provides care services for this population of immigrants, as well as for adoptive parents and regional and national healthcare authorities, focusing on children and adolescents, and taking into account their ethnic, social, cultural and religious characteristics.

Le musée d'ethnographie de l'Université Victor Segalen

Sophie CHAVE-DARTOEN *

Les collections sont constituées de six mille objets, dont quatre mille-cinq d'Asie, six cents d'Afrique, deux cents d'Arctique et une centaine d'Océanie et d'Amérique. Une part est due aux médecins navals et aux négociants bordelais. En 1901 est venu s'ajouter le fonds asiatique des musées Guimet et du Trocadéro, faute de place, bientôt suivi de collections africaines, américaines et océaniennes. La création de ce musée d'ethnographie et d'Etudes coloniales, en 1894, est liée à l'installation de l'Ecole de Santé navale et à l'enseignement de la médecine tropicale voulus par le doyen Albert Pitres. Il avait la vocation pédagogique d'apporter aux futurs médecins de l'Outre-mer une initiation à la culture de leurs patients avec des documents ethnographiques et iconographiques concernant la médecine, la pharmacopée, l'histoire naturelle, ainsi que l'histoire, la géographie et l'anthropologie. Toute la faculté s'est mobilisée ainsi que la cité pour enrichir les collections. Mais celles-ci connurent bien des vicissitudes, des déménagements et des mises en caisse, lorsque le ministère des finances s'installa à la faculté pendant la première guerre mondiale, suivi du ministère de l'intérieur pendant la seconde. Ces collections dépendaient de la chaire de médecine tropicale jusqu'à leur dévolution en 1978 à l'ethnographie que le professeur Métais venu du musée de l'Homme fut le premier à enseigner. L'inventaire, l'informatisation, la restauration des collections furent surtout l'œuvre du professeur Mériot qui organisa vingt et une expositions temporaires entre 1979 et 2001. Le musée d'ethnographie, le deuxième de France par le nombre et la qualité de ses collections, sera prochainement ouvert au public dans un cadre rénové de l'ancienne faculté de médecine et de pharmacie, grâce à l'effort de l'Etat et de la Région. Il a un site internet : www.meb.u-bordeaux2.fr

* Maître de Conférence-Directrice du Musée d'ethnographie de l'Université V. Segalen Bordeaux II.

Communication

Les épidémies de dengue aux Antilles — Guyane dans un contexte d'émergence et de réémergence des arboviroses.

Mots-clés : Infections à arbovirus. Dengue. Épidémies. Maladies transmissibles émergentes. Antilles. Guyane française

Dengue outbreaks in the French West-Indies in a context of arbovirosis emergence and reemergence

Key-words (Index medicus) : Arbovirus infections. Dengue. Disease outbreaks. Communicable diseases, emerging. West indies. French guiana

Pierre AUBRY *

RÉSUMÉ

La dengue est la principale arbovirose tropicale humaine provoquée par un flavivirus. Elle est la cause de cent millions de cas par an et de vingt-cinq mille décès. Il existe quatre sérotypes antigéniques distincts, qui n'entraînent pas de protection sérologique croisée. La dengue est aux Antilles-Guyane un modèle d'arbovirose réémergente caractérisée par le passage à l'hyperendémie et par l'augmentation des formes graves et des décès. Témoignent du passage à l'hyperendémie, la co-circulation des quatre sérotypes, l'augmentation du nombre de formes graves, en particulier des formes hémorragiques, dans lesquelles le virus DEN-2 est le plus souvent en cause. D'autres arboviroses, comme l'infection à virus West Nile et à Chikungunya, débordant de leurs aires géographiques habituelles et entraînant des formes graves à type de syndromes hémorragiques ou d'encéphalites, ont émergé ou réémergé dans les zones tropicales d'Afrique, d'Asie, d'Amérique ou de l'Océan indien, mais aussi dans les zones tempérées des Etats-Unis d'Amérique ou d'Europe méridionale. Le risque d'arboviroses d'importation, en particulier de dengue et d'infection à virus Chikungunya est une réalité dans les pays tempérés et particulièrement dans le sud de la France métropolitaine où existe un des moustiques vecteurs, Aedes albopictus. La prophylaxie de la dengue fait appel à la surveillance épidémiologique et à la lutte antivectorielle.

* Professeur visiteur à l'Université V. Segalen, Bordeaux II, 11 avenue Pierre Loti, 64500 Saint-Jean-de-Luz

Tirés à part : Professeur Pierre Aubry, même adresse

SUMMARY

In the French West Indies (Martinique, Guadeloupe and French Guyana), dengue represents a model of a reemerging arbovirosis, with hyperendemicity and more severe cases and deaths than previously observed. Co-circulation of the four serotypes, the increasing number of cases during interepidemic periods, and the increase in severe forms (particularly hemorrhagic forms), are signs of forthcoming hyperendemicity. DEN-2 is the viral subtype most frequently associated with severe forms. Other arboviroses, like West Nile disease and chikungunya, overflowing from their usual geographical areas and with the potential to cause hemorrhagic syndromes and encephalitis, have emerged or reemerged in tropical zones of Africa, Asia, America and the Indian Ocean, but also in temperate areas of northern America and southern Europe. The risk of imported arboviroses, particularly dengue and chikungunya, is a real threat in temperate countries, including southern France, where Aedes albopictus, a vector mosquito, is present.

INTRODUCTION

La dengue est la principale arbovirose tropicale humaine provoquée par un *flavivirus*. Elle concerne actuellement plus de cent pays. Il y a cent millions de cas par an et vingt-cinq mille décès. Il existe quatre sérotypes antigéniques distincts : dengue type 1 (DEN-1), dengue type 2 (DEN-2), dengue type 3 (DEN-3), dengue type 4 (DEN-4), qui n'entraînent pas de protection sérologique croisée. Le cycle de trans-mission fait intervenir l'homme et des moustiques vecteurs du genre *Aedes*, *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*. La dengue se traduit le plus souvent par des manifestations bénignes, fébriles et algiques, réalisant la dengue classique (DC). Mais, dans les zones d'hyperendémie du Sud-est Asiatique, on a observé dès 1958 des formes graves caractérisées par des hémorragies chez les enfants : c'est la dengue hémorragique (DH) avec ou sans syndrome de choc (DH/DSC). Il n'y a ni traitement spécifique, ni vaccin. La prophylaxie de la dengue fait appel à la surveillance épidémiologique et à la lutte antivectorielle [1].

L'épidémiologie de la dengue a subi depuis plusieurs années des modifications inquiétantes du fait de l'extension de son aire de répartition géographique et de l'aggravation des tableaux cliniques, les formes graves étant observées de plus en plus souvent bien au delà des frontières du Sud-est Asiatique et atteignant également des adultes [1, 2].

La dengue dans les Antilles-Guyane représente en 2008 un modèle d'arbovirose réémergente caractérisée par le passage à l'hyperendémicité et par l'augmentation des formes graves.

LA DENGUE DANS LES AMERIQUES

Les origines de la dengue restent incertaines. Si la dengue a émergé vers la fin du XVIII^e siècle sous un mode épidémique en Asie du Sud-est (Batavia (1779) et en

Afrique du nord (Le Caire, 1979), il est notable que c'est en Amérique du nord, à Philadelphie, que la dengue fut individualisée en 1780 [3].

La dengue est devenue un problème de santé publique en Amérique Centrale et du Sud et dans les Caraïbes depuis plus d'un quart de siècle. Huit épidémies de dengue se sont succédées en Amérique entre le début du xix^e siècle et le milieu du xx^e siècle jusqu'en 1947, lorsque débute la campagne d'éradication d'*Ae. aegypti* pour lutter contre la fièvre jaune. Dans les années 1970-1980, le relâchement des mesures de lutte contre le vecteur a conduit à la réinfestation de la plupart des pays d'Amérique centrale et du sud et des Caraïbes par *Ae. aegypti*. Parallèlement, avec le développement de l'urbanisation, les mouvements de population, les premières épidémies de dengue sont réapparues, d'abord dans les îles des Caraïbes, puis en Amérique centrale et au nord de l'Amérique du sud. Depuis le début des années quatre-vingt, on a noté une augmentation des cas graves comparable à ce que l'on avait observé vingt cinq ans plus tôt en Asie [4].

Le premier isolement du virus de la dengue dans les Amériques a été réalisé à Trinidad en 1952. La première épidémie de dengue, due au virus DEN-3, a été rapportée à Porto Rico en 1963. Cuba, qui avait subi un très forte épidémie de dengue en 1971, ayant affecté plus de cinq cent mille personnes (près de 6 % de la population), mais sans manifestation hémorragique, a été la première île des Caraïbes à présenter une très forte épidémie de dengue hémorragique en 1981, épidémie urbaine due au virus DEN-2 avec plus de trois cent mille personnes atteintes et vingt-quatre mille formes hémorragiques [5].

La situation régionale de la dengue aux Amériques est actuellement très préoccupante. En 2007, à la fin novembre, 761 000 cas de dengue ont été recensés dont vingt mille cas de DH et deux cent vingt-deux décès. A partir de septembre, la dengue a plus particulièrement circulé au nord de l'Amérique latine et dans les Caraïbes. Des épidémies d'ampleur inhabituelles ont été signalées au Brésil, au Costa Rica, au Mexique, à Porto Rico et au Venezuela. Les sérotypes DEN-1, DEN-2 et DEN-3 sont impliqués indépendamment ou conjointement en fonction des zones géographiques, la tendance étant à la prédominance du DEN-2 au nord et du DEN-3 au sud de la zone de circulation du virus sur le continent américain.

LA DENGUE EN GUYANE FRANCAISE

En Guyane, département français d'Amérique du Sud, ayant une frontière commune avec le Brésil, terre d'élection pour les arboviroses [6], des épidémies de dengue ont été décrites dès la fin des années soixante, l'unique vecteur, *Ae. aegypti*, ayant été éradiqué entre 1950 et 1963. A partir de 1970, les premiers sérotypes ont été isolés, d'abord DEN-2, puis DEN-1 et DEN-4. En 1991 a débuté la première épidémie de dengue hémorragique avec environ 3 000 cas suspects de dengue rapportés (plus de 2,5 % de la population), quatre vingt personnes ont présenté des manifestations hémorragiques et 6 sont décédées. Le virus DEN-2 a été responsable de cette

épidémie [7]. Puis, les épidémies se sont succédées : 1997-1998 (virus DEN-1 et DEN-2), 2001-2002 (virus DEN-3, DEN-2, DEN-1), 2005-2006 (virus DEN-3, DEN-1, DEN-4), le nombre de cas restant élevé en période interépidémique. L'épidémie de 2005-2006 a été de vaste ampleur avec 16 200 cas cliniquement suspects et un taux de gravité de 1 %. Au cours de la saison 2006-2007, des foyers épidémiques isolés ont été signalés. Une co-circulation des quatre sérotypes a été observée, avec une large prédominance du virus DEN-2 [8, 9].

Deux cas de transmission de dengue materno-neonatale ont été rapportés entre 1992 et 1999 [10], confirmant ce qui avait été décrit pour la première fois en 1989 en Polynésie française [11].

La dengue en Guyane est, comme au Brésil, devenue hyperendémique, caractérisée par une circulation simultanée de plusieurs sérotypes, un niveau de base interépidémique élevé sans recrudescence saisonnière nette, une augmentation de la fréquence des épidémies.

LES ÉPIDÉMIES DE DENGUE AUX ANTILLES FRANCAISES

Dans les Antilles françaises (Martinique, Guadeloupe et dépendances), la dengue circule sur un mode endémo-épidémique avec une saisonnalité plus ou moins marquée selon les territoires.

À la Martinique, l'épidémie de dengue de 1977 a atteint quarante sept mille personnes (14 % de la population), sous forme de dengue classique, due au virus DEN-1, avec comme vecteur *Ae. aegypti*, seul vecteur existant dans l'île. Le premier cas de dengue hémorragique a été rapporté au cours de l'épidémie de 1995-1996 [12, 13].

Puis, la Martinique a connu des épidémies saisonnières (de juin à décembre, pendant les mois de l'hivernage) dues aux virus DEN-4, DEN-2, DEN-1, puis en 2001 au virus DEN-3. La situation épidémiologique s'est alors rapprochée de l'état d'hyperréndémicité avec survenue de cas en périodes interépidémiques.

Des épidémies ont éclaté en 2001-2002 avec vingt-quatre mille cas, puis en 2005-2006 avec treize mille cinq cents cas, et une co-circulation des quatre virus. C'est au cours de l'épidémie de 2005 qu'ont été décrites des formes sévères de dengue chez des adultes différentes des formes graves (DH et DH/DSC) définies par l'OMS, formes avec rhabdomyolyse, encéphalopathie, syndrome d'épuisement, défaillance multi-viscériale [14].

En 2007-2008, l'épidémie qui a débuté en août, a atteint son pic à la mi-novembre pour décroître régulièrement ensuite. Au total, on estime à 17 990 le nombre de personnes atteintes. Le sérotype circulant est le virus DEN-2 (avec co-circulation des virus DEN-1, DEN-3 et DEN-4)). Le pourcentage de formes sévères est de 0,94 % contre 0,30 % en 2005 [8, 9].

A La Guadeloupe, lors de l'épidémie de 1992, deux mille cent quarante-cinq cas suspects ont été signalés (0,50 % de la population) contre moins de quatre cents cas en année normale. La dengue hémorragique a fait sa première apparition lors de deux épidémies successives en 1994-1995 à virus DEN-1, puis DEN-2 [15, 16].

La Guadeloupe a connu une épidémie de brève durée en 2002, une autre épidémie en 2005 (quatre mille deux cents cas). En Guadeloupe continentale, pendant l'hiver-nage 2006-2007, le nombre hebdomadaire de cas suspects a dépassé le seuil épidémiologique. La dernière épidémie (2007-2008) a débuté fin août 2007 et a progressé de façon rapide et continue tout au long du mois de septembre. L'endémie a atteint son pic à la mi-novembre pour décroître régulièrement ensuite. Au total, on estime que neuf mille six cents personnes ont présenté une dengue depuis le début de l'épidémie. Le sérototype circulant est le virus DEN-2 avec co-circulation de virus DEN-3 et DEN-4. Le pourcentage de formes sévères est de 1,40 % contre 0,45 % en 2005.

Dans les dépendances du nord de la Guadeloupe, le mode épidémique de la dengue est différent de celui de la Guadeloupe continentale. La dengue est endémique à Saint Martin depuis 2004. La situation épidémiologique de 2007-2008 correspond à une épidémie avec sept cent cinquante cas et six formes graves. Depuis le début de la saison des pluies, le virus DEN-1 reste prédominant, avec une co-circulation des virus DEN-2 et DEN-4. A Saint Barthélémy, où la dengue a fait son apparition en 1992, les pics endémiques de juin à octobre 2006 ont été suivis d'une phase de diminution de la transmission en début d'année 2007. La situation est retournée à son niveau de base fin avril 2007. L'augmentation du nombre de cas a été notée début novembre 2007. Il a atteint trente cas lors de la première semaine de janvier 2008. Depuis mi-novembre, trois formes graves ont été signalées. Seul le virus DEN-1 circule [8, 9].

On note donc aux Antilles françaises, Martinique et Guadeloupe continentale, depuis une dizaine d'années, une co-circulation de plusieurs sérotypes, un niveau de base élevé avec absence de semaine à cas zéro, une recrudescence saisonnière chaque année, une augmentation de la fréquence des épidémies et une augmentation de la sévérité des cas.

LA DENGUE EST DEVENUE HYPERENDEMIQUE AUX ANTILLES FRANÇAISES.

On distingue trois modes épidémiologiques de la dengue [1] :

La sporadicité et l'endémoépidémicité : c'est le mode épidémiologique de la Guyane au début des années 1970, les virus DEN-1, DEN-2 et DEN-4 circulant simultanément en saison de pluies. Cette situation a ensuite évolué vers l'apparition de formes hémorragiques à partir de 1990.

Les épidémies extensives : c'est le mode épidémiologique de l'épidémie de Cuba de 1981, épidémie survenant après celle de 1977, et caractérisée par des manifestations hémorragiques.

L'hyperendémicité : c'est le mode épidémiologique qui prévaut dans toute l'Asie du Sud-est depuis un demi-siècle. La dengue hémorragique y est largement répandue. Il y a une circulation permanente et souvent simultanée de plusieurs sérotypes. Les vagues épidémiques se succèdent tous les trois à cinq ans pendant lesquelles le nombre de cas est multiplié par un facteur 10.

La dengue est devenue hyperendémique aux Antilles. En témoignent :

- une co-circulation de plusieurs sérotypes antigéniques, voire des quatre sérotypes, comme en Martinique en 2007,
- l'augmentation du nombre de cas en période inter-épidémique (il n'y a pas de semaine avec zéro cas), une recrudescence saisonnière chaque année, une augmentation de la gravité de la maladie [17].

De nombreux facteurs peuvent concourir à cette évolution vers l'hyperendémicité de la dengue aux Antilles. Les mécanismes proposés sont multiples. Ils font appel à des phénomènes dépendant de l'hôte infecté, du virus et des vecteurs.

L'hôte infecté. La circulation accélérée des quatre types du virus de la dengue provoque une sensibilisation immunologique séquentielle des sujets infectés. L'épidémie de Cuba de 1981 survenant après l'épidémie de 1977 est démonstrative du rôle des infections séquentielles séparées par un petit nombre d'années dans l'apparition de la dengue hémorragique. C'est la théorie immunologique, adoptée par l'OMS, qui repose sur le phénomène de la " facilitation immunologique "[18].

Les virus. Les dengues hémorragiques peuvent survenir lors d'infections primaires : l'hypothèse de la " facilitation immunologique " ne suffit donc pas à expliquer le déterminisme des dengues hémorragiques. Une autre hypothèse fait appel à l'augmentation de la virulence des souches virales au cours des épidémies et de leur extension vers de nouvelles zones géographiques [19]. C'est la théorie des souches virales intrinsèquement plus virulentes. Ainsi, au cours de la décennie 1981-1990, le virus DEN-2 a été responsable d'épidémies répétées de dengues hémorragiques et de dengues avec syndrome de choc à Cuba (1981), au Venezuela (1989), au Brésil (1990). La gravité de certaines de ces épidémies a été expliquée par l'introduction dans la région d'un variant plus virulent de DEN-2 [21]. Dans les Antilles, les formes cliniques sévères de dengue sont le plus souvent de sérotype DEN-2.

