

Clinique des obésités de l'adulte

Arnaud Basdevant

L'obésité est une entité clinique hétérogène qui résulte de l'interaction de déterminants biologiques, principalement mais non exclusivement génétiques, comportementaux et environnementaux. Les complications respiratoires, cardiovasculaires, métaboliques, rhumatologiques, et le risque accru de cancers s'accompagnent de préjudices psychologiques et sociaux. Le coût économique de l'obésité représente environ 2 % à 4 % des dépenses de santé dans les pays industrialisés. Le traitement de l'obésité ne se résume pas à un objectif de perte de poids. La priorité est de traiter et de prévenir les complications chroniques, de permettre un meilleur ajustement psychosocial et d'éviter les effets secondaires de thérapeutiques inadaptées. L'approche diététique doit privilégier les aspects comportementaux, veiller à réduire la densité calorique de l'alimentation. La pratique d'une activité physique est un facteur pronostique de première importance. La prévention de la rechute passe par un suivi régulier et, dans un certain nombre de cas, par des mesures pharmacologiques pour l'instant limitées. La progression épidémiologique actuelle de l'obésité justifie des actions de prévention orientées vers les situations et les sujets à risque ainsi que vers la population générale.

Sous le terme « obésité » se trouvent réunies une grande variété de situations cliniques. La diversité des mécanismes physiopathologiques (biologiques, comportementaux, psychosociaux) et des conséquences morbides de l'obésité, de même que le caractère évolutif du processus rendent compte de cette hétérogénéité phénotypique. Qu'il s'agisse d'établir une stratégie de traitement ou de bâtir un programme de recherche clinique, le travail du clinicien consiste, en premier lieu, à définir le type d'obésité, à situer son

stade évolutif et à préciser ses déterminants et ses conséquences. A partir de cette analyse initiale il sera possible, en pratique de soin, de choisir les objectifs et modalités thérapeutiques et, en recherche clinique, d'étudier des situations cliniques plus homogènes.

Définitions de l'obésité : de l'épidémiologie à l'individu

L'obésité est un excès de poids dû à une inflation des réserves énergétiques, c'est-à-dire à un excès de

ADRESSE

A. Basdevant : *professeur de nutrition*. Service de médecine et nutrition, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, France.

TIRÉS À PART

A. Basdevant.

masse grasse [1]. Cet excès de réserve adipeuse devient pathologique s'il expose à un risque accru de mortalité et de morbidité ou s'il altère la situation psychosociale ou la qualité de vie de l'individu [2]. Définir médicalement l'obésité suppose, en toute rigueur, que l'on soit en mesure d'évaluer la masse grasse ce qui nécessite des méthodes qui ne sont pas disponibles en routine (mesure de densité corporelle, absorptiométrie, tomodynamométrie, résonance magnétique). En pratique clinique comme en épidémiologie, l'obésité est donc définie à partir d'un indice de masse corporelle (IMC) prenant en compte des éléments simples : le rapport du poids (exprimé en kg) au carré de la hauteur (en m) (kg/m^2) [3]. L'obésité se définit par un indice de masse corporelle égal ou supérieur à $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (par exemple plus de 86 kg pour $1,70 \text{ m}$). Au-delà de $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ (115 kg pour $1,70 \text{ m}$) il s'agit d'obésité massive ou morbide (Tableau I).

Pour un même IMC, la composition corporelle peut être très différente d'un individu à l'autre, d'une population à l'autre [3]. A titre d'exemple pour un IMC situé dans les valeurs habituelles, la masse grasse représente 20 % à 25 % du poids chez la femme et 10 % à 15 % chez l'homme. C'est dire que si l'IMC représente pour l'épidémiologiste et le clinicien l'élément de référence, il ne suffit plus dès lors qu'une mesure précise de la masse grasse et de la masse maigre est nécessaire en recherche clinique.

A la suite des travaux de Jean Vague, il importe de prendre en compte non seulement la corpulence mais aussi la

distribution de la masse grasse [4]. La circonférence de taille, mesurée à mi-distance entre l'épine iliaque antéro-supérieure et le rebord costal sur la ligne médio-axillaire, est le critère le plus simple pour évaluer l'adiposité abdominale. Un tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et à 88 cm chez la femme est associé à une augmentation substantielle du risque de complications métaboliques exposant au risque vasculaire [2]. Toutefois, le tour de taille ne distingue pas les dépôts adipeux sous-cutanés et viscéraux : seul le scanner abdominal permet d'étudier la graisse intra-abdominale.

Telles sont les définitions épidémiologiques de l'obésité. Elles ne traduisent pas la réalité clinique. D'abord parce que sans atteindre la limite d'IMC de 30, un excès de poids peut avoir des inconvénients pour la santé, en particulier en cas de prédisposition génétique au diabète ou à l'hypertension. Ensuite parce que l'obésité se distingue radicalement d'autres facteurs de risques tels que l'hypertension artérielle ou le diabète car l'évaluation de la corpulence est avant tout subjective. Personne n'a d'opinion spontanée sur le niveau « idéal » de glycémie ou de la pression artérielle. En revanche, chacun a un avis sur la corpulence « normale », répondant à des stéréotypes socioculturels (les médecins n'échappent pas, loin s'en faut, à ces jugements de valeur). Ainsi certaines personnes ne présentent pas d'excès de poids au sens épidémiologique du terme, mais souhaitent atteindre un poids plus conforme à leur image idéale. A l'inverse, certains sujets obèses au sens médical du terme, ne se considèrent pas comme « malades ».

