

OBÉSITÉ(S)

Bernard Guy-Grand

Un numéro spécial de *médecine/sciences* consacré à l'obésité ! Est-ce là le marqueur de l'entrée du symptôme obésité dans le champ de la médecine scientifique ? L'obésité a été et reste encore en très grande partie ravalée, dans l'esprit du plus grand nombre – grand public, patients, médecins, acteurs et décideurs politiques et scientifiques –, au rang anecdotique d'un avatar de la volonté, appelant tantôt la dérision, tantôt la commisération, rarement l'analyse et la réflexion.

La tenue du 8^e Congrès International sur l'Obésité à Paris, du 29 août au 3 septembre 1998, fournit l'occasion de passer en revue quelques-unes des remarquables avancées scientifiques acquises depuis le précédent congrès en 1994 grâce au développement de la biologie moléculaire appliquée aux modèles animaux et aux systèmes *in vitro*.

L'obésité reste un symptôme hétérogène – la multiplicité des modèles animaux est là pour le confirmer – et multifactoriel, résultat des interactions complexes entre un terrain génétique plus ou moins permissif et les diverses situations que crée le contexte dans lequel il se trouve placé. L'obésité peut donc être considérée, dans son ensemble, comme la réponse biologique à un environnement – un style de vie – en rapide évolution où dominant sédentarité et variation nutritionnelle. L'idée n'est pas vraiment neuve [1], mais devient de mieux en mieux acceptée. C'est donc bien la variation rapide de l'environnement qui est à la base de la pandémie d'obésité que l'on observe de par le monde [2] : le

génomme humain a peu de chance d'avoir pu changer à ce point en moins d'une génération. Voilà qui confortera les tenants des sciences comportementales – absentes de ce numéro.

Le médecin, cependant, se réjouit de voir que quelques cas isolés – il y en aura quelques autres – ont trouvé leur explication dans un défaut génétique précis appelant un traitement déjà disponible et vraisemblablement efficace (leptine chez les patients qui en sont dépourvus [3]) ou en gestation (CNTF, *ciliary neurotrophic factor*) [4] ou molécules dérivées chez les patients dépourvus du récepteur de la leptine. Tout récemment des mutations du gène de la pré-pro-opiomélanocortine (POMC) ont été décrits [6] dans deux cas... dont on peut déjà traiter l'insuffisance surrénale mais peut-être pas encore l'obésité. On ne prend guère de risque à penser que des mutations du gène *MC4R* ou d'autres gènes codant pour l'une des très nombreuses molécules qui participent à l'ensemble des processus de contrôle de la prise alimentaire et du métabolisme énergétique, bref l'équivalent chez l'homme de presque tous les modèles animaux, y compris les transgènes, seront bientôt mises en évidence dans des cas cliniques et le sont d'ailleurs peut-être déjà, sans qu'on le sache, au moment de donner le bon à tirer de ce numéro.

Ces situations sont-elles les seules où l'on pourrait parler d'obésité – maladie (donc de médecine) ? C'est un vieux débat, obsolète à mon sens : si l'étiquette « malade » en choque quelques-uns (il ne s'agit pourtant pas d'une « maladie honteuse », même si les obèses sont l'objet d'un

ADRESSE

B. Guy-Grand : professeur des universités, praticien hospitalier, université Paris 6, chef du service de médecine et nutrition. Service de médecine et nutrition, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-de-Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, France.

injuste rejet social, source de difficultés psychologiques), et même en l'absence d'une physiopathologie précise, la prévalence croissante, l'absence d'évolution résolutive, l'abondance des conséquences néfastes en termes de morbi-mortalité commandent de considérer l'obésité comme une maladie qu'il faudrait tenter de prévenir et de traiter : la publication d'un volumineux rapport de l'OMS [2], issu des travaux de l'*International Obesity Task Force* (groupe de travail de l'*International Association for the Study of Obesity*) est lui aussi un événement. Il met sur le devant de la scène ce que les médecins spécialistes et quelques chercheurs savent être depuis longtemps un problème majeur de santé publique. Au moment du Congrès, les recommandations nationales françaises pour le diagnostic, la prévention et la prise en charge de l'obésité, dans l'esprit du rapport de l'OMS, seront disponibles [5].