Les vecteurs. Les quatre virus de la dengue sont transmis par des moustiques du genre *Aedes* : *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*. Le vecteur principal est *Ae. aegypti*. Sa répartition géographique est très vaste. C'est un vecteur anthropophile de façon presque exclusive, parfaitement adapté à l'environnement humain. Les quatre sérotypes des virus de la dengue ont été isolés chez *Ae aegypti*, mais la transmission verticale n'a été prouvée que pour le virus DEN-1. *Ae. aegypti* est actif le jour durant, avec un pic d'agressivité en fin d'après-midi. La survie des femelles peut atteindre dix semaines, celle des œufs quelques semaines à quelques mois. La durée entre le repas infectant et l'inoculation par la salive du vecteur à un sujet réceptif est de huit à douze jours. Cette durée est d'autant plus brève que la température

ambiente est plus élevée (jusqu'à une limite de 40° C). Les gîtes larvaires sont très divers, pour peu qu'*Ae. aegypti* dispose d'une eau pas trop polluée : bananiers, bambous coupés, trous de crabe, gîtes créés par l'homme (vieux pneumatiques, vaisselle cassée, boîtes de conserve, récipients en plastique, vases de fleurs, etc.) sont des gîtes classiques ; ainsi que tous les systèmes péri-domestiques de stockage de l'eau de boisson (" canaris ", jarre, citerne) mal protégés [21]. C'est actuellement le seul vecteur de la dengue en Antilles-Guyane.

Au cours des cinquante dernières années, ***Ae. albopictus***, originaire d'Asie du Sud-est, a pris pied sur tous les continents de l'ancien monde au nouveau monde [22]. Longtemps considéré comme un vecteur secondaire, *Ae. albopictus*, moustique anthropophile, peut localement jouer un rôle majeur dans la transmission d'arboviroses dans les zones où il est installé, comme l'a montré l'exemple récent de l'épidémie de *Chikungunya* sur l'île de La Réunion. *Ae. albopictus* est présent sur le continent américain depuis 1985, où il colonise désormais de nombreux pays allant des Etats-Unis jusqu'en Argentine en passant par le Mexique, la Guatemala, Cuba, Trinidad et le Brésil [23]. Il n'a pas encore été trouvé en Antilles-Guyane, mais son introduction à partir du Brésil et d'autres îles des Caraïbes est redoutée. *Ae. albopictus* s'est installé en Europe, en Albanie, en Italie, en Suisse et dans le sud est de la France (départements du Var, des Alpes-Maritimes, de Haute-Corse et de Corse du sud) [24]. Ce vecteur, extrêmement plastique, peut donc s'adapter à des conditions climatiques et à des biotopes très variés. Les gîtes de pontes sont normalement constitués par des creux d'arbres, mais *Ae. albopictus* peut profiter de n'importe quelle collection d'eau superficielle, en particulier dans de vieux pneuma-tiques et des bambous coupés. La transmission verticale des quatre virus de la dengue a été démontrée en laboratoire.

LA DENGUE DANS LE CONTEXTE D'ÉMERGENCE ET DE REEMERGENCE DES ARBOVIROSES

On assiste donc aux Antilles-Guyane à des épidémies de dengue de plus en plus fréquentes et de plus en plus graves. Les causes en sont évidentes. Le dengue a été introduite, là comme ailleurs, de plus en plus souvent, grâce à la multiplication des voyages internationaux. Dans le même temps, l'extension plus ou moins anarchique des agglomérations urbaines a favorisé la création de nouveaux gîtes larvaires et la transmission du virus.

Mais, la dengue n'est pas la seule arbovirose à avoir émergé et réémergé depuis les années 1950. Nous ne ferons que citer la fièvre jaune, maladie réémergente, dont la distribution géographique reste " limitée " à l'Afrique et à l'Amérique tropicales, mais dont l'introduction en Asie créerait une situation dramatique. Parmi les autres arboviroses transmises par des moustiques, émergentes ou réémergentes, ayant pour caractéristiques leur extension géographique et la survenue de formes graves, nous prendrons deux exemples : **l'infection à virus West Nile** et l'infection à virus *Chikungunya* [3].

Le virus *West Nile*, *flavivirus* isolé pour la première fois dans la province du Nil en Ouganda en 1937, a commencé à faire parler de lui à partir des années 1950, lorsqu'il fut retrouvé en Egypte et en Israël au cours de petites épidémies. Des études faites en Egypte ont permis d'identifier le cycle du virus *WN* qui comporte un vecteur (un moustique du genre *Culex*), un réservoir (les oiseaux), les hommes et les grands mammifères (chevaux) représentant des impasses épidémiologiques. Sa répartition géographique intéressait alors l'Afrique, une partie de l'Europe centrale et méridionale, le Moyen-Orient, l'Inde. Classiquement cause d'un syndrome fébrile pseudo grippal ou syndrome dengue-like, le virus *WN* a été reconnu responsable de méningo-encéphalites et d'hépatites mortelles.

A partir de 1994, le virus *WN* a commencé à se réveiller et a frappé sous forme d'épidémies équinées ou d'épidémies les pays de Maghreb, l'Europe centrale, la Russie. Les épidémies les plus graves furent celles de Roumanie (Bucarest, 1996) et de Russie (Volgograd (1999), plus de huit cents cas d'encéphalites avec environ 60 décès.

En 1999, le virus *WN* a débarqué aux Etats-Unis d'Amérique, à New York. Le virus a été la cause d'août à octobre 1999, de trente-sept encéphalites avec quatre décès. Depuis début 2000, le virus *WN* s'est étendu à tous les Etats-Unis, a atteint la Californie en 2003, puis a gagné plusieurs provinces du Canada et a diffusé en Amérique du sud, jusqu'en Argentine. Aux Etats-Unis, entre 1999 et 2006, il y a eu 23 974 infections humaines dont 9 849 formes graves et 962 décès.

Il est difficile d'expliquer l'apparition de l'encéphalite à virus *WN* dans le nouveau monde, (oiseaux migrateurs ou voie aérienne à partir du Moyen-Orient ?) et la rapidité de son extension, sachant que la niche écologique était occupée par le virus de l'encéphalite de Saint-Louis (même réservoir : les oiseaux, même vecteur : des moustiques du genre *Culex*) [25, 26].

Le virus *WN* a continué à se manifester dans le reste du monde. Il a réémergé en France, après trente-cinq ans de silence, en Camargue, en 2000 avec soixante-seize cas et en 2004 avec trente et un cas chez les chevaux ; en 2003, dans le département du Var, avec sept cas humains [26].

Le virus *Chikungunya*, *alphavirus* transmis par un moustique du genre *Aedes*, a provoqué en 1952-1953 en Tanzanie une épidémie rurale. Dans les années 1950-1960, le virus *Chikungunya* s'est manifesté par des petites épidémies, propagées par *Ae. aegypti*, en Afrique (Afrique du sud, ex-Congo Belge) et en Asie ((Philippines, Thaïlande, Cambodge, Inde). L'infection à virus *Chikungunya* est cause d'un syndrome dengue-like avec des arthralgies invalidantes et persistantes.

Le virus *Chikungunya* a étendu son aire de diffusion toujours plus loin vers l'est (Nouvelle-Guinée) et vers le sud de l'Océan indien [27-29] où il a émergé en 2005. Venant de l'île de Lamu et de Monbassa au Kenya (2004), il a gagné l'Union des Comores, Maurice, La Réunion, Mayotte, les Seychelles en 2005, l'Inde et Madagascar en 2006 [30].

Des pathologies nouvelles et graves ont alors été décrites à La Réunion : encéphalites, syndromes de Guillain-Barré, hépatites fulminantes chez l'adulte, éruptions bulleuses avec importants décollements cutanés chez l'enfant, transmission materno-néonatale avec encéphalites chez le nouveau-né. Des décès ont été observés chez des personnes âgées, présentant des pathologies associées. Un tiers de la population a été infectée, soit près de trois cent mille personnes.

En 2006, des épidémies ont été signalées de nouveau en Afrique, au Cameroun et au Sénégal et début 2007 au Gabon [31].

Le virus *Chikungunya* peut, à l'avenir, gagner de nouvelles régions où il est pour le moment absent, mais où des moustiques du genre *Aedes* sont largement implantés, comme l'Amérique Centrale et du Sud, le Sud des Etats-Unis ou les Caraïbes. Cependant, neuf cas importés en 2006 de La Réunion et de Madagascar aux Antilles-Guyane (trois à la Martinique, trois à La Guadeloupe, trois en Guyane française) sont restés isolés et n'ont pas été à l'origine d'une transmission secondaire [32].

Comment expliquer ces émergences et réémergences des arboviroses ?

Les causes sont multiples et complexes. On peut cependant dégager un certain nombre de facteurs susceptibles d'être intervenus [33]. L'épidémie de *Chikungunya* dans l'Océan indien nous servira d'exemple [34].

L'augmentation du trafic aérien international et la rapidité des transports : ainsi, le virus *Chikungunya* a causé une épidémie en Italie du nord-est au cours de l'été 2007. C'est par un passager, en période de virémie, venant de l'Etat de Kerala en Inde que le virus *Chikungunya* a colonisé la région de Ravenne. Le vecteur *Ae. albopictus* a envahi la quasi-totalité de l'Italie depuis son introduction il y a dix ans par le commerce des pneumatiques usagés et sa densité était au plus haut en juillet 2007 dans la région de Ravenne. Deux cent cinq cas ont été confirmés [35].

L'accroissement continu de la population mondiale : c'est un des facteurs essentiel de "réussite émergentielle" pour les virus. La population mondiale est actuellement de six milliards cinq cents individus, elle sera de neuf milliards en 2050. Ainsi, la réceptivité globale des populations aux infections virales s'accroît-elle en même temps que de nouvelles générations apparaissent. L'épidémie de *Chikungunya* à La Réunion, département d'Outre mer de 775 000 habitants, a atteint 266 000 habitants, soit près de 30 % de la population, population non immune [34].

L'urbanisation galopante et anarchique, sans que soit mis en place les services de voirie et d'hygiène indispensables, engendre la pullulation des vecteurs des arboviroses. L'intrusion du virus *Chikungunya* à La Réunion en 2005 a montré l'importance des modifications de l'écosystème.

L'instabilité génétique des virus : les virus émergents sont en grande majorité des virus à ARN, dont le génome est particulièrement instable. Ils mutent à une fréquence élevée, ce qui peut accroître leur pathogénicité ou entraîner une adapta-

tion à de nouveaux vecteurs. Si l'analyse des séquences des souches virale du virus *Chikungunya* ayant circulé dans l'Océan indien a montré une grande stabilité des génomes viraux, cependant le suivi virologique a permis de mettre en évidence la sélection d'une mutation A226V dans la protéine d'enveloppe E1 au cours de l'épidémie. L'infectivité de la souche V226 est très nettement supérieure à celle observée pour les souches A226 de début de l'épidémie, suggérant que l'évolution du virus avait pu contribuer à l'adaptation au moustique vecteur, *Ae. albopictus*, et expliquer l'ampleur de la transmission [36].

Bien que l'impact réel des bouleversements climatiques sur les phénomènes d'émergence ou de réemergence virales soit encore difficile à apprécier, le réchauffement planétaire et le phénomène El Nino représentent pour l'avenir des facteurs aggravants [37, 38]. Cependant, l'épidémie qui s'est déclarée en Italie a montré l'efficacité du couple virus-vecteur, tous deux importés, le climat ayant créé des conditions favorables, mais n'ayant pas été exclusif [39].

La dengue aux Antilles-Guyane, caractérisée en 2008 par le passage à l'hyperendémicité et par l'augmentation des formes graves et des décès est un modèle de maladie émergente, puis réémergente, au même titre que l'infection à virus *West Nile* et l'infection à virus *Chikungunya*, autres arboviroses tropicales, actuellement observées en zones tempérées.

LE RISQUE D'ARBOVIROSES D'IMPORTATION EN FRANCE METROPOLITAINE.

Les voyageurs en zone d'endémie peuvent contracter une arbovirose, y compris la fièvre jaune, s'ils ne sont pas vaccinés [40].

Le virus *West-Nile* est bien installé en Europe depuis 1990 et, si sa transmission dans le sud de la France reste très limitée, malgré une intense prolifération des moustiques vecteurs, rien ne peut prédire ce que sera l'avenir [41].

En pratique, parmi les arboviroses tropicales, ce sont la dengue et l'infection à virus *Chikungunya* qui menacent les pays tempérés, en particulier les pays de l'Europe méridionale [42]. Il existe des antécédents historiques : en 1928, l'épidémie de dengue en Grèce, à Athènes, a entraîné six cent cinquante mille cas et plus de mille six cents décès. L'épidémie de *Chikungunya* en 2007 en Italie a montré que les arboviroses d'importation étaient toujours une réalité.

Il y a eu deux cent trente-quatre cas de dengue importés en France métropolitaine en 2006 et 169 dans les 9 premiers mois de 2007. L'afflux de cas importés à partir des Antilles-Guyane a mis en évidence un véritable "corridor d'importation" entre la métropole et les départements français d'Amérique. Il n'y a pas eu de cas secondaires. Le virus *Chikungunya* a largement diffusé dans le monde en 2006-2007 : sept cent quatre vingt-quatre cas ont été répertoriés en France en 2006 et cinquante-huit cas dans les neuf premiers mois de 2007. Un deuxième « corridor d'importation » s'est

donc crée entre la métropole et les îles de l’Océan indien. Il n’y a pas eu de cas secondaires.

En France métropolitaine, le système de déclaration obligatoire de la dengue et du *Chikungunya* mis en place le 15 juillet 2006 fonctionne toute l’année avec un renforcement en zone de présence avérée du vecteur, *Ae. Albopictus*, pendant sa période d’activité [42].

CONCLUSION

Depuis 1950, la dengue s’est étendue, à partir du Sud-est Asiatique, à tout le monde tropical, causant d’importantes épidémies et des formes graves, essentiellement hémorragiques, pouvant être meurtrières. Les Antilles-Guyane ont, de par leur situation géographique dans les Caraïbes, été la cible privilégiée des quatre virus de la dengue, qui ont émergé et réémergé de façon répétée, créant sur place un mode épidémiologique nouveau caractérisé par une hyperendémicité.

Parallèlement à la dengue, d’autres arboviroses, l’infection à virus *West Nile* et l’infection à virus *Chikungunya*, ont “ déferlé ” dans le monde, la première sur le continent américain en 1999, la seconde sur l’Océan indien en 2005, caractérisées par des formes cliniques graves, rarement rapportés auparavant, voire inconnues.

La France métropolitaine n’est pas à l’abri d’épidémies d’arboviroses. Le virus *West Nile* est implanté dans le sud du pays, ainsi qu’*Ae. Albopictus*, un des moustiques vecteurs de la dengue et de l’infection à virus *Chikungunya*. Les relations aériennes mettent la métropole à moins de 12 heures d’avion des départements français d’Amérique et de l’Océan indien, créant ainsi “ un corridor d’importation ” entre la métropole et ses départements d’Outre-mer.

REMERCIEMENTS

L’auteur remercie le Professeur Claude Chastel.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Chastel C. — Dengue. In Epidémiologie des maladies parasitaires. 4. Les affections provoquées ou transmises par des arthropodes. Coordonnateur Christian Ripert. Editions Médicales Internationales, 2007, pp. 423-471.
- [2] Tolou H., Baudon D., Laroche R. — Actualités des infections à virus dengue. Aspects épidémiologiques et pathogéniques. *Med. Trop.*, 1997, 57, 71-76.
- [3] Chastel C. — Virus émergents. Vers de nouvelles pandémies. Vuibert-Adapt, 2006, 316 p.
- [4] Reiter P. — La dengue dans les Amériques. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1996, 89, 95-97.

- [5] Guzman M.G., Kouri G.P., Bravo J. et coll. — Dengue haemorrhagic fever in Cuba. *Trans. R. Soc. Med. Hyg.*, 1984, 78, 239-241.
- [6] Bedin F. — Le Brésil, terre d'élection pour les arboviroses. *Med. Trop.*, 2007, 67, 281-287.
- [7] Reynes J.M. — La dengue en Guyane française. Historique et actualités. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1996, 89, 98-101.
- [8] InVS. — Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles-Guyane (BASAG). Numéro thématique, janvier 2008.
- [9] InVS. — Dengue dans les départements français d'Amérique. Point au 14 janvier 2008.
- [10] Carles G., Talarmin A., Peneau Ch., Bertsch M. — Dengue et grossesse. Étude de 38 cas en Guyane Française. *J. gynécol. obstet. bio. reprod.*, 2000, 28, 758-762.
- [11] Poli L., Chungue E., Soulignac O., Gestas P., Kuo P., Papouin-Rauzy M. — Dengue maternofœtale. A propos de 5 cas observés pendant l'épidémie de Tahiti (1989). *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1991, 84, 513-521.
- [12] Mansuy J.M., Delor R., Mehdaoui H., Elizabeth L. — Premier cas de dengue hémorragique avec syndrome de choc observé en Martinique. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1996, 89, 243-244.
- [13] Villeneuve L., Mansuy J.M., Magnaval J.F., Schlegel L. — Aspects de la dengue à La Martinique en 1995-1996. *Med. Trop.*, 1998, 58, 145-148.
- [14] Cabie A., Thomas L., Carmes S., Schmitt S., Moravie V., Cesaire R. — Manque de sensibilité de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour le diagnostic des formes sévères de fièvre dengue de l'adulte. A propos de 126 cas diagnostiqués en Martinique lors de l'épidémie de 2005. 7^{es} Journées Nationales d'infectiologie. Bordeaux, 2006. *Med. Mal. Infect.*, 2006, 36, suppl.1, S 104 (résumé).
- [15] Nguyen J., Sibille G., Cazassus F. et coll. — Dengue hémorragique avec choc. Premier cas identifié en Guadeloupe. *Med. Mal. Infect.*, 1995, 25, 1223-1224.
- [16] Strobel M., Jattiot F., Boulard F. et coll. — Emergence de la dengue hémorragique aux Antilles françaises. Trois premiers décès en Guadeloupe. *Presse Med.*, 1998, 27, 1376-1378.
- [17] Rosine J., Ardillon V., Cardoso T. et coll. — Vers une hyperendémicité de la dengue aux Antilles-Guyane. Symposium Chikungunya et autres arboviroses en milieu tropical. La Réunion, 2007. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2007, 100, 336-337 (résumé).
- [18] Halstead S.B. — Pathogenesis of dengue : challenges to molecular biology. *Science*, 1988, 239, 476-481.
- [19] Rosen L. — La pathogénèse de la dengue hémorragique : discussion critique des hypothèses actuelles. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1986, 79, 342-349.
- [20] Chastel C. — Réflexions sur deux virus d'actualité : la fièvre jaune et la dengue. *Ann. Biol. Clin.*, 1997, 55, 415-424.
- [21] Rodhain F. — L'écologie d'*Aedes aegypti* en Afrique et en Asie. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1996, 89, 103-106.
- [22] Rodhain F. — Problèmes posés par l'expansion d'*Aedes albopictus*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1996, 89, 137-141.
- [23] Pages F., Corbel V., Paupy C. — *Aedes albopictus* : chronique d'un vecteur expansionniste. *Med. Trop.*, 2006, 66, 226-228.
- [24] Guillet P., Nathan M. — *Aedes albopictus*, une menace pour la France. *Med. Trop.*, 1999, 59, 49 S-52 S.
- [25] Charrel R.N., de Lamballerie X. — Le virus West Nile, un arbovirus émergent. *Presse Med.*, 2004, 33, 1521-1526.

- [26] Zeller H., Zientara S. — Fièvre du Nil Occidental (Virus West Nile). In Epidémiologie des maladies parasitaires, 4 Affections provoquées ou transmises par des arthropodes. Coordonnateur Christian Ripert. Éditions Médicales Internationales, 2007, pp. 472-486.
- [27] Chastel C. — Le virus Chikungunya, son extension récente dans le sud de l'Océan Indien et à l'île de La Réunion (2005-2006). *Bull. Acad. Natle Med.*, 2005, 189, 1827-1835.
- [28] Pialoux G., Gauzère B-A., Jaureguiberry S., Strobel M. — Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2007, 7, 319-327.
- [29] Chastel C. — Infection à virus Chikungunya. In Épidémiologie des maladies parasitaires. 4 Affections provoquées par des arthropodes. Coordonnateur Christian Ripert. Éditions Médica-les Internationales, 2007, pp. 506-528.
- [30] Ravi V. — Re-emergence of Chikungunya virus in India. *Ind. J. Med. Microbiol.*, 2006, 24, 83-84.
- [31] Gravier P., Martin R., Boniface F., Tolou H., Grandadam M. — Gabon — C'est le Chikungunya. *Med. Trop.*, 2007, 67, 215.
- [32] InVS. — Chikungunya dans le monde. Point au 3 septembre 2007.
- [33] Chastel C. — Emergences virales chez l'homme et réussite émergentielle. *Virologie*, 2000, 4, 273-279.
- [34] Flahault A., Aumont G., Boisson V. *et coll.* — Maladies infectieuses émergentes : le cas de l'épidémie de chikungunya dans l'Océan indien (2005-2006). *Bull. Acad. Natle Med.*, 2007, 191, 113-128.
- [35] Rezza G., Nicoletti L., Angelini R. *et al.* — Infection with chikungunya virus in Italy : an outbreak in a temperature region. *Lancet*, 2007, 370, 1840-1846.
- [36] Schuffenecker I., Iteman I., Michault A. *et al.* — Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *Plos Medicine*, 2006, 3, 1058-1070.
- [37] Chastel C. — Incidence des changements climatiques planétaires sur les arboviroses transmises à l'homme par des moustiques et des tiques. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2002, 186, 89-101.
- [38] Chastel C. — Changements climatiques et maladies infectieuses. *La Lettre de l'Infectiologue*, 2006, 21, 258-262.
- [39] Queyriaux A. — Réchauffement climatique et maladies tropicales. Que craindre pour demain ? *Med. Trop.*, 2007, 67, 467-470.
- [40] Wilder-Smith A., Schwartz E. — Dengue in travelers. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 924-932.
- [41] Couissinier-Paris P. — West-Nile virus in Europe and Africa : still minor pathogen, or potential threat to public health ? *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2006, 99, 348-354.
- [42] Quatresous I., Tarantola A., Lassel L. *et coll.* — La dengue et le chikungunya : un risque à prendre en compte pour le voyageur, France, 2006. *BEH*, 2007, n° 25-26, 233-236.

Sites internet :

www.invs.sante.fr

www.medecinetropicale.com

Information

Au nom d'un groupe de travail

Réflexions sur la recherche clinique en France et recommandations de l'Académie nationale de médecine

Daniel LOISANCE *, Bernard CHARPENTIER **

La recherche clinique a pour sujet d'étude **l'homme sain ou malade**, ou les éléments biologiques et anatomiques du corps humain, avec tout ce que cela implique en matière scientifique, sécuritaire et éthique. Elle recouvre ainsi tout un champ d'activités très variables : les études physiologiques chez l'homme normal, l'épidémiologie et la recherche des causes des maladies, l'étude des mécanismes intervenant dans leur émergence et leur évolution et enfin les essais cliniques et thérapeutiques permettant de préciser l'efficacité de nouvelles stratégies diagnostiques ou thérapeutiques.

Elle est essentiellement réalisée en milieu hospitalier, le plus souvent en milieu hospitalo-universitaire. Les Centres Hospitaliers et Universitaires n'ont-ils pas pour mission originelle le développement des activités de recherche clinique ? Celle-ci est de la responsabilité des laboratoires universitaires auxquels s'associent en fonction des objectifs fixés de **nombreux partenaires** tels les organismes de la recherche institutionnelle comme l'INSERM, le CNRS, le CEA, l'Institut National du Cancer ..., un grand nombre d'organisations caritatives comme la Fondation pour la Recherche Médicale, la Ligue contre le Cancer, l'Association de Recherches contre les Myopathies, et d'AcADEmies, en particulier l'Académie nationale de médecine par les bourses et les prix qu'elle distribue.

On doit mettre à part les études épidémiologiques qui incluent l'étude de cohortes de patients suivis sur une longue durée dans des établissements publics et privés, le recueil de données à partir de bases non forcément

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

*** Constitué de : MM. BERCHE, BOUVENOT, BRICAIRE, CHARPENTIER, CORDIER, COUTURIER, CREMER, HUGUIER, LARCAN, LOISANCE, QUENEAU (Coordonnateur), SASSARD, TILLEMENT.

d'origine hospitalière et des enquêtes touchant tout ou partie de la population. Même si les médecins hospitaliers y ont leur part, ces études débordent le cadre des CHU.

L'importance de la recherche clinique doit être à nouveau soulignée : elle est l'un des fondements de l'activité intellectuelle dans un service, l'une des bases de la formation des jeunes médecins, avec pour objectif de leur permettre la maîtrise de l'outil de travail, en mutation permanente. C'est à elle qu'il appartient de répondre aux grands défis des sociétés contemporaines dans le domaine de la santé, de comprendre et maîtriser de nouveaux risques sanitaires. Par ailleurs, elle doit assurer le transfert et l'évaluation des avancées de la recherche fondamentale, avancées qui permettent la mise au point de nouveaux outils diagnostiques, et de nouvelles possibilités thérapeutiques. Enfin, les retombées industrielles de la recherche clinique peuvent être importantes et ne doivent pas être sous estimées.

L'identification de la recherche clinique est longtemps restée imprécise et, jusqu'à une époque récente, ce type de recherche a été mal financé. Depuis peu toutefois, la recherche clinique paraît être entrée dans une phase nouvelle qui tend à lui rendre sa productivité et sa compétitivité au plan international.

L'analyse de l'organisation mise en place récemment

La recherche clinique est effectivement entrée dans un environnement législatif et réglementaire nouveau.

La reconnaissance des CHU en tant qu'organismes de recherche. Elle est actée par l'article 5 de la loi de programme pour la recherche du 18 avril 2006, portant création de l'article L 344-1 du Code de la Recherche : « *plusieurs établissements ou organismes de recherche ou d'enseignement supérieur et de recherche, publics ou privés, y compris les centres hospitaliers universitai-res ..., et dont au moins un établissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel, peuvent décider de regrouper tout ou partie de leurs activités et de leurs moyens, ..., dans un pôle de recherche et d'enseignement supérieur afin de conduire ensemble des projets d'intérêt commun. Les pôles ... sont créés par convention entre les établissements et organismes fondateurs. D'autres partenaires, en particulier des entreprises et des collectivités territoriales ou des associations, peuvent y être associés* ».

Il persiste cependant un débat sur la capacité des CHU à être membres fondateurs de pôles de recherche et d'enseignement supérieur. En effet, très peu de CHU ont été approchés jusqu'à présent et la délivrance des diplômes de l'enseignement supérieur est du ressort de la seule université. La première étape passe par la volonté de rapprocher les équipes de recherche et donc d'améliorer la cohérence et l'efficience du site H et U.

Pour cela, sept actions ont été lancées :

- la création d'une fédération/pôle/département de la recherche clinique au sein de chaque CHU, permettant le regroupement des structures ainsi que la lisibilité, la cohérence et l'efficience des moyens supports dédiés à la recherche (circulaire du 26 mai 2005).
- la création de comités de la recherche biomédicale et en santé associant les Universités et leurs UFR, les EPST (Établissements Publics Scientifiques et Technologiques) et les CHU dans une volonté de pilotage stratégique coordonné (décret du 07 novembre 2006).
- la révision des conventions constitutives des CHU à caractère plus stratégique ;
- la définition de centres thématiques de recherche et de soins (CTRS) et de réseaux thématiques de recherche et de soins (RTRS) en vue de conduire des projets d'excellence scientifique dans le domaine de la recherche biomédicale (article 5 de la loi de programme pour la recherche du 18 avril 2006 / article L 344-2 et L 344-3 du Code de la Recherche). Cinq CTRS et neuf RTRS ont été reconnus pour la période 2006-2007.
- la création de sept délégations interrégionales à la recherche (DIRRC) fédérant l'action des délégations à la recherche clinique de chaque CHU (circulaire du 26 mai 2005).
- la définition de centres de gestion des essais des produits de santé (CEGEPS) regroupés dans un centre national de gestion (CeNGEPS) (article 23 de la loi de finances rectificative du 30 décembre 2005).
- la mise en place de l' Agence d'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (AERES).

La contractualisation est en cours de formalisation, comme en témoignent une série d'évènements de survenue récente.

- la signature de contrats de projet État-Région associant les partenaires H et U.
- l'élaboration des nouveaux contrats quadriennaux de développement des Universités (et de leurs UFR de Médecine) susceptibles de compter une annexe au volet recherche : contrat relatif aux équipes de recherche hospitalo-universitaires, formalisant le partenariat dans la gestion, l'organisation et le fonctionnement de leurs enquêtes HU de Recherche.
- l'élaboration avec les agences Régionales de l'Hospitalisation des contrats pluri-annuels d'objectifs et de moyens et de leur volet relatif à l'enseignement, la recherche et l'innovation, articulé avec le volet Recherche en Santé du contrat quadriennal de l'Université partenaire.

Le nouveau dispositif inclut les équipes labellisées et structurées, mixtes pour la plupart :

- des unités de recherche, généralement mixtes, composées d'une ou plusieurs équipes de recherche labellisées par un ou plusieurs organismes de recherche (99 % des 336 unités INSERM sont mixtes dont 94 % avec un établissement d'enseignement supérieur) ;
- des instituts fédératifs de recherche (IFR) regroupant plusieurs unités de recherche généralement sur le même site hospitalo-universitaire : 130 IFR sont labellisés dont 66 dans le domaine de la recherche biomédicale et en santé publique avec le CHU pour partenaire ;
- des sites hospitalo-universitaires comportant chacun un ou plusieurs instituts fédératifs de recherche ;
- des centres de recherche INSERM au nombre d'une vingtaine intégrant les unités de recherche INSERM.

Le financement de la recherche. Il repose sur les MERRI (Mission Enseignement, Recherche, Recours et Innovation) et doit répondre aux grands principes suivants :

- inciter au développement d'une recherche de qualité
- être équitable et reposer sur l'activité et la production
- favoriser la valorisation et la diffusion de l'innovation
- éviter le saupoudrage
- accompagner l'organisation de pôles de recherche dans les régions de façon pérenne.

Le financement actuel

Il comprend un socle fixe, calculé en pourcentage du budget MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique, hors médicaments et prothèses) par catégorie d'établissements (trois catégories pour les CHU) ; une part variable, basée sur les déclarations de charges au titre des missions précisées dans l'arrêté MIGAC ; une part non reconductible : les PHRC (Programmes hospitaliers de Recherche Clinique), les STIC (Soutien aux Thérapeutiques Innovantes et Coûteuses), les contrats d'interface.

Les missions présentes dans les MERRI sont variables

Ê Structures de recherche : Centre d'épidémiologie clinique, Centre d'Investigation Clinique, Centre d'Innovation technologique, Centre de Ressources biologiques en vue de la conservation de tissus, tumeurs et produits humains à des fins de recherche.

Ê Centre de ressources et de compétences : maladies rares, mucoviscidose, SLA, mort subite du nourrisson, troubles d'apprentissage du langage, maladies professionnelles, CISIH, hémophilie, autisme, implants cochléaires.

Ê Télé-enseignement et télé- formation

Ê Personnels de recherche en cancérologie

Ê Activités réalisées à des fins d'expérimentation : actes hors nomenclature, laboratoires d'oncogénétique, de neurogénétique, de génétique moléculaire, de cytogénétique, médicaments sous ATU, organes artificiels, implants cochléaires.

Les orientations du dispositif de financement

Elles prévoient un socle de financement récurrent, reconduit de manière pluri annuelle (quatre ans), susceptible de réévaluation à échéance, augmenté d'un taux de base d'évolution, forfaitaire et incompressible. Ce socle aurait pour vocation à couvrir les charges minimales nécessaires pour assurer les missions de recherche, d'enseignement de référence et d'innovation.

Elles prévoient aussi une part modulable selon la « logique de résultats ». Celle-ci est évaluée par la combinaison d'indicateurs simples. Les établissements seront classés en fonction de leur niveau d'activité. Les indicateurs sont spécifiques pour les missions de recherche et celles d'enseignement. Seraient ainsi pris en compte le nombre des publications sur plusieurs années (SIGAPS), le nombre d'unités de recherche sur le site ayant passé convention avec l'Université et/ou un EPST ; le nombre d'essais cliniques pour lequel l'établissement est promoteur. L'indicateur pour l'enseignement est le nombre d'étudiants hospitaliers.

Enfin, il est une part variable, sur des objectifs ciblés, suite à appel à projet ou des activités contractualisées (CIC, Centre de Référence, PHRC, STIC...)

Ainsi, un certain nombre d'outils nouveaux se sont mis ou vont se mettre en place pour organiser et valoriser la recherche clinique en France. Ce dispositif normatif conforte la mission de recherche des CHU et incite au rapprochement entre équipes, tant sur chaque site que dans une même région ou dans des régions différentes.

Commentaires

Le résumé des nouvelles dispositions appelle plusieurs commentaires assortis de recommandations.

L'époque où le chef d'un service de CHU, partant d'observations cliniques, pouvait organiser au sein de son service un programme de recherche focalisé sur un problème, mettre en place les outils de la recherche et, sans délais, progresser est bien révolue. Si cette époque avait permis à certains la conduite d'une recherche productive, il faut aussi admettre que les contraintes nouvelles de la recherche (la nécessité de collaborations extérieures de plus en plus spécifiques,...) a rendu le système obsolète. L'absence d'incitation forte (par le biais du budget alloué) a également contribué à la désaffection de nombreux médecins hospitalo- universitaires pour une recherche effective.

Aujourd’hui, tout programme de recherche commence par la bonne compréhension de l’organisation de la recherche en milieu hospitalier, ce qui compte tenu de la richesse (ou de la complexité) du système est une première difficulté, puis par la compréhension des contraintes législatives, du mécanisme du financement de la recherche, l’intégration du service dans une organisation (CIC ou autre), la rédaction souvent complexe du projet et sa soumission aux organismes compétents (DRC et Comités de Protection des Personnes). La démarche doit en outre s’intégrer dans les orientations quadriennales de l’Université. Les liens du Service ou du Pôle avec des structures de recherche labellisées prennent ainsi toute leur importance.

Puisqu'il est aujourd'hui clairement affiché que le médecin pratiquant dans une structure HU reconnaît la nécessité d'une activité personnelle de recherche clinique, la **formation du médecin à la recherche**, quel que soit son statut à venir, Praticien Hospitalier ou Praticien bi appartenant (CCA, PHU, MCU PH, PU PH), doit être initiée, et ce très précocement.

La formation doit être entreprise tôt et des passerelles doivent être facilitées pour qu'à tout stade de son cursus, l'étudiant puis le médecin puisse tirer profit de la recherche dans une structure institutionnelle

La bonne qualité de la recherche clinique dépend en effet bien souvent de la connaissance qu'a le chercheur de la recherche fondamentale et de la recherche sur les innovations technologiques (imagerie, informatique, médicaments, organes artificiels, génie biologique, robotique, nanotechnologies). Pour cette raison, la possibilité d'une immersion, sur la base du volontariat, des jeunes étudiants en médecine dans une structure de recherche labellisée devrait être encouragée et facilitée. Cette immersion pourrait être pour certains d'une durée suffisante pour permettre une formation réelle à la recherche scientifique. Ceci faciliterait le développement de compétences multidisciplinaires associant médecine et activité de recherche de qualité. A titre d'exemple, on peut se féli-citer de la création de l'Ecole de l'INSERM destinée à familiariser les étudiants en médecine dès le début de leur curriculum avec la recherche médicale.

La deuxième année de Master devrait impérativement se dérouler à temps plein, dans une structure reconnue voire labellisée, au cours de la période de l'Internat. Le thème de recherche lors de la préparation de ce Master doit être cohérent avec le type d'activité clinique à venir. Le programme de recherche lors de cette « année recherche » doit être un programme personnel, conçu avec le candidat lui même, à l'initiative et sous le contrôle des chercheurs de l'unité d'accueil française ou étrangère. Cette démarche stimule le sens critique et l'aptitude à organiser un projet de recherche. Tout devrait être fait enfin pour qu'à la suite de ce Master de recherche, une Thèse de Doctorat d'Université portant sur les sciences médicales soit conduite et ce dans un intervalle de temps défini, avant la prise de fonctions comme celles de médecin hospitalier assistant, impliquant des responsabilités cliniques directes.

L'accueil de médecins titulaires dans des structures de recherche institutionnelle ou des centres de recherche privés, où émergent les grandes innovations, devrait être encouragé et facilité. Il conviendrait dans cet objectif d'aménager les passerelles existant actuellement, de simplifier les procédures et d'assurer au candidat à ce type de mobilité l'équivalence des rémunérations, la garantie du retour dans la structure clinique d'origine.

Affirmer la nécessité pour les recrutements de Praticiens Hospitaliers en milieu hospitalo-universitaire, et à fortiori de Professeurs des Universités, d'une activité réelle de recherche.

La nécessité de prendre en compte la compétence clinique à une promotion ne doit pas exclure l'évaluation des capacités du candidat à programmer et mener à bien des travaux de recherche. Le sens critique et la curiosité intellectuelle vont en effet souvent de pair avec la compétence clinique. L'idée qu'un Praticien Hospitalier puisse être cantonné dans des activités purement cliniques, qu'il n'ait aucune responsabilité d'enseignement ou de recherche, alors qu'il évolue dans une structure HU, n'est au quotidien d'un service pas viable, et à terme délétère pour la qualité des services cliniques rendus, la qualité de l'enseignement et celle de la recherche clinique du service. Ces remarques soulignent l'importance des responsables impliqués dans le recrutement des Praticiens Hospitaliers, des Maîtres de Conférence et des Professeurs. L'Académie Nationale de Médecine a déjà formulé des recommandations à ce sujet.

Puisque toute activité de recherche doit désormais être intégrée dans les orientations quadriennales du site, il conviendrait de pouvoir associer plus étroitement l'activité de recherche biomédicale aux activités cliniques. Cette dernière devrait bénéficier du **détachement de chercheurs statutaires** (INSERM, CNRS), dans des structures hospitalières, sur des CDD de 3 à 5 ans, dans des thématiques bien précisées. Ceci aurait un grand impact sur la faisabilité rapide des transferts du laboratoire au domaine clinique et de la mise en œuvre des innovations. Cet accueil de chercheurs fondamentalistes dans des structures cliniques, devrait intervenir facilement, rapidement, sur des bases claires et transparentes.