Les développements scientifiques actuels dans les nombreux domaines abordés dans ce numéro dévoilent encore un peu plus la complexité des phénomènes régulateurs de l'homéostasie énergétique. Ils contribuent donc puissamment à placer l'obésité dans une perspective biologique, ce qui ne veut pas dire organiciste, en même temps qu'ils dévoilent une série de pistes qui enrichissent la physiologie et sont sources potentielles d'explications physiopathologiques. C'est bien là leur immense mérite, tant il est vrai qu'il est préférable de faire de la science pour faire de la médecine, même si ces deux approches, qui fondent l'identité de *médecine/sciences*, ne sont en rien superposables.

Que le lecteur prenne garde cependant. Le défi ici est un des plus complexes qui soient, car nous sommes dans le domaine des interactions et il est encore beaucoup trop tôt pour passer d'une physiologie incomplète à la physiopathologie et encore plus tôt pour atteindre la « pathologie » humaine.

Après la leptine, dont la physiologie n'est pas encore bien claire et sans doute plus compliquée qu'on ne le croit, l'arrivée de la famille des protéines découplantes, l'accession du

tissu adipeux au rang de glande endocrine, la dissection de plus en plus pointue de la physiologie de la lipolyse, voici que la protéine Agouti démasque ses effets périphériques et centraux pendant que la chasse aux quelques gènes à effet majeur prévus par l'épidémiologie génétique reste ouverte.

De nouveaux intervenants possibles se profilent qui renvoient au rôle sans doute primordial du système nerveux central : orexines de l'hypothalamus latéral [7], découvertes à partir de récepteurs orphelins, ART (*Agouti related transcript*) [8], CART (*cocaine and amphetamine regulated transcript*)* [9]... et l'on est bien loin d'en avoir fini avec des systèmes hormonaux plus classiques comme l'axe corticotrope et les effets du CRH, sans oublier les « vieilles » monoamines qui, pour l'instant, restent dans les coulisses... en attendant qu'une hypothèse virale ne prenne corps !

Ce numéro thématique fait donc le point sur quelques morceaux d'un vaste puzzle : la place de ceux-là n'est pas connue, la contribution de chacun aux différentes images finales (les obésités chez l'homme) de celui-ci sûrement encore très floue, et les contours, voire la couleur, de chaque pièce, sont sans doute influencés par les pièces voisines... Il n'est malgré tout pas impossible que des actions pharmacologiques ciblées ne viennent faire la preuve d'une certaine efficacité.

Reste la clinique des obésités humaines et sa place fondamentale : elle s'efforce de faire avec ce qu'elle a, mais elle est toujours, et de plus en plus, un préalable incontournable à la recherche chez l'homme. Son efficacité thérapeutique piétine. Les patients ont cependant bénéficié plus qu'ils ne le croient des avancées de la science : ils suscitent désormais un intérêt croissant et une recherche foisonnante ; on comprend mieux les résistances aux traitements ; que leur symptôme soit maintenant conçu comme un dysfonctionnement biologique ne peut que servir à les décupabiliser, ce qui est déjà une amélioration thérapeutique.

* Voir Brève, p. 954.

Quoi qu'il en soit, on peut déjà prévoir qu'un nouveau numéro thématique de *médecine/sciences* consacré à l'obésité ne sera pas inutile tant ce domaine évolue rapidement ■

RÉFÉRENCES

1. Guy-Grand B, Wolf LM. Obésité : nutrition métabolisme et diététique. In : Tchobrousky G, Guy-Grand G, eds. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1979 : 202-23.
2. Report of a WHO consultation on obesity. Obesity : preventing and managing the global epidemic. Genève : WHO/NUT/NDC, 1998.
3. O'Rahilly S. Treatment of congenital leptin deficiency in man. Présentation au 8^e ICO, Paris, 1998.
4. Gloagen I, Costa P, Demartis A, et al. Ciliary neurotrophic factor corrects obesity and diabetes associated with leptin deficiency and resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 6456-61.
5. Basdevant A, Laville M, Ziegler O, et un groupe d'experts. Recommandations françaises pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité. *Cahiers de Nutrition et de Diététique et Diabetes and Metabolism*, Paris, Masson, août 1998 (sous presse).
6. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998 ; 19 : 155-7.
7. Sakurai T, Amemya A, Ishii M, Matsuzaki I, et al. Orexins and orexin receptors : a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998 ; 92 : 573-85.
8. Shutter JR, Graham M, Kusey A, et al. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to Agouti, is upregulated in ob and db mutant mice. *Genes Dev* 1997 ; 11 : 593-602.
9. Kristensen P, Judge ME, Thim L, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998 ; 393 : 72-6.

TIRÉS À PART

B. Guy-Grand.