Il convient de reconnaître et valoriser l'existence de nouveaux métiers dans la recherche clinique aux missions multiples : — aider le médecin investigateur à recruter les patients et réaliser la recherche (Techniciens d'Essais Cliniques, TEC) ; — assurer la saisie informatique des données (Gestionnaire de données ou data-manager) ; — contrôler la qualité et l'authenticité des données rassemblées lors des essais (Assistants de Recherche Clinique, ARC) ; — gérer les budgets des recherches cliniques dans le cadre de conventions hospitalières. Ces personnels « intermédiaires » entre les investi-gateurs, les promoteurs et les patients de l'essai sont aujourd'hui indispensa-bles pour le déroulement des recherches cliniques. Ils sont recrutés par les DRC ou les DIRRC et doivent être mutualisés entre plusieurs investigateurs et plusieurs protocoles.

Dans le même ordre d'idée, il convient de recruter des biostatisticiens et des méthodologues de la recherche clinique car aucun essai clinique ne peut être réalisé aujourd'hui sans que la méthodologie soit conforme aux standards internationaux et sans que les analyses statistiques soient prévues dès la conception du projet. Rédiger l'hypothèse de la recherche, choisir le critère principal d'évaluation, calculer le nombre de patients à inclure dans l'essai en fonction d'un ensemble de paramètres à considérer sont autant de critères de qualité d'une recherche. L'analyse des résultats de la recherche nécessite l'utilisation de tests statistiques appropriés.

Tout ceci montre que l'investigateur clinicien doit travailler très en amont du projet en collaboration avec des méthodologues et des biostatisticiens.

Il est prématûré de porter un jugement sur l'efficacité des nouvelles procédures de financement de la recherche en milieu hospitalier. On peut toutefois imaginer que la part variable de ces financements en fonction de résultats de l'activité de recherche (niveau de publications, brevets...) conduira à de fortes disparités d'un CHU à l'autre, et que cela aura une influence sur l'avenir même de ces structures. Si ce mode de financement reconnaît formellement la spécificité du CHU, elle expose celui-ci, en cas de déficit d'activité de recherche, à un risque de correction sévère par le biais du financement. La masse critique de la structure prend donc dans l'évolution des structures une place considérable. Un point doit être salué : le financement de techniques innovantes, non encore validées, ou prises en compte dans le financement T2A, est enfin possible. Ceci devrait permettre aux CHU de combler leur retard certain sur nos voisins européens, dans de nombreux domaines.

Le financement des activités de recherche clinique par des fonds privés doit être encouragé. Des mesures incitatives (une fiscalité attrayante) devraient permettre d'accroître considérablement la part de ce financement dont le grand intérêt est la souplesse et la fluidité d'utilisation des fonds. Ces fonds sont souvent la seule possibilité offerte pour le recrutement temporaire d'un acteur important de la recherche ou l'acquisition rapide d'équipements. Le maintien de la possibilité d'une gestion par les institutions privées elles mêmes de ces fonds est à cet égard souhaitable. A cette liberté serait naturellement associé un contrôle à posteriori strict de l'utilisation de ces fonds. Il faut noter que l'Académie Nationale de Médecine utilise une partie importante de ses revenus au financement de la recherche sous la forme de prix destinés aux chercheurs et de bourses pour les étudiants de 3^e cycle ou les étudiants post doctoraux. Lorsque les bourses sont attribuées sous forme de salaires dans le cadre de contrats à durée déterminée, il serait souhaitable que l'État prenne à sa charge les cotisations patronales, d'autant plus qu'il est l'employeur de fait lorsque l'étudiant travaille dans une structure publique.

Au total, une période nouvelle s'ouvre pour la recherche clinique, avec une définition stricte, une organisation cohérente et des financements adaptés. Un

suivi précis de l'évolution de la recherche clinique devrait permettre de confirmer la pertinence de ces changements, d'apporter le cas échéant des correctifs. Cette évolution devrait redonner au CHU leur véritable dimension.

Personnalités auditionnées

Le groupe de travail a procédé à l'audition des personnalités suivantes : le Professeur Hittinger, le Professeur Ménard, le professeur Zannad, le Professeur Charpentier.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] TUBIANA M., LEGRAIN M. — Comment développer et améliorer les actions de prévention dans le système de santé français ? *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2002, 186, n° 2, 447-540, séance du 5 février 2002.
- [2] TUBIANA. ANM 2003.
- [3] BRÉCHOT C. — Reformer la recherche biomédicale et en santé en France. *La Revue de l'hôpital septembre 2006*, 19-22.
- [4] SRAER J.D., HAUW J.J., ARDAILLOU R., BACH J.F. — Recommandations de l'Académie Nationale de médecine dans le domaine de la recherche biomédicale. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2005, 189, n° 3, 555-563, séance du 22 mars 2005.
- [5] SRAER J.D. — Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine sur le projet de Loi de programme pour la recherche. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006, 190, n° 1, 205-206, séance du 3 janvier 2006.
- [6] VINCKIER F. — La recherche pendant les études de médecine : l'expérience d'un externe à l'école de l'INSERM. *La lettre de l'Internat 2007*, 67, 6-7.

Information

*Au nom d'un groupe de travail****

Le rôle et la place du médecin généraliste en France

*Enquête réalisée par l'Institut BVA pour l'Académie nationale de médecine
(mars 2008)*

Marie-Thérèse HERMANGE **, Pierre AMBROISE-THOMAS*,
Daniel COUTURIER*, Daniel LOISANCE*

Quel sera l'avenir des médecins généralistes (MG), maillon indispensable de notre système de soins ? L'Académie nationale de médecine s'est penchée sur cette question et a réalisé une enquête auprès de médecins généralistes, de jeunes internes, ainsi que du "grand public".

A la demande de l'Académie nationale de médecine, l'institut BVA a donc réalisé une étude portant sur la perception du médecin généraliste et de son rôle en France.

Cette étude a été menée en deux temps :

- Une **phase quantitative** auprès d'un échantillon représentatif de mille français d'une part et d'un échantillon représentatif de cinq cents médecins généralistes d'autre part
- Une **phase qualitative** constituée de quatre réunions de groupe de deux heures (deux groupes de médecins, un groupe d'internes se préparant à l'installation, un groupe de jeunes étudiants ayant été tentés de faire médecine mais y ayant renoncé).

La phase quantitative a permis de disposer de statistiques fiables sur les perceptions et les situations vécues alors que les réunions de groupe ont permis de mieux comprendre les freins et les leviers repérés lors de la phase quantitative.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

*** Constitué de : Pierre AMBROISE-THOMAS, Daniel COUTURIER, Daniel LOISANCE, Marie-Thérèse HERMANGE, Sénateur de Paris.

Ces résultats nous renseignent en premier lieu sur la perception de notre système de soins par le grand public et par les MG.

Ils montrent une adhésion au système actuel de soins et surtout une grande préoccupation pour **la santé et la sécurité sociale qui est le deuxième domaine prioritaire pour les Français**, juste après l'emploi. **69 % des français et 82 % des MG ont le sentiment que le système de soin va se détériorer dans les années à venir**. Les Français s'y sentent donc d'autant plus attachés et le jugent utile à 83 % (82 % pour les MG).

Le présent rapport s'attachera à faire apparaître les enseignements principaux qui se dégagent de cette étude :

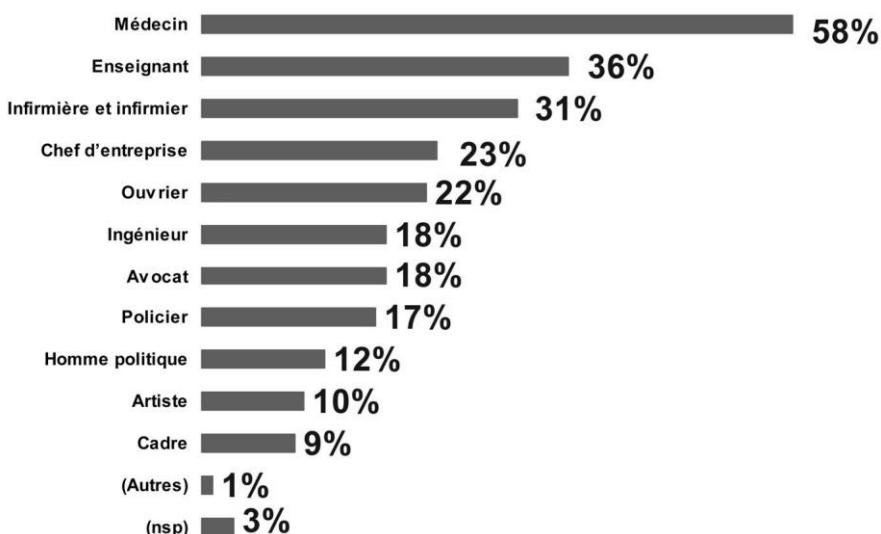
- La bonne image du médecin généraliste
- L'attractivité de la profession de MG
- Des études au contenu insatisfaisant, jugées comme un obstacle au choix de cette profession
- L'étape dramatisée de l'installation
- Les conditions d'exercice jugées positivement par les professionnels
- La question des zones démédicalisées
- Les recommandations du groupe de travail

I. Concernant les images et perceptions des MG

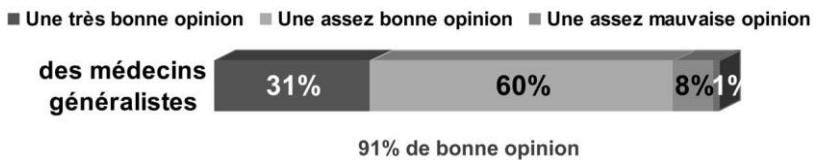
- La profession de médecin est celle qui est jugée la plus prestigieuse de toutes, par les Français qui sont **58 %** à la plébisciter.

Question. Parmi les professions suivantes, dites-moi quelles sont les 3 que vous jugez les plus prestigieuses :

Base : Ensemble Grand Public (1004)



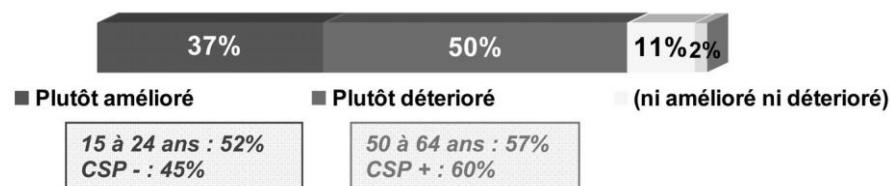
- 91 % des Français ont une bonne opinion de leur MG (89 % des MG en sont conscients), contre 90 % pour les médecins spécialistes et 88 % pour les médecins hospitaliers.



Mais 1 Français sur 2 estime que l'image des MG s'est détériorée depuis 10 ans. Cette perception d'une tendance à la dégradation du système de soins est plus marquée encore chez les médecins généralistes.

Question : Avez-vous le sentiment que la bonne image des médecins généralistes, voire même leur prestige s'est plutôt amélioré ou plutôt détérioré depuis ces dix dernières années ?

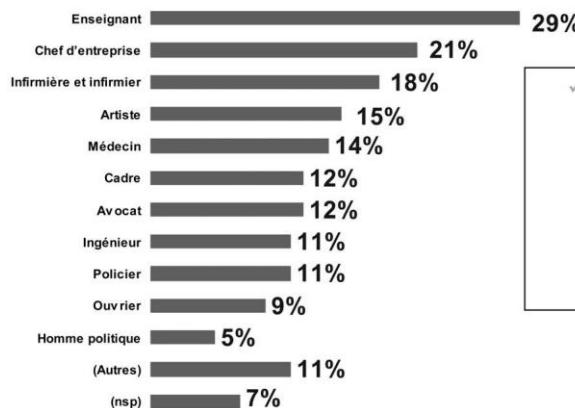
Base : Ensemble Grand Public (1004)



II. Concernant l'attractivité de la profession de MG

- L'enquête révèle un grand paradoxe : alors qu'il apparaît tout à fait prestigieux, le métier est peu attractif.
- La profession de médecin n'arrive en effet qu'en 5^e position, avec seulement 14 % des Français qui ont déjà envisagé de l'exercer.

Question. Parmi les métiers suivants, quels sont ceux que vous avez vous-même déjà envisagé d'exercer, en dehors du métier qui est le vôtre aujourd'hui : Base : Ensemble Grand Public (1004)



✓ **69% des parents Français disent qu'ils conseilleraient à leurs enfants de suivre des études de médecine** et ce taux est plus bas encore **chez les MG qui seraient 53% à le conseiller à leurs enfants.**

III. Concernant le choix des études de médecine

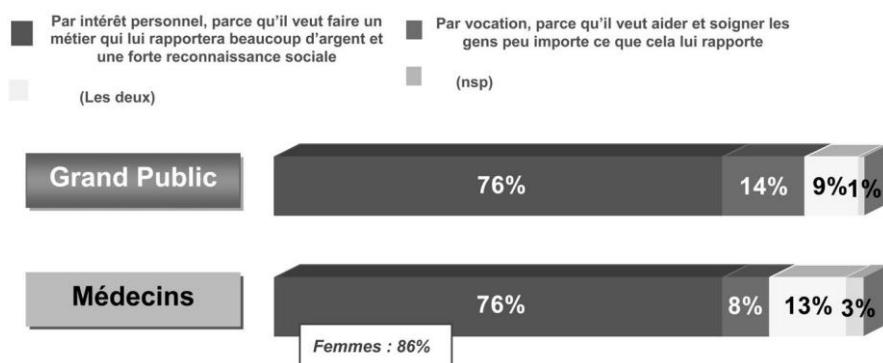
a. Le choix

76 % des Français et des MG reconnaissent que le choix de ce métier répond avant tout à une vocation.

Question Grand Public : Selon vous pour quelle raison un médecin généraliste choisit-il d'exercer ce métier. Est-ce avant tout... ?

Question Médecins : Vous personnellement, et en toute franchise, dites-moi laquelle des deux raisons suivantes vous a le plus poussé à exercer votre métier. Est-ce avant tout...

Base : Ensemble Grand Public (1004) / Ensemble des médecins (503)



Les trois éléments qui arrivent en tête pour expliquer l'orientation vers des études de médecine sont :

Être l'envie de soigner des gens : 96 % (grand public et MG)

Être le goût du contact humain : 89 % grand public, 92 % MG

Être la vocation sans savoir pourquoi : 79 % grand public, 73 % MG

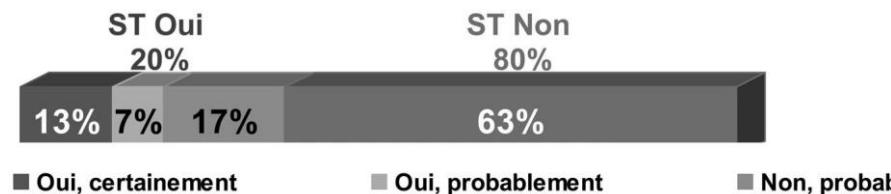
Les MG mettent aussi l'accent aussi sur le **débouché concret** de ces études et le **niveau de vie satisfaisant** auquel ce métier donne accès.

b. Les études de médecine

Les études de médecine sont **peu attrayantes**, **80 % des 15-17 ans interrogés affirment ne pas envisager de suivre de telles études**.

Question : Vous personnellement, souhaiteriez-vous suivre des études de médecine à l'avenir ?

Base : Grand Public : Aux jeunes (15-17 ans) (52, 5 %)



— Pour les jeunes qui ont renoncé à s'inscrire :

Être des angoisses quant au concours

Être des études trop longues et discriminantes socialement.

⇒ **Des fantasmes autour du métier de médecin généraliste.**

— Pour les MG : Une critique sur l'organisation des études ...

Être ... sur le cursus et sur la difficulté des études ;

Être ... la médecine en tant que telle est abordée trop tard dans le cursus.

⇒ **Un regret par rapport au manque de spécialisation « médecine générale »**

c. Le choix de la spécialisation

71 % des MG dont les amis étudiants en médecine n'ont finalement pas choisi de devenir médecin généraliste pensent que c'est pour une meilleure qualité de vie, et 45 %, parce que le prestige du métier de généraliste n'est plus.

Question : Pourquoi selon vous certains de vos amis étudiants en médecine qui en auraient eu la compétence ont-ils finalement choisi de ne pas devenir médecin généraliste ? Base : Ensemble Médecins (503)



IV. Installation et évolution de carrière

a. L'installation

— Une étape assez abstraite, relativement dramatisée.

- Ê Peur d'une « l'aliénation » pour plusieurs décennies aux patients ;
- Ê Une gestion libérale (“ paperasserie ” administrative) qui semble difficile
- Ê Peur de la relation et de la confrontation avec le patient
- Ê Angoisse du diagnostic

b. Des perspectives d'évolution de carrière mal connues

— De nombreuses possibilités offertes :

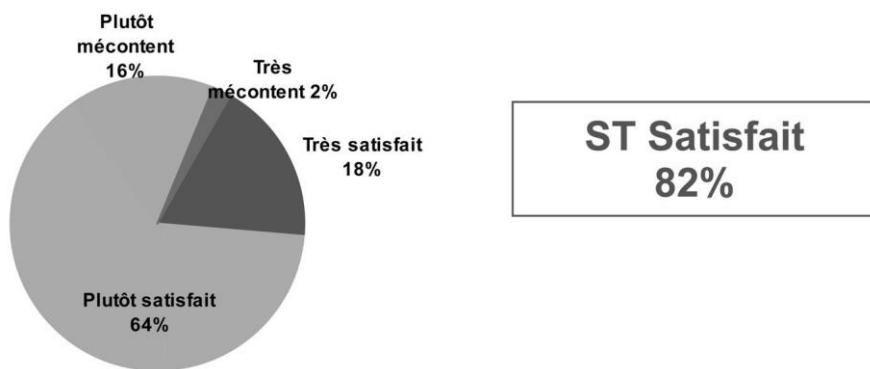
- Ê Diversifier leur activité : homéopathie, psychothérapie, nutrition ;
- Ê Réorientation professionnelle : conseil, salariat dans une grande entreprise, engagement humanitaire.

— Des internes pourtant mal informés : Ils ne perçoivent pas d'évolutions de carrière (mais cela n'apparaît pas comme un problème).

V. Sur les conditions d'exercice des MG

Sur leur métier, les MG, jeunes et plus âgés, ont une image positive de leur propre profession et aucun, malgré les difficultés rencontrées, ne regrette d'avoir choisi celle-ci.

Question : Par rapport à votre exercice professionnel, diriez-vous que vous êtes ... :
Base : Ensemble médecins (503)



a. la relation avec les patients

- Des MG installés qui déclarent avoir de bonnes relations avec leurs patients, mais elles ont fortement évolué dernièrement, notamment avec l'apparition d'internet :
 - Ê Les patients sont de plus en plus experts = 31 % des Français ont déjà fait des recherches sur Internet ou dans de la documentation médicale avant ou après avoir eu le diagnostic d'un médecin pour s'assurer de celui-ci.
 - Ê La figure du médecin a évolué, il est désormais accessible et peut subir la contradiction. = 24 % des français ont déjà contesté le diagnostic ou le traitement que lui avait fourni son médecin.
- Une désacralisation de la parole médicale jugée enrichissante pour toutes les parties, les patients comme les médecins.
- Pour autant, des MG qui ont l'impression de se diriger vers une **relation de prestation de service** : Où le médecin répond à un besoin circonscrit et ponctuel alors même qu'ils aspirent à une médecine holistique et préventive = un phénomène principalement urbain.

b. L'épanouissement personnel

- Une relation au travail qui s'est profondément transformée = Des MG qui refusent de se laisser phagocytter par leur vie professionnelle et qui clivent vie privée et vie professionnelle.

Ê Nouvelle culture et évolution du temps de travail et du développement des loisirs.

— **Des changements réglementaires majeurs très appréciés**

Ê **Les vacances et le temps libre** : la possibilité de fermer le cabinet sans l'obligation de trouver un remplaçant constitue une des mesures qui a le plus amélioré la vie des médecins.

Ê **Les gardes et les astreintes** : leur suppression en 2003 est aussi une mesure très populaire auprès des participants interrogés.

Ê Les visites à domicile : une diminution importante très appréciée induite par l'évolution des quotations.

— **Nombre de ces médecins cherchent à s'associer, ou bien à monter un cabinet de groupes :**

Ê dégager du temps libre, faciliter l'organisation des vacances

Ê rompre la **solitude** de l'exercice

— **Pour les internes : des conditions d'exercice imaginées difficiles et contraignantes**

Ê **Un métier chronophage** : visites à domicile, obligation de suivi, heures sup, urgence, et contraintes administratives.

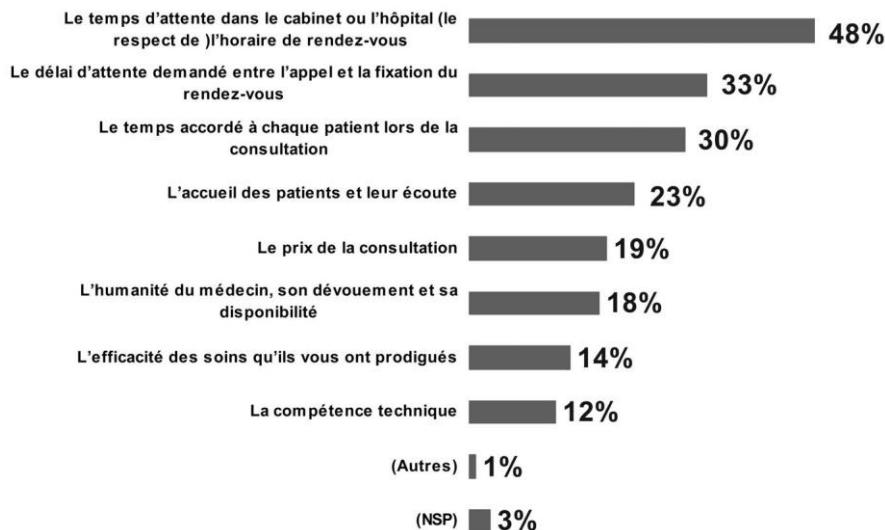
Ê une conciliation vie privée / vie professionnelle perçue comme difficile : Ne pas prendre des vacances, ne pas être absent

c. *Exercer le mieux possible la médecine*

Ê **Les généralistes estiment que les conditions de réception des patients ne sont pas optimales. Pour 48 % des Français, le temps en salle d'attente serait, en effet, le 1^{er} aspect à améliorer.**

Ê **La rémunération qui a une relative importance, constitue un motif d'insatisfaction pour les MG.** ex : le dépistage n'est pas rémunéré car intégré à une autre consultation.

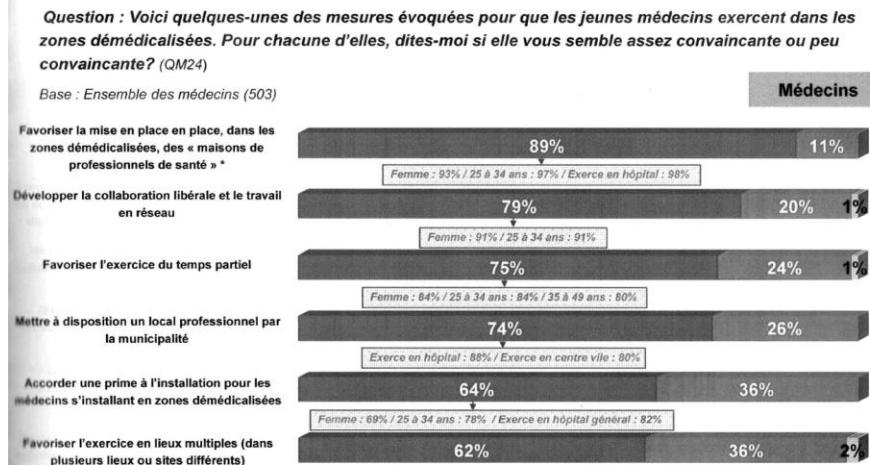
Question. A partir de votre propre expérience, quels seraient parmi les aspects ci-dessous, ceux sur lesquels les médecins généralistes devraient le plus s'améliorer ?
Base : Ensemble Grand Public (1004)



VI. Sur la question des zones démédicalisées

87 % des Français pensent que les médecins généralistes sont trop nombreux en centre ville et pas assez en banlieue et en zone rurale. Pourtant, 58 % des MG interrogés déclarent qu'ils accepteraient d'exercer à l'avenir en zone rurale, et 50 % en banlieue.

Opinion sur les mesures évoquées



* ... regroupant en un même lieu médecins, infirmiers, kinés, etc.

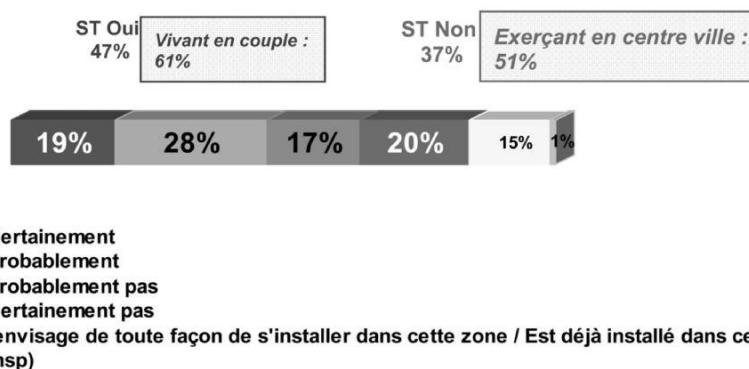
■ Assez convaincante

■ Peu convaincante

Le principal obstacle à l'installation des MG en zone sous-médicalisée semble dès lors être la solitude de l'exercice. L'encouragement des maisons de santé pluridisciplinaires est donc une bonne piste à poursuivre.

Pour autant moins d'un MG sur deux (47 %) se déclare prêt à déménager en zone sous médicalisée même si les mesures jugées les plus convaincantes pour cela, étaient mises en place...

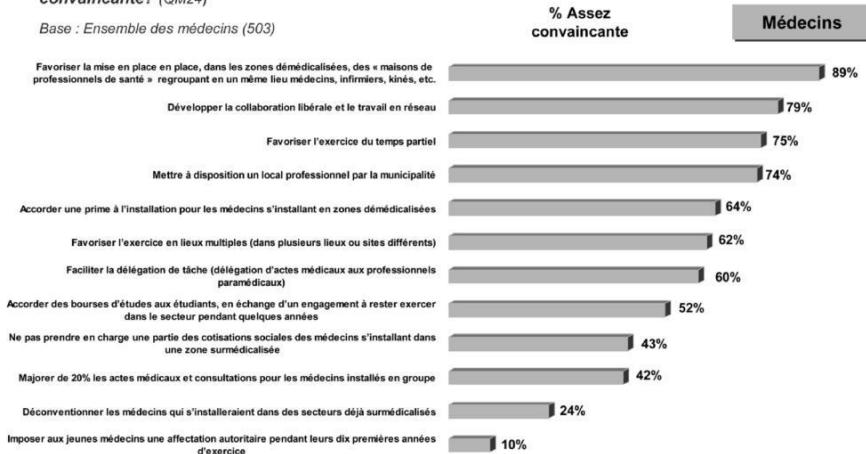
Question : Si les mesures que vous jugez les plus convaincantes étaient effectivement mises en place, pensez-vous que vous pourriez vous-même envisager d'exercer en zone démécialisée ? Base : Ensemble des médecins (503)



Opinion sur les mesures évoquées - Récapitulatif -

Question : Voici quelques-unes des mesures évoquées pour que les jeunes médecins exercent dans les zones démécialisées. Pour chacune d'elles, dites-moi si elle vous semble assez convaincante ou peu convaincante ? (QM24)

Base : Ensemble des médecins (503)



VII Recommandations du groupe de travail

Il est urgent de revaloriser la médecine généraliste.

Il est essentiel de communiquer sur la réalité de cette profession

a) A propos des études qui sont jugées...

— trop longues et trop coûteuses :

Ê Rappeler que l'entrée dans le monde du travail se fait dès l'internat

Ê Augmenter les allocations de bourses pour les étudiants des milieux les plus défavorisés

— trop sélectives/manque d'effectif à venir

Ê Ouvrir davantage le numerus clausus (ne prendra effet que dans 10 ans)

— frustrantes du point de vue de l'enseignement médical

Ê Concentrer les évaluations sur les disciplines médicales

Ê Augmenter les occasions d'expériences concrètes de l'exercice de la médecine généraliste

b) A propos de la dramatisation de l'exercice médical...

— Surévaluation du sacrifice et de la responsabilité demandés par le métier :

Ê Communiquer sur la qualité réelle de vie des MG

Ê Limiter la responsabilité des MG

Ê Favoriser la coopération médicale et partager les diagnostics

— Surévaluation des conditions d'exercice et du temps passé en cabinet :

Ê Communiquer sur les dernières dispositions réglementaires : garde, astreinte, visite, fermeture du cabinet

Ê Favoriser les cabinets de groupe, et les maisons de professionnels de santé.

c) A propos des conditions d'exercice...

— Face aux craintes liées à l'installation et à l'exercice quotidien du métier :

Ê Limiter et simplifier les démarches administratives

Ê Favoriser les cabinets de groupe et les maisons de professionnels de santé en zones démédicalisées

— Face à l'évolution du rapport patient-médecin vers une logique consumériste :

Ê Repenser le mode de rémunération

Ê Rémunérer la prévention et le dépistage

d) A propos des zones sous médicalisées...

- *Les mesures jugées les plus convaincantes à l'installation en zone déménicalisée convaincraient moins d'un MG sur deux à s'y implanter...*
 - Ê **Conditionner l'obtention d'une bourse (par ailleurs plus importante) à l'engagement d'exercer X nombre d'années dans une zone déménicalisée**
 - Ê **Faciliter l'installation dans ces zones par la mise à disposition de locaux... et faciliter le partage des responsabilités (maisons de professionnels de santé**
 - Ê **Les mesures autoritaires, comme l'obligation d'une installation dans une zone médicalisée au terme des études médicales pour une période prolongée ou comme un régime spécial des remboursements selon la zone d'installation seront mal acceptées.**
 - Ê **Rappeler que l'exercice de cette profession est en grande partie subventionnée par l'État (par le conventionnement) un devoir d'assurer la continuité de ce service public sur tout le territoire s'impose**

— *Le futur MG sera une femme dans la plupart des cas...*

Ê **Penser à la situation professionnelle du conjoint masculin**

e) A propos de l'évolution de carrière

Ê Faire évoluer concrètement la carrière des médecins généralistes (sur le modèle des infirmières et des médecins spécialistes

Ces différentes voies de réflexion sont actuellement poursuivies au sein de la Commission XV (Problèmes hospitalo-universitaires) et de la Commission XVI (La médecine libérale), présidées respectivement par Daniel Loisance et Pierre Ambroise-Thomas.

Chronique historique

Les Neurosciences à Bordeaux

Mots-clés : Histoire médecine. Psychiatrie. Neurosciences

Neurosciences in Bordeaux

Key-words (Index medicus) : History of medicine. Psychiatry. Neurosciences

Michel LE MOAL *, Jacques BATTIN**, Bernard BIOULAC**, Marc Louis BOURGEOIS**, Patrick HENRY**, Claude VITAL**, Jean-Didier VINCENT***.

« L'art va d'emblée à l'absolu, d'un coup d'aile, la science, elle, se rature sans cesse, chaque savant montant sur les épaules de celui qui le précède ». *Victor Hugo*

RÉSUMÉ

L'institut des Neurosciences de Bordeaux regroupe l'ensemble des disciplines cliniques et expérimentales ayant pour objet de recherche l'ensemble du système nerveux. L'Institut représente la plus large communauté neuroscientifique de province rassemblée sur un seul site. Ce bref essai historique s'attache à montrer que les neurosciences actuelles sont les héritières d'une longue tradition d'intérêt pour la neuropsychiatrie instaurée par des Maîtres de l'Ecole, puis de la Faculté de médecine de Bordeaux, tous ayant eu une notoriété nationale et internationale. Cette tradition et cette culture s'est maintenue sans interruption à chaque génération. La carrière et l'œuvre de ces grands cliniciens et chercheurs est brièvement évoquée, en particulier pour A. Pitres, E. Régis, E. Azam pour le XIX^e siècle, puis en ce qui concerne le XX^e siècle, pour J. Abadie, H. Verger, R. Cruchet. L'influence considérable de P. Delmas-Marsalet (1898-1977) professeur de neuropsychiatrie, pour le développement des neurosciences modernes à Bordeaux est rappelée.

* Membre de l'Académie des sciences

Université Bordeaux II, Inserm U 862, Institut F. Magendie, 146, rue Léo Saignat-33077 Bordeaux cedex

** Université de Bordeaux II — 33076 Bordeaux cedex

*** Membre de l'Académie nationale de médecine, et de l'Académie des sciences

Tirés à part : Professeur Michel Le Moal, adresse ci-dessus

SUMMARY

The Bordeaux Neuroscience Institute brings together all the disciplines that constitute the clinical and experimental neurosciences. Outside of the Paris region, the Institute represents the largest community of researchers working on the nervous system. The aim of this brief historical piece is to describe how neuroscientists in Bordeaux are the heirs to a long neuropsychiatric tradition established by pioneers of national and international renown. This tradition has been maintained, without interruption, through many generations. The careers and scientific work of these great neurologists and psychiatrists are briefly evoked, and particularly those of A. Pitres, E. Régis and E. Azam in the 19th century ; and, in the 20th century, J. Abadie, H. Verger and R. Cruchet. The determining influence of P. Delmas-Marsalet (1898-1977), Professor of Neuropsychiatry, on the development of modern neurosciences in Bordeaux is recalled through his work, his teachings, and his numerous students.

INTRODUCTION

Les sciences du système nerveux ou neurosciences, incluant les neurosciences cliniques et les neurosciences expérimentales, regroupent à Bordeaux — essentiellement sur le site de l'Université Victor Segalen-Bordeaux II, dédiée aux sciences médicales et biologiques — environ quatre cents chercheurs et doctorants. C'est la plus importante communauté de neurosciences de province, rassemblée dans l'Institut des neurosciences. Si l'on considère l'ensemble des quatre universités de Bordeaux avec leurs grandes écoles constituant désormais le nouveau Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur (PRES, Université de Bordeaux), les neurosciences représentent le plus important ensemble disciplinaire ; il est l'un des plus importants d'Europe. Il coordonne plus de quarante groupes de recherche. Le haut niveau d'excellence et les thématiques développées attirent des jeunes chercheurs de tous les pays. Enfin, les neurosciences bordelaises vont bénéficier d'ici 2010 d'une extension impressionnante sous la forme du futur neuropôle, incluant la création de nouveaux laboratoires et plateaux techniques dans lequel l'Institut François Magendie sera englobé.

La logique de la science en marche, l'analyse volontariste du présent pour assurer l'avenir, rapports après rapports, projets après projets, effacent perpétuellement le passé, même proche. En une génération, les acteurs du développement des neurosciences seront oubliés ; cette démarche inhérente à toutes les disciplines scientifiques, en raison aussi de l'accélération vertigineuse des recherches en neurosciences, semble incompatible avec un regard historique. Le passé de la discipline n'intéresse plus le jeune chercheur en sciences biologiques ; les références de travail se situent dans la période des cinq dernières années, rarement dix : plus anciennes, elles ne seront pas lues. Le sentiment d'appartenance à une tradition n'est plus d'époque et certainement pas pour des jeunes doctorants tournés vers l'avenir. Cependant, lorsque la réflexion historique est portée au niveau d'un site, des questions d'une autre nature apparaissent, et par exemple pourquoi les neurosciences sont-elles

importantes à Bordeaux, et pourquoi à Bordeaux ? De plus, ceux d'entre nous qui ont vécu les cinq décennies écoulées — ce qui correspond à la naissance et à l'accroissement progressif d'une discipline boulimique qui s'est nourrie de toutes les méthodes et techniques disponibles, de la psychologie expérimentale à la physique, de la biologie moléculaire aux mathématiques — regarderont diversement cette évolution, selon un point de vue clinique ou un point de vue expérimental purement neurobiologique. Par nature le médecin universitaire s'enracine dans une longue chaîne humaine, celle des maîtres et des savoirs qu'ils ont transmis. Le neuroscien-tifique a moins d'héritage au plan personnel et culturel. Mais les neurosciences expérimentales ne se sont pas créées par génération spontanée. Elles sont aussi héritières des connaissances sur le cerveau accumulées par des générations de neuropsychiatres. Ainsi nous voudrions montrer que Bordeaux, parce qu'y exercè-rent au cours des deux derniers siècles des maîtres et cliniciens-chercheurs renom-més, fut naturellement un terreau propice en raison d'une culture clinique orientée vers le système nerveux.

LES MAÎTRES FONDATEURS

Dans l'imaginaire académique bordelais, il y a toujours une place pour deux enfants du pays qui firent carrière à Paris. En premier lieu, il y a François Magendie (1783-1855) professeur au Collège de France et mentor de Claude Bernard, expéri-mentaliste de talent, neurophysiologiste et inspirateur de ce qui va devenir la médecine expérimentale. Le premier, il distinguera le rôle moteur des racines antérieures et le rôle sensitif des racines postérieures ; il découvrira aussi la circulation dans le liquide céphalo-rachidien. C'est à ces titres que l'Inserm de neuroscien-ces de Bordeaux a décidé de lui donner son nom. En second lieu, il faut citer Paul Broca (1824-1880), clinicien et chercheur de génie, grand neurologue, chirurgien hors du commun et neuroanatomiste révolutionnaire. Il bouleversera les idées acquises dans le diagnostic histologique des tumeurs (voir son *Traité des tumeurs*), et sera le créateur de la neuropsychologie, en 1861, date fondatrice pour les sciences du cerveau par la découverte d'un centre cortical du langage et la description de l'aphasie motrice. Sa description du « grand lobe limbique » qui porte son nom contribuera à jeter les bases d'une neuropsychologie des émotions. Il fondera l'école anthropologique de Paris.

L'École de médecine de Bordeaux, devenue faculté en 1878, a accueilli au cours du xix^e siècle plusieurs grands cliniciens qui ouvrirent la voie des recherches sur le cerveau. Le doyen Elie Gintrac (1791-1877), professeur de clinique interne, remporta en 1843 le prix de l'Académie Royale de Médecine pour son mémoire « De l'influence de l'hérédité sur la production de la surexcitation nerveuse, sur les maladies qui en résultent et les moyens de les guérir ». Neuropsychiatre avant la lettre, il étudie avec les connaissances de l'époque si peu développées sur le plan biologique, des affections aussi variées que les névralgies, les chorées, l'épilepsie, la

manie, l'hystérie ou l'hypocondrie. Plus tard, Eugène Azam (1822-1899), correspondant de l'Académie de médecine en 1880, bien que professeur de clinique chirurgicale (1869), s'intéressera pendant plusieurs décennies aux maladies mentales. Membre de la Société Médico-Psychologique en 1857, il occupe une place considérable dans l'histoire de la psychopathologie dynamique où il fait figure de pionnier. Il introduit l'hypnose en France à partir de l'œuvre de Braid (1841) tombée dans l'oubli pour l'appliquer à une malade psychiatrique, Férida, observée pendant trente-deux ans, connue de tous les milieux scientifiques et qui fut en son temps aussi célèbre en France que le sont encore maintenant certaines malades de Freud (Anna O., Dora, etc.). Les études d'E. Azam sur le magnétisme et l'hypnotisme ont ouvert une voie où devaient s'engager Charcot et ses disciples. Ses recherches sur les phénomènes de l'hypnotisme et des personnalités multiples marquèrent profondément Taine et Ribot. P. Janet a prétendu que les observations d'E. Azam fournirent les meilleurs arguments utilisés en France par les psychologues et psychopathologistes positivistes, auxquels E. Azam consacre un livre préfacé par Charcot, contre les écoles de psychologie philosophique dogmatique (Victor Cousin). En 1907, Janet écrit « Sans Férida, on n'aurait sans doute pas créé une chaire de Psychologie au Collège de France » ; cette chaire de « Psychologie Expérimentale » fut occupée par T. Ribot. Férida présentait, outre diverses manifestations considérées comme hystériques, une « double conscience ou double personnalité ». Freud également rendra hommage, en 1912, à Azam et à ses observations de « double conscience » ou comme il préférera le formuler, de « cette forme de migration de la conscience qui oscille en alternance entre deux complexes psychiques différents, conscients et inconscients ». A la recherche de concepts physiopathologiques, Azam proposera en 1870 que Férida vivait, tantôt avec le cerveau tout entier, tantôt avec un hémisphère incomplet, le droit, où manque la faculté de mémoire ; plus tard, en 1978, il suggérera le concept de *mémoire disséminée* dans les différentes parties du cerveau. Ces réflexions avaient des connotations étrangement modernes. Ses publications aux titres évocateurs furent nombreuses et remarquées, dont : « Sur un fait de double conscience, 1879 ; double conscience, état actuel de Férida, 1883 ; hypnotisme, double conscience, 1887 ; le caractère dans la santé et dans la maladie, 1887 ; entre la raison et la folie des toqués, 1891 ». Elles inspireront plusieurs générations de neuropsychiatres.

La seconde moitié du xix^e siècle est marquée par deux maîtres exceptionnels qui vont consacrer l'école bordelaise de neuropsychiatrie : Pitres et Régis.

Albert Pitres (1848-1928), interne de Bordeaux chez Elie Gintrac, puis de Paris en 1872, va travailler dans les laboratoires du physiologiste J. Marey et de l'histologiste Ranvier au Collège de France. Il devient un proche collaborateur et l'ami de J.M. Charcot à la Salpêtrière, où se trouvent alors Babinski, Gilles de la Tourette, Pierre Marie et le jeune Freud. Pitres et Charcot poursuivront l'étude des localisations cérébrales, initiée par Broca, notamment par des coupes séries du cerveau, dites coupes de Pitres. Sa thèse, en 1877, sera consacrée aux lésions du centre ovale. Devenu agrégé de médecine, il revient à Bordeaux en 1878. Il y devient professeur d'anatomie générale et d'histologie, puis en 1880 professeur de clinique interne. Les

deux tomes de son ouvrage « Leçons cliniques sur l'hystérie et l'hypnotisme » (Doin, 1891) ont été célèbres, comme l'ont été ses publications sur l'aphasie amné-sique. Son œuvre est essentiellement neurologique : à partir de l'étude anatomo-clinique de cent huit patients, il publia avec Charcot de nombreuses études sur les localisations motrices dans l'écorce des hémisphères cérébraux dont « les centres moteurs corticaux chez l'homme », (1895), « les localisations fonctionnelles de la capsule interne » puis « les ostéopathies du tabès » avec Jean Abadie, « l'épilepsie » (chez Vigot en 1913), « les polynévrites », « les membres fantômes des amputés », et « les obsessions et les impulsions » avec Régis, chez Doin, (1912). Ses travaux sur les défauts du langage oral et écrit, dont l'agraphie motrice pure (1884) et l'aphasie des polyglottes (1895), en font un référent en aphasiologie, et sont encore cités dans les revues anglo-saxonnes comme exemples de ces mémoires partielles, modulaires, dirait-on aujourd'hui, car ayant des localisations cérébrales spécifiques. Il était un chef d'Ecole admiré et aimé. Il fut doyen pendant vingt ans et un remarquable organisateur. Pitres était correspondant de l'Académie des Sciences Morales et Politiques et associé de l'Académie de médecine depuis 1898.

Emmanuel Régis (1855-1918) peut être considéré comme l'autre fondateur de l'école neuropsychiatrique bordelaise. Il commence ses études à Paris, où il est interne, puis chef de clinique de Benjamin Ball à Sainte Anne dans la première chaire de psychiatrie créée en France. Il consacre sa thèse à la « folie à deux », décrite par J. Falret en 1877. Il revient à Bordeaux en 1882 et à la demande de Pitres débute un cours de médecine mentale qui sera officialisé en 1893. Il sera nommé Professeur en 1905, puis titulaire de la chaire de clinique des maladies mentales en 1913. Son

« Manuel pratique de médecine mentale » (1885) deviendra au fil des éditions successives le volumineux « Précis de Psychiatrie » et pendant trente ans l'ouvrage de référence pour la psychiatrie en France. Son œuvre psychiatrique est très importante et diversifiée. Ses connaissances et champs d'intérêts étaient vastes. Régis s'est attaché à démontrer l'étiologie syphilitique de la paralysie générale. Adoptant le modèle kraepelinien de la psychose maniaco-dépressive, il défend une conception exclusivement bipolaire. Il étudie les mécanismes de ce que l'on appelait alors la démence précoce. En 1894, il proposera le terme d'onirisme pour rendre compte des états hallucinatoires aigus, dont la confusion mentale. Il participa à la première mise en place de classes spéciales pour enfants retardés ou anormaux. Il fut à la fois ouvert et réservé à l'égard de la doctrine freudienne. Les premières conférences et les premiers articles sur la psychanalyse en France sont dûs à Régis et Hesnard (1913). Il fut considéré, au début du XX^e siècle, comme le plus grand spécialiste français de « psychologie morbide » et de « psychologie criminologique ». Il ouvrit le premier service de psychiatrie à l'Hôpital Saint-André, en 1902, avec deux pavillons. Il sut en effet intégrer la psychiatrie à la médecine en montrant que des altérations de la raison pouvaient succéder à des accidents, des intoxications, des infections et en insistant sur le fait que la psychiatrie ne se résumait pas à la pathologie asilaire. Ces leçons furent bien retenues par l'un de ses successeurs, Paul Delmas-Marsalet. Sa notoriété fut immense. Egas Moniz, futur Prix Nobel de Médecine pour l'artériographie cérébrale et la lobotomie préfrontale,

était son visiteur régulier et ami. Ses leçons de psychiatrie, très courues, attiraient médecins, magistrats, avocats, philosophes et personnalités cultivées. Ainsi Saint-John Perse, étudiant en droit, et Victor Segalen, qui allait devenir médecin de la Marine, ont assisté à ses cours. Ce dernier, externe dans son service consacra sa thèse aux manifestations psychiatriques décrites dans la littérature. E. Régis était correspondant de l'Académie nationale de médecine.

LE XX^E SIÈCLE : NEUROPSYCHIATRIE ET SCIENCES DU CERVEAU

Les précurseurs

Jean Abadie (1873-1946) fut l'agrégé de Pitres et titulaire de la chaire de clinique des maladies mentales à partir de 1919. Il fut, selon Jean Lhermitte qui prononça son éloge à l'Académie de médecine, l'un des plus brillants et illustres représentants de la neurologie française, dont la carrière fut toute dévouée à la recherche clinique. Il était soucieux de préciser le diagnostic topographique d'une lésion comme de définir quelque anomalie mentale ou quelque aberration de l'esprit. Dans la tradition de ses précurseurs, il s'attachera à ne jamais dissocier la neuropsychiatrie de la médecine interne et de la pensée médicale. Il poursuivit l'étude des localisations cérébrales et en particulier la systématisation de la capsule interne, il travailla sur les arthropa-thies tabétiques, la sclérose en plaque, la poliomérite, les hémorragies méningées, l'encéphalite endémique. Il étudia la réflexivité cutanée et les troubles de la sensibilité. Après la période de l'hystérie, qui concernait surtout les femmes, il s'intéressa aux constitutions mentales et en particulier à l'hypocondrie qui concerne surtout les hommes. Son apport majeur fut de fonder l'épileptologie en clarifiant la clinique et l'étiologie, en soulignant l'importance des traumatismes obstétricaux, des confusions crâno-cérébrales de l'enfant, de l'alcoolisme et de la syphilis parentale. Il sera suivi en cela, plus tard, par Pierre Loiseau. Il était correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Enfin, en transition avec le XX^e siècle, nous voudrions rappeler l'apport de deux autres grands noms de la neurologie bordelaise : Henri Verger et René Cruchet. Henri Verger (1873-1930) avait été chef de clinique chez Albert Pitres. Il devint agrégé de médecine interne et de médecine légale, puis professeur de clinique médicale. Il laisse le souvenir d'un maître en neurologie par ses travaux de recherches expérimentales et cliniques sur les hémianesthésies, sur le syndrome pariétal, les stéréoagnosies des polynévrites (avec J. Abadie), les névralgies (avec A. Pitres), dont l'observation princeps de 1909 avec une alcoolisation pour névralgie faciale. Avec René Cruchet, il étudia les séquelles parkinsoniennes de l'encéphalite, dont le syndrome bradikinétique, et l'origine nucléaire de la paralysie faciale *a frigore*. Il fut l'auteur d'un Précis des maladies du système nerveux. René Cruchet (1875-1959) fut titulaire de la chaire de pathologie et thérapeutique puis en 1923 de la Clinique médicale des maladies des enfants. Il laissera son nom à l'encéphalite épidémique « l'encéphalomyélite diffuse aux formes cliniques polymorphes », qu'il décrit dans

les armées durant la première guerre mondiale. Von Economo faisait de même dans les armées allemandes (l'encéphalite léthargique), d'où le nom consacré de maladie d'Economo-Cruchet. Malgré sa disparition vers 1925, cette maladie suscita des intérêts passionnés, des travaux innombrables et marqua la neurologie en raison de ses manifestations retardées, bouleversant de nombreux chapitres de la neurologie et de la psychiatrie, des syndromes rares devenant plus fréquents, d'autres réputés pithiatiques acquérant une organicité. R. Cruchet s'était déjà rendu célèbre par son « Traité des Torticolis spasmodiques » de 1907. Avec H. Verger et avec la collabo-ration de D. Anglade et A. Hesnard, alors professeur à l'École de médecine navale, il publie « Les états parkinsoniens et le syndrome bradykinétique », séquelles de l'épidémie (Bailliére, 1925) qui fera date, avec son article dans le Lancet de la même année. Il publiera un Manuel de Neurologie en 1945. Il faut noter qu'à sa retraite, il publie en 1943 « De la méthode en médecine » d'après sa thèse de Doctorat ès Lettres, soutenue cette même année ; une seconde édition sera publiée aux PUF en 1951.

Une synthèse clinique et scientifique : l'influence considérable de Paul Delmas-Marsalet (1898-1977)

Interne en 1922, puis chef de clinique d'Henri Verger, il est aussi préparateur dans le laboratoire de Victor Pachon (1867-1939, qui fit sa thèse sur le rôle du cerveau dans la respiration) et passe en 1925 une thèse fort remarquée sur « les fonctions motrices du noyau caudé chez le chien ». Il mena pendant plusieurs décennies une carrière de neuropsychiatre clinicien et d'expérimentateur du système nerveux. En 1941 il succède à son maître Jean Abadie et devient professeur de clinique des maladies nerveuses et mentales. Il est couramment rapporté que telle était sa culture médicale et scientifique qu'il aurait pu concourir à pratiquement toutes les agrégations. Paul Delmas-Marsalet a passé sa vie à expérimenter, à rechercher, à tester des hypothèses, toujours à la charnière entre le fondamental et la clinique, au meilleur sens d'une tradition française de médecine expérimentale. En 1935, toujours en avance, il publie dans la Revue Neurologique une mise au point qui devient un classique : « Essais de chirurgie physiologique dans le parkinsonisme » ; dans les années 1960 il rédige deux ouvrages de référence : un précis de Neurophysiologie et un précis de Neurologie. Ses leçons cliniques attiraient les foules, à la manière d'un H. Bergson au Collège de France, dont il était d'ailleurs intellectuellement proche. Servi par un don oratoire rare et doté d'un charisme exceptionnel, il envoûtait et savait replacer les faits cliniques les plus complexes, psychiatrique ou neurologique, dans des perspectives scientifiques et culturelles plus vastes.

De ses expériences nord-américaines il revint conforté dans sa vision d'une neuropsychiatrie académique intégrée. Il conçut, et réalisa selon ses plans et sur le mode de certains instituts américains, un hôpital neuropsychiatrique, le Centre Jean Abadie, inauguré en 1956. Les collectivités locales et territoriales présidées par Jacques Chaban-Delmas en avaient assuré le financement. Cet hôpital, d'un concept nou-

veau, fut le premier du genre construit en France. Bâti sur quatre étages, il regroupait les services de Neurologie, Neurochirurgie, Psychiatrie, tous les laboratoires spécialisés au rez-de-chaussée et... au sous-sol des laboratoires de recherche avec anima-lerie. La cohabitation de ces dernières avec le système de soin s'avéra en pratique impossible. Paul Delmas-Marsalet supervisait deux services de Psychiatrie, celui des femmes dirigé par Michel Bergouignan, celui des hommes dirigé par Marc Blanc et un service de neurologie dirigé par Louis Arné et Jean Julien. Très à l'aise, simple et direct dans les rapports humains (il vouait une véritable dévotion pour Saint Vincent de Paul, aumônier des galériens, lui aussi né à Dax), sans barrière hiérar-chique, il recevait et conseillait les jeunes étudiants dans des entretiens où l'heure ne comptait plus. Il a ainsi marqué plusieurs générations, suscité et guidé des vocations fort diverses, reflets de ses multiples intérêts. Il était très marqué par les idées de Hughlings Jackson qui ont inspiré grand nombre de chercheurs et de neuropsychiatres, et en France Henri Ey et Jean Rouart avec l'organodynamisme. Paul Delmas-Marsalet avait beaucoup observé les effets de la sismothérapie. Il avait inventé, entre mille choses, un appareil à électrochoc et conçu la théorie de la dissolution-reconstruction qu'il publia dans un ouvrage de 1943, proche également des travaux de Kurt Goldstein. Georges Canguilhem, dans « Le normal et le pathologique, édition 1966, p. 125 », interprétant les écrits et la pensée de P. Delmas-Marsalet note : « Ce sont encore les idées de Jackson qui ont guidé Delmas-Marsalet dans l'interprétation des résultats obtenus en thérapeutique neuropsychiatrice par l'emploi de l'électrochoc. Mais non content de distinguer avec Jackson des troubles négatifs par déficit et des troubles positifs par libération des parties restantes, Delmas-Marsalet, comme Ey et Rouart, insiste sur ce que la maladie fait apparaître d'anormal, c'est-à-dire exactement de nouveau. Dans un cerveau soumis à des effets toxiques, traumatiques, infectieux, des modifications consistant en liaisons nouvel-les de territoire à territoire, en orientations dynamiques différentes, peuvent apparaître. Un tout cellulaire, quantitativement inchangé, est capable d'un agencement nouveau, de liaisons différentes de « type isomérique », comme en chimie des isomères sont des composés à formule globale identique, mais dont certaines chaînes sont autrement placées par rapport à un noyau commun. Du point de vue thérapeutique, on doit admettre que le coma, obtenu par électrochoc, permet, après une dissolution des fonctions neuropsychiques, une reconstruction qui n'est pas nécessairement la réapparition inversée des étapes de la dissolution préalable. La guérison peut s'interpréter aussi bien comme une mutation d'un agencement en un autre que comme une restitution de l'état initial. Si l'on indique ces conceptions toutes récentes, c'est pour montrer à quel point l'idée que le pathologique ne se déduit pas linéairement du normal, tend à s'imposer. Tel qui répugnerait au langage et à la manière de Goldstein, acquiescera aux conclusions de Delmas-Marsalet, en raison précisément de ce que nous considérons personnellement comme leur fai-blesse, savoir le vocabulaire et les images d'atomisme psychologique (édifice, moel-lons, agencements, architecture, etc.) qu'elles utilisent pour se formuler. Mais, en dépit du langage, la probité clinique établit des faits qui valent d'être retenus ».

Paul Delmas-Marsalet a laissé une œuvre neurologique, psychiatrique, neurophysiologique considérable. Outre les collaborateurs directs mentionnés ci-dessus, une pléiade de jeunes qui auront travaillé avec lui, ou l'auront rencontré, (M. Bourgeois, P. Henry, Cl. Vital, J.D. Vincent, M. Le Moal) en sortiront marqués. Paul Delmas-Marsalet fut ce passeur vers les neurosciences cliniques et expérimentales modernes, un lien et un précurseur, un visionnaire, à partir de qui nous avons tous, tout naturellement, fait naître à Bordeaux cette nouvelle science qui se constituait aux États-Unis.

NAISSANCE DES NEUROSCIENCES MODERNES

Les neurosciences cliniques

Michel Bergouignan (1907-1970) allait lui aussi honorer cette chaire de neuropsychiatrie si prestigieuse par la succession des illustres maîtres qui l'avaient dirigée depuis le début du xix^e siècle. Ses collègues, pour beaucoup élèves de Paul Delmas-Marsalet, ses collaborateurs et ses élèves vont constituer un faisceau de compétences, à une époque où la neurologie et la psychiatrie allaient se séparer et où l'explosion des techniques et des savoirs allait morceler la discipline en champs plus spécialisés. M. Bergouignan fut chef de clinique de Jean Abadie, agrégé de médecine en 1946, professeur à titre personnel en 1962, et le successeur de Paul Delmas-Marsalet pour une année seulement. Michel Bergouignan, à la personnalité forte, discrète et attachante, disparu trop tôt, peut être considéré comme le dernier de la lignée des grands neuropsychiatres bordelais.

Ses travaux ont couvert un champ immense, non seulement de la neurologie et de la psychiatrie à la médecine interne, mais aussi à la psychologie médicale et générale. Il enseignait que le psychiatre devait être celui qui, dans sa compréhension de l'homme malade, devait veiller à tenir en main les deux bouts de la chaîne, des déterminants « organiques » aux déterminants « psychologiques ». Son enseignement de psycho-logie médicale montrait sa connaissance profonde des penseurs comme H. Bergson et M. Merleau-Ponty et des auteurs allemands qu'il pouvait lire dans le texte (E. Husserl, K. Goldstein). Très vite, il introduisit les concepts et méthodes valorisant la relation médecin-malade, les approches psychosomatiques, la dynamique des groupes Balint, les techniques de relaxation. Promoteur des progrès de la psychopharmacologie naissante et de la neurochimie, il tenait néanmoins comme indispensables les approches psychothérapeutiques et était ouvert aux méthodes inspirées de la phénoménologie, voire de la psychanalyse, dont il décelait néanmoins le « totalitarisme excessif ». Il fut l'un des premiers en France à promouvoir les psychothérapies cognitivo-comportementales. Il fut aussi le premier à préconiser l'utilisation d'un antiépileptique (la diphenylhydantoin) dans les névralgies faciales. Ses travaux ont marqué des sujets, tels que les amyotrophies spinales de Kugelberg-Welander, les méningites carcinomateuses, l'encéphalite herpétique, les migraines. Il sut orienter et soutenir ses élèves dans des voies spécifiques et nouvelles.

Marc Blanc (1915-1996), agrégé en 1955, philosophe d'origine, deviendra professeur de psychiatrie. Il restera toute sa carrière très proche des sciences humaines et de la phénoménologie qu'il diffusa par son enseignement. Louis Arné (1919-2006), agrégé en 1974, a su créer à partir de la direction de l'école de kinésithérapie un grand service de rééducation fonctionnelle et neurologique où il fut un pionnier réputé et où la neuropsychologie clinique occupera toute sa place. On lui doit en France l'intégration de cette discipline dans le champ de la rééducation fonctionnelle, aidé en cela par ses élèves les futurs professeurs M. Barat et J.M. Mazaux.

Pierre Loiseau (1926-2004), alors qu'il était chef de clinique, fut très marqué, lui aussi, par la personnalité de M. Bergouignan. Parallèlement il s'initiait à l'électroencéphalographie, sous la direction de Jacques Faure, formation qu'il compléta à la Salpêtrière auprès d'Antoine Rémond. Son goût pour l'exercice clinique et sa maîtrise inégalable de l'outil électroencéphalographique le conduisent à s'orienter vers l'épileptologie. Il devint agrégé en 1961. Il s'était préparé à cette charge auprès de ses maîtres bordelais et à Paris auprès de Paul Castaigne qui l'adopta et qu'il considéra comme son maître à penser et son guide, particulièrement après la mort brutale de Michel Bergouignan (1970), à qui il succédera comme professeur titulaire de la chaire de Clinique Neurologique en 1971. Il devint l'un des membres actifs de l'EpiClub, puis de la Ligue française contre l'épilepsie. Il devint un maître, de renommée internationale dans la discipline, avec des travaux électro-cliniques, pharmacologiques, épidémiologiques, reflétés dans son ouvrage « Les Epilepsies » avec P. Jallon, et ses six éditions successives. Il individualisa l'épilepsie à paroxysme rolandiques, le syndrome des crises isolées de l'adolescence ; son rapport sur les frontières du Petit Mal, avec F. Cohadon et B. Dulé est un classique. Jusqu'en 1980, il a contribué à optimiser l'utilisation de toutes les médications en usage, tout en définissant l'approche syndromique du choix d'un médicament. Puis il fut un pionnier dans l'aventure de ce que l'on a appelé les nouveaux anti-épileptiques, réalisant pour chacun des études pivot. Parallèlement, il mettait en place avec A. Rougier l'un des premiers centres français de chirurgie de l'épilepsie. Les recherches épidémiologiques menées sous son autorité, avec Patrick Henry et Jean-François Dartigues, sont des références, en particulier l'étude Carole sur deux mille patients avec deux centquarante-trois neurologues français. Avec Claude Vital, lui aussi élève de Paul Delmas-Marsalet et de Michel Bergouignan, créateur du laboratoire de neuropathologie, il explorera les champs les plus divers de la Neurologie : l'encépha-lite aiguë nécrosante, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, l'adréno-leucodystrophie, les polyradiculonévrites à rechutes, les neuropathies de la sarcoïdose, de la maladie de Waldenström, etc.

Son successeur à la tête du département de neurologie, Patrick Henry, avec la collaboration de J.M. Orgogozo, développera à Bordeaux un centre de recherche spécialisé dans les céphalées et les douleurs, établissant des ponts avec la recherche fondamentale. P. Henry, tout en assurant la cohésion des disciplines neurologiques sut orienter de nombreux élèves vers les laboratoires de neurosciences expérimentales du site. Un second pôle de neurologie était créé et dirigé par J. Julien au CHU du

Haut-Lévêque où sont développées des recherches cliniques, en particulier sur les affections du nerf périphérique. En relation avec ces services, se trouve le grand laboratoire de neuropathologie dirigé par les professeurs C. et A. Vital. Enfin, les recherches fondamentales et cliniques vont s'associer autour du thème des maladies démyélinisantes (K. Petry et V. Dousset).

La neuropsychiatrie de l'enfant et la neuropédiatrie allaient se développer sous l'impulsion de Pierre Verger (1908-1990), fils d'Henri Verger. Il avait soutenu sa thèse dans le service de Paul Delmas-Marsalet sur le syndrome de Gélineau ou narcolepsie-cataplexie. Il devient chef de clinique dans le service de René Cruchet tout en continuant de collaborer avec Michel Bergouignan. Agrégé de Pédiatrie en 1948, il devint professeur de clinique des maladies des enfants en 1967. Lui aussi avait participé à des études expérimentales chez le chien concernant le rôle des corps striés dans l'équilibre et les fonctions des noyaux caudé et lenticulaire sous l'autorité de P. Delmas-Marsalet. Il a publié de nombreux articles sur les microcéphalies, les hydrocéphalies, les formes intermédiaires des amyotrophies neurogènes, les spasmes en flexion et le petit mal. Il a organisé un centre d'action médicale précoce prenant en charge les infirmités motrices cérébrales. La pédo-psychiatrie, après un temps marqué par la prééminence de la psychanalyse, a retrouvé son modèle médical avec Manuel Bouvard dont les collaborateurs fréquentent les laboratoires de Neuros-sciences.

Parmi les nombreux rameaux émanant de la neurologie, on ne peut omettre le rôle incontournable pris par la neuro-imagerie, fondée par le professeur J.M. Caillé. La neurochirurgie, initiée par les professeurs Louis, puis Henri Pouyanne, P.Leman, F.Cohadon et J. Guérin. La psychiatrie, qui avait pris son autonomie avec M. Blanc, allait se développer sous la direction du professeur Marc Bourgeois, doté d'une culture encyclopédique, ouvert vers les neurosciences et la psychiatrie anglo-saxonne. Parmi ses élèves, il faut noter d'une part le professeur Jean Tignol, spécialisé dans le domaine des anxiétés et dépressions et qui créera le service universitaire d'addictologie avec M. Auriacombe, et d'autre part le professeur Hélène Verdoux, laquelle a pu créer à Bordeaux un groupe de recherche performant, en association avec l'Epidémiologie et la Pharmacologie (Professeur Bernard Bégaud), en épidémiologie psychiatrique et en pharmacopédiologie ; cette équipe de niveau international a obtenu une unité Inserm.

Naissance des Neurosciences expérimentales contemporaines

Les méthodes et techniques d'exploration du système nerveux vont se perfectionner et dans les années 1950, très grossièrement, trois grands modes d'approche vont bénéficier d'avancées significatives : la neuro-anatomie avec de nouvelles techniques de coloration, de marquage moléculaire et la microscopie électronique, la neurophysiologie avec la technologie électronique, les microélectrodes, les approches d'enregistrement-stimulation profondes et les atlas stéréotaxiques, enfin, les approches fonctionnelles qui bénéficieront des retombées de la psychologie expérimentale

anglo-saxonne et des sciences du comportement ; ici il faut rappeler l'impact considérable des sciences du comportement dérivées du behaviorisme ou issues de l'éthologie dans le développement des neurosciences ; ce rôle est difficile à imaginer aujourd'hui. Les années 1950-60 sont marquées par la découverte des transmissions chimiques, des monoamines. Une nouvelle technique (Falk-Hillarp) va permettre de visualiser les neurones en raison de leur contenu et de leur sécrétion chimique. Cette révolution, datant de 1963, en provoquera une autre, la découverte des sites d'action des molécules psychotropes introduites en psychiatrie dix années plus tôt (H. Laborit et l'Ecole de Sainte Anne avec J. Delay et P. Deniker). Dans la mesure où les psychotropes agissent par l'intermédiaire des transmissions neurochimiques, apparaissait pour la première fois un modèle médical pour la psychiatrie et un groupe de disciplines rassemblées dans la neuropsychopharmacologie. Rarement hypothèse fut aussi productive dans les sciences du vivant. Enfin, une autre discipline allait naître en ces années 1960-70 : la neuroendocrinologie.

L'ensemble de ces approches et disciplines allaient être très vite représentées à Bordeaux. Deux laboratoires devaient constituer les bases d'un développement des neurosciences expérimentales. Le premier pôle fut constitué par Jacques Faure (1912-1986), professeur à la Faculté de Médecine. Jacques Faure était l'élève de Paul Delmas-Marsalet. Après l'agrégation en 1953, il devint professeur de médecine expérimentale et créa le Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux du CHU. Il aura pour élève Pierre Loiseau. Il avait également créé dans les années 1950, à la Faculté de médecine, un laboratoire de médecine expérimentale. Ce laboratoire sera le premier laboratoire bordelais rattaché à l'Institut National d'Hygiène (ancêtre de l'Inserm). Jacques Faure avait été formé à l'Institut neurologique de Montréal où il devint Senior Fellow de l'Université Mac Gill. Ce laboratoire était célèbre mondialement en raison de la présence de deux grands Maîtres, W. Penfield (1891-1976) et H. Jasper (1906-1999). J. Faure s'y perfectionna dans les techniques d'enregistrement électroencéphalographiques. Sa thématique de recherche a concerné les liens entre les systèmes neuroendocriniens et les comportements fondamentaux avec un intérêt particulier pour l'équilibre hydro-minéral et surtout pour le comportement sexuel. Dès 1955, il comprend l'importance des effets des hormones (neuro-hormones) sur les ensembles neuronaux centraux. A ce propos, il est un précurseur dans la mise en exergue des acides aminés et plus tard des peptides dans la transmission synaptique. Par ailleurs, cet esprit curieux et original établit des relations fortes entre comportement sexuel et états de vigilance. Au cours d'enregistrements chroniques chez le lapin, il montre qu'après le coït, le lapin présente un état très particulier qu'il appelle : « Comportement Olfacto-Bucco-Ano-Génital, ou OBAG ». Il s'acharnera à trouver un support neurobiologique aux « OBAGs » par une analyse en multiélectrodes et décrira le circuit dit « Rhombencéphalo-mésencéphalo-septo-habenulo-hypothalamo-rhinencéphalique ». Il percevait ainsi la mise en jeu globale du système nerveux dans le/les comportement/s. Cette conception selon laquelle les conduites complexes dépendaient de circuits intégrant plusieurs régions était novatrice. De plus le corrélat électrophysiologique de

l'OBAG était isomorphe à une phase de sommeil paradoxal. Michel Jouvet rendra plus tard hommage à J. Faure pour avoir, en pionnier, décrit « un morceau de sommeil paradoxal ». Jacques Faure avait un élève, également neurophysiologiste, Jean-Didier Vincent qui avait été également l'élève de M. Bergouignan. Dès le début des années 1960, J.D. Vincent développera cette thématique hormones-cerveau et créera la neuroendocrinologie à Bordeaux avec la mise en place des nouvelles techniques d'électrophysiologie et d'enregistrements unitaires. Par ses séjours aux Etats-Unis, Jean-Didier Vincent élargira ses techniques et thèmes de recherche et sera un pionnier de l'approche cellulaire des régulations endocriniennes. Sous son impulsion et sa direction, le laboratoire deviendra une unité Inserm de référence. Dans les années 1990, il partira à Paris diriger le grand laboratoire propre de neurosciences du CNRS à Gif sur Yvette. Deux autres élèves de J. Faure auront la responsabilité hospitalière des explorations fonctionnelles du système nerveux : C. Bensch et J. Paty.

Le second pôle fut créé au début des années 1960 par Bernard Cardo (1923). Bernard Cardo, philosophe d'origine, puis psychologue, était l'élève de Jean Châneau, professeur de psychologie à la Faculté des Lettres et qui y avait implanté la psychologie expérimentale avec l'aide du CNRS. Bernard Cardo était devenu chercheur au CNRS et avait réalisé sa thèse d'Etat ès Sciences sous le patronage de A. Soulairac, psychiatre à Sainte Anne et professeur de psychophysiologie à la Faculté des sciences de Paris. Le thème de recherche développé dans la thèse concernait les relations entre vigilance et apprentissage avec des méthodes de conditionnement skinérien améliorées chez le rat, des techniques de lésions localisées des structures réticulaires pontiques et thalamiques et de pharmacologie comportementale. Nommé professeur de psychophysiologie, Bernard Cardo quittait la Faculté des Lettres et s'installait à la Faculté des Sciences en 1964 avec son premier assistant, Michel Le Moal. Tous deux créaient un ensemble de recherche de psycho-physiologie associé au CNRS axé sur les relations cerveau-comportement, les bases neurales de l'apprentissage et de la mémoire et les substrats neuronaux des processus de renforcements, le « reward system » découvert quelques années plus tôt. Deux autres laboratoires allaient naître dans les années 1970, un laboratoire CNRS de neurocytologie avec A. Barets et un laboratoire CNRS de biologie marine sous la direction de M. Moulins à Arcachon. M. Moulins y installait un laboratoire de neurophysiologie comparée et mettait en place avec P. Meyrand une recherche de haut niveau sur les relations entre comportements et réseaux neuronaux chez les invertébrés marins. Tous ces laboratoires vont avoir des développements rapides. Très vite des collaborateurs talentueux vont s'y agréger. A la fin des années 1970, Michel Le Moal change d'Université et s'installe à l'Université médicale de Bordeaux II avec son groupe CNRS puis INSERM. Une recherche fondamentale s'y mettait également en place en otologie expérimentale au sein de la clinique d'ORL avec Jean-Marie Aran. Au tournant des années 1970-80, les forces en neurosciences expérimentales se répartissaient ainsi : trois unités INSERM à l'Université de Bordeaux II avec Jean Didier Vincent, Michel Le Moal et Jean Marie

Aran et trois unités CNRS à l'Université de Bordeaux I, avec B. Cardo, M. Moullins et A. Barets.

Le développement très rapide de ces ensembles, dans ces années 1970, fut surprenant, tant au plan scientifique qu'au plan humain. Le niveau international était atteint dès cette époque. Tous les laboratoires avaient des collaborations suivies avec les Etats-Unis et les autres pays d'Europe, ce qui permit le recrutement de nombreux chercheurs français et étrangers. Beaucoup de ces chercheurs dirigent actuellement des groupes ou unités à Bordeaux, en France ou à l'étranger. Des cursus universitaires de neuroscience sont créés, propres à chaque université, mais les formations de 3^{ème} cycle (DEA et Doctorat) deviennent communes aux neurosciences bordelaises. De l'unité dirigée par Jean-Didier Vincent seront issus Bernard Bioulac, qui s'orientera vers la neurophysiologie et la neurochimie des ganglions de la base, les modèles sur le primate de mouvements anormaux et de Parkinson ; B. Dufy, neuroendocrinologue et électrophysiologiste, Dominique Poulain et Dionysia Théodosis, qui mettront en place des recherches sur les neuroplasticités des systèmes neuroendo-criniens. L'unité dirigée par Michel Le Moal sera orientée vers les relations cerveau-comportements et plus généralement vers la création d'une psychopathologie expérimentale. Il y sera mis en place des modèles animaux de désadaptation et y seront développées diverses techniques : neurochimie, neuroendocrinologie (hormones et récepteurs du stress), neuroimmunologie et approche des neuro-stéroïdes par spectro-métrie de masse. Parmi les collaborateurs et élèves de M. Le Moal qui développeront leur équipe, il faut mentionner Hervé Simon et Louis Stinus (neuropharmacologie), Robert Dantzer (psychoneuroendocrinologie et neuroimmunologie), Pierre Mormède (génétique moléculaire et génétique du comportement), Pier-Vincenzo Piazza (addictions), Guy Simonnet (douleurs), Nora Abrous (neuroplastичité). Un groupe INSERM de neuroépidémiologie sera orienté vers le vieillissement cérébral avec le professeur Jean-François Dartigues, neurologue.

Sur ces bases très solides, les neurosciences sur le site de l'Université de Bordeaux II prendront un nouvel essor au début des années 1990 en raison d'une politique fédérative marquée par deux évènements, d'une part, la mise en place d'un Institut fédératif de recherches (IFR) en neurosciences cliniques et expérimentales, le premier créé dans le domaine du cerveau en France et d'autre part par la mise en œuvre d'un projet de construction d'un Institut de recherche, l'Institut François Magendie de neurosciences, sur le site et dans le prolongement des unités INSERM (J.D. Vincent, M. Le Moal). Ces deux projets étaient portés par Michel Le Moal. L'IFR, conçu en 1993, était destiné à regrouper les potentialités de recherche, à intégrer les recherches cliniques (symboliquement mises en tête du titre de l'IFR) et les recherches expérimentales, et à élaborer des thématiques communes sur des thèmes choisis. Les moyens techniques étaient fédérés, des ateliers et plateaux techniques nouveaux étaient créés. Les enseignements et la formation doctorale recevaient une impulsion nouvelle. L'IFR regroupait toutes les actions en neurologie, neurochirurgie, neuroradiologie, psychiatrie et neurosciences, soit en ces années 1990 190 chercheurs, cliniciens et techniciens. Les programmes sélectionnés, fondés sur les

interactions entre la clinique et la recherche fondamentale furent très correctement dotés dans le cadre d'un Contrat de Plan Etat-Région, à hauteur d'un équivalent de près de quatre millions d'euros. L'IFR est devenu depuis l'Institut des Neurosciences. L'Institut François Magendie, achevé en 1995 (fig. 7), concrétisera l'expansion des laboratoires, la reconnaissance de nouvelles équipes et le souhait de collègues français et étrangers de venir s'installer à Bordeaux. C. Mulle et D. Choquet y créaient un laboratoire orienté sur la physiologie synaptique. Il constituait d'emblée un ensemble d'environ huit mille m² et était doté de tous les plateaux techniques souhaitables. S'y installaient quatre laboratoires de l'INSERM et deux du CNRS. P.V. Piazza en deviendra responsable à partir de 2004 ; P.V. Piazza est actuellement l'un des porteurs du projet neuropôle. La qualité de la production scientifique de l'Institut des Neurosciences est élevée : 390 articles publiés en huit ans dans des revues internationales ayant des facteurs d'impact supérieurs à six.

CONCLUSION

Aux questions qui introduisaient cet essai historique, il nous semble aisément de répondre positivement. À Bordeaux, dans son Université des sciences médicales et biologiques, et ceci depuis le début du 19^e siècle, les sciences du cerveau furent toujours représentées au plus haut niveau : elles étaient une discipline majeure en raison du rayonnement national et international de maîtres et pionniers qui furent de grands cliniciens et des chercheurs. Ils furent les acteurs de la transmission d'une culture des sciences du cerveau, léguée sans interruption et en héritage depuis le xix^e siècle jusqu'à nos jours. Ces fondateurs avaient une culture globale de la discipline et sans doute relativement exhaustive. Fondamentalement neuropsychiatres, ils étaient sur le front des connaissances de leur époque et de multiples sujets éveillaient leur esprit de recherche, tant en neurologie qu'en psychiatrie dont ils avaient une large vision. Nous nous trouvons actuellement dans des champs étroits de recherche, que l'on dit plus « pointus » ; les spécialités se subdivisent en sous-spécialités ou compétences technologiques. Très souvent la frontière s'estompe dans notre pratique entre le chercheur et l'ingénieur. Les connaissances sont transformées tous les cinq ans au gré des prouesses techniques. Notre champ de vision et notre culture se sont rétrécis. En raison de cela aussi, ces maîtres ne seraient-ils pas étonnés d'apprendre que notre communauté neuro-scientifique regroupe actuellement près de quatre cents équivalents temps-plein, dix formations CNRS, sept formations Inserm, une formation INRA et sept groupes universitaires et hospitaliers.

ACTES DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE

Séance thématique du mardi 1^{er} avril 2008

« Surcharges pondérales, fertilité féminine et grossesse »

Coordinateurs : Professeurs Claude Jaffiol et Maurice-Antoine Bruhat

Présidence, Marc Gentilini, président

ORDRE DU JOUR

Communiqué

À propos de la séance du mercredi 2 avril 2007 sur les « Laits et produits laitiers » en collaboration avec l'Académie d'Agriculture de France
Bernard Salle

Débat d'actualité

Quels enjeux, quelles perspectives d'avenir pour Les Entreprises du Médicament
Christian Lajoux (Président du LEEM).

Séance thématique « Surcharges pondérales, fertilité féminine et grossesse »

Introduction

Claude Jaffiol

Tissu adipeux, nutrition et reproduction : quel lien ?

Philippe Monget, Christine Chabrolle, Joëlle Dupont (UMR 6175 INRA-CNRS — Tours)

Obésité et syndrome des ovaires polymicrokystiques : impact sur la reproduction par Didier Dewailly (Hôpital Jeanne de Flandre — Lille)

Influence de l'excès pondéral sur les approches d'induction de l'ovulation
Jean-Noël Hugues (Hôpital Jean Verdier — Bondy)

La grossesse chez la femme obèse : des conséquences sous-estimées ?
Jacques Bringer, Florence Galtier, Isabelle Raingeard, Pierre Boulot, Éric Renard (Hôpital Lapeyronie — Montpellier)

Conclusion
Claude Jaffiol

**Séance commune
Académie Agriculture de France
Académie nationale de médecine**

A l'Académie nationale de médecine
mercredi 2 avril 2008 à 14 heures 30

« Laits et produits laitiers »

*Professeur Marc GENTILINI, président de l'Académie nationale de médecine
Professeur Jacques RISSE, président de l'Académie d'Agriculture de France
Modérateur : Professeur Bernard SALLE*

ORDRE DU JOUR

Première partie

Introduction par Jacques Risse.

La maîtrise de la composition et de la qualité du lait à la ferme par Daniel Sauvant et Philippe Schmidely (UFR, Département Sciences de la vie et santé — Paris).

Laits et produits laitiers en alimentation humaine. Apports des procédés technologiques par Jean-Louis Maubois (INRA — Rennes).

Panorama de la consommation de produits laitiers en France par Mona Harari (Service Études du CNIEL — Paris).

Deuxième partie

Introduction par Bernard Salle.

L'alimentation du nouveau-né et du nourrisson. Etat des lieux en France en 2007
par Jean-François Duhamel et Bernard Salle.

Produits laitiers et croissance osseuse par René Rizzoli (Hôpitaux universitaires de Genève).

Lait et produits laitiers dans la prévention et le traitement des maladies par carence par Charles Joël Menkès.

Lait et produits laitiers dans la prévention et le traitement des maladies de pléthora par Claude Jaffiol.

Communiqué et recommandations par Bernard Salle.

Séance du mardi 8 avril 2008

Présidence, Marc Gentilini, président

ORDRE DU JOUR

Éloge

Éloge d'André CORNET (1911-2007)

Bernard Hillemand.

Informations

Réflexions et recommandations de l'Académie nationale de médecine sur le développement de la recherche clinique en France

Daniel Loisance et Bernard Charpentier, au nom d'un groupe de travail.

Le rôle et la place du généraliste en France

Daniel Loisance, Daniel Couturier, Pierre Ambroise-Thomas, Marie-Thérèse Hermange (*au nom de la Commission des Affaires sociales du Sénat et de l'Académie nationale de médecine*)

Élections

Dans la 3^e division, section des sciences pharmaceutiques :

— **d'un membre correspondant étranger**, en remplacement de M. Gaguik Hovakimian, décédé.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Franz Oesch (Mayence), Vassilios Papadopoulos (Montréal)

Dans la 4^e division, section des sciences vétérinaires :

— **d'un membre titulaire (non résidant)**, en remplacement de M. Jacques Euzéby, nommé membre émérite.

*Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Marc Girard (Lyon)
Bernard Davoust (Marseille), Maurice Durand (Tours)*

— **d'un membre correspondant (résidant)**, en remplacement de M. André Rico, nommé membre honoraire

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Jacques Guillot, Jean-Marie Denoix

Comité secret

Vote des propositions de Marc Gentilini.

ACTES

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Liège (Belgique) le 31 mars 2008, du Professeur René Lambotte, membre correspondant étranger dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Professeur René Lambotte est né à Liège le 30 juillet 1931. Il y est décédé le 31 mars 2008 et c'est le Professeur Jean-Michel Foidart, membre correspondant de notre Académie depuis 1994, qui nous a avertis de son décès.

René Lambotte avait été assistant des Professeurs Gosselin et Grégoire et avait travaillé avec Jean Salmon, puis à l'Institut Max Planck, de Cologne, à Montevideo, à l'Institut du Cancer à Villejuif et à Vienne.

Promu Professeur ordinaire et titulaire de la chaire de gynécologie et d'obstétrique à l'Université de Liège, en 1973, René Lambotte commence alors une carrière exceptionnellement féconde sur les plans clinique et académique tant au niveau national qu'international.

De 1977 à 1982, il est doyen de la Faculté de Médecine dont il réforme les études médicales tout en débloquant la construction d'un nouvel hôpital universitaire sans cesse retardé avant son intervention. Simultanément, il entreprend une réforme audacieuse de son département, créant en secteurs spécifiques, l'activité clinique gynécologique et obstétricale. Grâce à lui l'endocrinologie connaît à l'Université de Liège un essor spectaculaire.

Très tôt, il associe la médecine de la reproduction à cette révolution de l'endocrinologie. Il est pionnier en créant le concept de clinique du sein, le secteur d'imagerie échographique dès 1973, qui deviendra le secteur de médecine fœtale.

Obstétricien chevronné, le Professeur Lambotte s'investit personnellement dans la surveillance de la grossesse. Avec ses collaborateurs, il développe le concept d'unité fœto-placentaire dont il codifie l'exploration dynamique. Il en va de même pour le concept de médecine périnatale intégrée donnant naissance à un solide partenariat avec les professeurs de pédiatrie et de génétique.

En 1985, René Lambotte crée le centre de procréation médicale assistée qui accueille actuellement huit cents couples entamant un traitement de fécondation.

Au niveau national et international, René Lambotte fut un brillant ambassadeur de l'Université de Liège par ses nombreuses interventions en Belgique et en dehors d'elle. Il présida la Fédération des gynécologues de langue française et fut secrétaire général de la FIGO de 1979 à 1994.

Il présida l'Académie Royale de Médecine en 1977. Il était membre correspondant de l'Académie Française de Médecine dans la deuxième division depuis 1984.

Homme respecté, tolérant, humaniste, à la personnalité chaleureuse, humaine, il marqua l'Université de Liège jusqu'à sa retraite en 1996 et au-delà.

Dans sa dernière leçon, il écrivait : " Nous entrons dans un autre temps, un temps où chacun a engrangé réussites et échecs, lumières et blessures. Nous y entrons armés de nos rêves et surtout d'une curiosité de vivre qui nous entraîne encore vers l'avenir. "

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

- une place de membre titulaire dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales, à la suite du décès du Pr Michel Bourel ;
- une place de membre correspondant dans la 3^e division, section des sciences pharmaceutiques, à la suite de l'élection du Pr Jean Sassard, au titre de membre titulaire ;
- une place de membre correspondant étranger dans la 3^e division, section des sciences biologiques, à la suite du décès du Pr José Salva.

DISTINCTIONS

Ordre de la Légion d'honneur

- M. Jaroslav Blahos (de Prague), membre correspondant étranger dans la 1^{ère} division, est promu au grade d'officier.
- M. Jacques Bringer (de Montpellier), membre correspondant dans la 1^{ère} division et M. Dominique Poitout (de Marseille), membre correspondant dans la 2^e division, sont nommés chevaliers.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le ministre de l'éducation nationale remercie pour l'envoi des trois communiqués :

- *Cannabis : de nouvelles inquiétudes* ;
 - *Interdiction de fumer dans les cafés, bars-tabac, restaurant, discothèques, casinos* ;
 - *A propos du projet de recommandation HAS : « Délégation, transferts, nouveaux métiers, conditions des nouvelles formes de coopération entre professionnels de santé »* ;
- adoptés par l'Académie le 18 mars 2008.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Marc Pallardy, Président de la Société de Pharmaco-Toxicologie Cellulaire, sollicite le haut patronage de l'Académie pour le congrès qui se tiendra les 29 et 30 mai 2008 à la Faculté de médecine Xavier Bichat sur : « *Nanoparticules et santé humaine : approches cellulaires et moléculaires* ».

Le patronage est accordé.

M. Georges Ville, Président de l'Académie de l'Air et de l'Espace, sollicite le parrainage de l'Académie pour le 23^e forum qui se tiendra dans le Grand amphithéâtre de la DGAC Paris le mardi 21 octobre 2008 sur : « *La vision, une vue de l'esprit* ».

Le patronage est accordé.

Le Dr Lionel Alix remercie l'Académie d'avoir bien voulu accorder son haut patronage pour le dixième Colloque de Noirlac qui se tiendra les 19 et 20 novembre 2008 sur le thème : « *Affectivité, Sexualité, Handicap* ».

Le Doyen Émile Aron, membre titulaire dans la 3^e division, section des sciences biologiques, sollicite son accession à l'éméritat (article 3 du règlement).

Vote en séance le 6 mai.

Le Pr Maurice Tubiana, membre titulaire dans la 3^{ème} division, section des sciences biologiques, sollicite son accession à l'éméritat (article 3 du règlement).

Vote en séance le 6 mai.

M. Michel Koch (Paris) pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3^{ème} division, section des sciences vétérinaires.

M. Régis Gonthier (Saint-Étienne) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

M. Jacques Belghiti (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2^{ème} division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Karim Boudjema (Rennes) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2^{ème} division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle l'élection

- **d'un membre titulaire dans la 4^{ème} division, section des sciences vétérinaires**, en remplacement de M. Jacques Euzéby, nommé membre émérite.

La section présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

- M. Marc Girard (Lyon)
- M. Bernard Davoust (Marseille)
- M. Maurice Durand (Tours)

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	98
suffrages exprimés :	95
majorité (absolue) :	48
ont obtenu :	
M. Girard	73
M. Davoust	6
M. Durand	14
Bulletins blancs marqués d'une croix	2
Bulletins nuls	<u>3</u>
	98

M. Marc Girard, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 4^{ème} division, section des sciences vétérinaires.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

- **d'un membre correspondant étranger dans la 3^{ème} division, section des sciences pharmaceutiques**, en remplacement de M. Gaguik Hovakimian, décédé.

M. Franz Oesch (Mayence) est élu.

- **d'un membre correspondant (résidant) dans la 4^{ème} division, section des sciences vétérinaires**, en remplacement de M. André Rico, nommé membre honoraire.

M. Jacques Guillot est élu.

Séance délocalisée à Bordeaux du mardi 15 avril 2008

Présidence, Marc Gentilini, président

La séance s'est tenue à l'Université Victor Segalen — Bordeaux II Site de la faculté mixte de médecine et de pharmacie

Organisateur : Professeur Jacques Battin

ORDRE DU JOUR

Accueil par Manuel Tunon de Lara (Président de l'Université Victor Segalen — Bordeaux II), et par Jacques Battin

Remise de la médaille de l'Université de Bordeaux au Président Marc Gentilini
Remerciements de Marc Gentilini

L'École du service de santé des Armées de Bordeaux, par Gérard Camilleri (Médecin général, Directeur de l'École)

Les neurosciences à Bordeaux par Jean-Didier Vincent (**absent**) (Membre Académie nationale de médecine, et de l'Académie des sciences), Michel Le Moal (Institut François Magendie — Université Victor Segalen, Membre de l'Académie des sciences)

La bilharziose hépatique par Francis Klotz (Médecin général inspecteur, Directeur de l'Hôpital principal de Dakar)

Les épidémies de dengue aux Antilles dans un contexte d'émergence et de réémergence des arboviroses par Pierre Aubry (Professeur visiteur à l'Université V. Segalen)

Polyphénols, vin et santé par Pierre-Louis Teissedre (Œnologie et Institut de la vigne et du vin, Université Victor Segalen)

Bull. Acad. Natle Méd., 2008, 192, n° 4, 833-843, séance du 15 avril 2008

Immigration et assistance pédiatrique en Espagne par Alfonso Delgado (Pédiatrie, Hôpital universitaire de Bilbao)

Aperçu du Musée d'Ethnographie de l'Université Victor Segalen par Sophie Chave-dartoen (Directeur du Musée)

Conclusion par Marc Gentilini

BULLETIN DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE

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, la longueur ne doit pas dépasser 10 pages du Bulletin. Chaque page comprend 3320 caractères (45 lignes de 76 caractères où sont compris les espaces et la ponctuation) soit 3320×10 pages =33200 caractères maximum. Dans ces 10 pages sont inclus : tableau, iconographie et bibliographie. Tout dépassement sera facturé à l'auteur à raison de 61 k la page éditée.

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 dis-tincts : 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 quatre 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 peu-vent 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

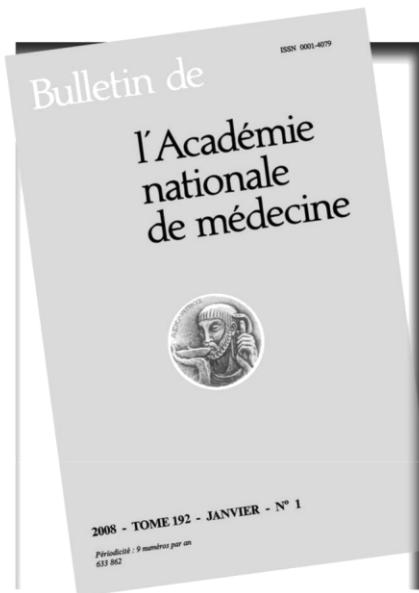
Académie nationale de médecine

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



*Offre valable uniquement pour les particuliers.

Abonnez-vous au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

Profitez de nos **facilités de paiement** :

- ▶ Optez pour un paiement en **4 fois sans frais** sur une année
- ▶ **Abonnez-vous en ligne** sur [www.masson.fr/revues*](http://www.masson.fr/revues)

Bulletin de l'Académie nationale de médecine

Bulletin d'abonnement
À RETOURNER OU À FAXER À Elsevier Masson SAS -
Service Abonnements 62 rue Camille Desmoulins - 92442 Issy-les-Moulineaux cedex - France - Fax : + 33 (0)1 71 16 55 88

Oui, je souhaite m'abonner au **Bulletin de l'Académie nationale de médecine**.

TARIFS	ABONNEMENT 2008 / 1 AN - 9 N°		
	Particulier*	Institution	Interne, CCA
France TTC	<input type="checkbox"/> 159 €	<input type="checkbox"/> 248 €	<input type="checkbox"/> 76 €
UE TTC*	<input type="checkbox"/> 162,34 €	<input type="checkbox"/> 261,38 €	<input type="checkbox"/> 77,60 €
Suisse HT*	<input type="checkbox"/> 159 €	<input type="checkbox"/> 256 €	-
Reste du monde HT*	<input type="checkbox"/> 159 €	<input type="checkbox"/> 270 €	<input type="checkbox"/> 76 €

COORDONNÉES

Nom
Prénom
Profession/spécialité
Adresse
Code postal Ville
Pays
Tél
Email

M08A015A

1 Je choisis de régler comptant :

VEUILLEZ Trouver ci-joint mon chèque d'un montant de € à l'ordre d'Elsevier Masson SAS
 Débiter ma carte de crédit (CB, Eurocard, MasterCard ou Visa) d'un montant total de €

N° _____

Expire à fin _____

Date et signature

Cryptogramme (Notez les trois derniers chiffres du N° inscrit au dos de votre carte, près de la signature) : _____

M'adresser une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels

2 Je choisis de régler en **4 fois sans frais** sur un an ; soit 4 fois €

AUTORISATION J'autorise l'Établissement teneur de mon compte à prélèver sur ce dernier, si la situation le permet, tous les prélèvements ordonnés par le créancier désigné ci-dessous. En cas de litige sur un prélèvement, je pourrai en faire suspendre l'exécution par simple demande à l'établissement teneur de mon compte. Je réglerai le différend directement avec le créancier.

NOM, PRÉNOM ET ADRESSE DU DÉBITEUR

NOM ET ADRESSE DU CRÉANCIER

ELSEVIER MASSON SAS

62 rue Camille Desmoulins
92442 Issy les Moulineaux cedex
RCS Nanterre B 542 037 031

N° NATIONAL D'EMETTEUR 335 398

COMPTE À DÉBITER			
Code établissement	Code guichet	Cle RIB	Numéro de compte
.....

Date :

Signature (OBLIGATOIRE) :

Prélèvement trimestriel

Préparez de retourner cette autorisation de prélèvement en y joignant un relevé d'identité bancaire (RIB), ou postale (RIP) ou de compte d'épargne (RICE)

A échéance, mon abonnement se renouvellera tacitement pour une durée indéterminée.
Je pourrai y mettre fin à tout moment par simple courrier recommandé adressé à Elsevier Masson.

Je serai prévenu de toute augmentation avec un préavis de deux mois.

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 1^{er} juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2008, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 4^e trimestre 2008 — N° 0190.
commission paritaire n° 787 AD