Cette situation expose à un double risque : celui de surmédicalisation des « problèmes » de poids et celui de sous-médicalisation des situations d'obésité pathologique. En d'autres termes, certains individus s'imposent ou se voient imposer des contraintes (régimes, médicaments) non médicalement justifiées alors que d'autres négligent un problème médical préoccupant. Pour le médecin, définir l'obésité ne se limite pas aux références épidémiologiques.

Un processus évolutif

L'obésité est un processus évolutif dont l'histoire naturelle passe, schématiquement, par les phases suivantes :

- Une phase de constitution de l'obésité, dite « phase dynamique » résultant d'un bilan d'énergie positif. Il n'est pas nécessaire que le déséquilibre énergétique soit important : un bilan positif de 50 à 200 kcal/jour pendant une période de 5 à 10 ans peut suffire à induire une prise de poids. La majorité des cas d'obésité se constituent avant l'âge de 50 ans [5-7].
- Une phase dite « statique » pendant laquelle le poids se stabilise. Un nouvel équilibre énergétique est ici atteint qui est « défendu » par des mécanismes que le sujet aura beaucoup de mal à vaincre. L'état d'obésité constituée a généralement tendance à se maintenir durablement.
- Des phases de fluctuations pondérales vont ensuite survenir à l'occasion d'interventions diététiques ou autres.

A chacune de ces phases correspondent des situations physiologiques, des processus physiopathologiques différents [7]. Situer le stade évolutif de la courbe de poids est indispensable pour interpréter aussi bien les données de l'enquête alimentaire que la situation biologique ou psychologique d'un individu. A titre d'exemple, une concentration de leptine donnée n'a pas la même signification si le sujet se trouve à son poids maximal ou s'il est au régime. La sensibilité à l'insuline est généralement augmentée lors de la phase de constitution de l'obésité et se trouve parfois réduite à la phase statique. Un désordre du comportement alimentaire peut être la cause

Tableau I

CLASSIFICATION DES OBÉSITÉS EN FONCTION DE L'INDICE DE MASSE CORPORELLE SELON L'IOTF

Classification	IMC (kg/m^2)
Insuffisance pondérale	< 18,5
Valeurs normales	18,5 à 24,9
Excès de poids	25,0 à 29,9
Obésité I (modérée)	30,0 à 34,9
Obésité II (sévère)	35,0 à 39,9
Obésité III (très sévère)	≥ 40

IOTF : International Obesity Task Force.

de la prise de poids lors de la phase de constitution ou être la conséquence d'un régime trop restrictif en phase de perte de poids. Toute investigation clinique, doit donc tenir compte du stade évolutif du processus et des éléments iatrogènes qui ont pu l'influencer.

Des déterminants multiples

Le déséquilibre énergétique conduisant à la constitution de l'obésité tient à des déterminants biologiques (pour une large part génétiques), liés au comportement et à l'environnement qui s'associent selon des modalités variables [7-9]. La prise de poids et l'obésité qui en résulte impliquent une mise en échec du système de régulation des réserves énergétiques, soit du fait d'une altération de ce système (facteurs génétiques, modifications neurohormonales), soit du fait de son incapacité à faire face à des modifications comportementales ou environnementales.

Le rôle des facteurs génétiques se traduit cliniquement par le caractère familial de certaines obésités et par certaines prédispositions constitutionnelles au gain de poids [8]. C'est à partir d'un arbre généalogique situant la corpulence des individus de l'ensemble de la famille que l'on évalue l'influence des facteurs génétiques de même que sur la précocité de survenue de l'obésité et sa gravité. Dans la majorité des cas, l'hérédité est polygénique. Dans une très faible proportion de cas, des anomalies d'un seul gène sont en cause (syndrome de Prader-Willi, 1/10 000 naissances, mutations du gène de la leptine ou du récepteur de la leptine) (*m/s n° 5, 1998, vol. 14, p. 675 et n° 6-7, p. 763*).

L'étude clinique des déterminants comportementaux repose avant tout sur l'évaluation de la prise alimentaire et des dépenses énergétiques. L'évaluation des ingérés caloriques par l'enquête alimentaire est sujette à de nombreux biais, en particulier du fait d'une particulière tendance des sujets obèses à la sous-évaluation des apports et de la présence de troubles du comportement alimentaire qui rendent l'évaluation des apports difficiles [10-12]. Malgré ces limites, quelques notions se dégagent :

- Le niveau des apports et dépenses énergétiques [7] susceptibles d'entraîner un bilan positif paraît éminemment variable d'un individu à l'autre.

- La consommation de lipides contribue pour une large part à l'augmentation des apports caloriques chez un grand nombre de sujets. Cela s'explique par la densité énergétique des aliments riches en graisses, le moindre pouvoir satiétogène des lipides par rapport aux autres macronutriments, enfin par une moindre capacité d'oxyder les lipides qui aboutit à privilégier le stockage chez certains sujets [13-15].

En termes de comportement alimentaire on peut retenir que :

- Chez un grand nombre de sujets obèses les stimulus externes, en particulier la disponibilité et la palatabilité des aliments, entraînent plus facilement une hyperphagie que chez les sujets non obèses [12].

- Les prises alimentaires en dehors des repas constituent chez un grand nombre de sujets la source principale d'excès caloriques.

- Les troubles du comportement alimentaire sont plus fréquents chez les sujets obèses que chez les sujets non obèses. Dans l'immense majorité des cas, ces troubles du comportement alimentaire ne sont pas ceux décrits par la littérature psychiatrique (DSM-IV) tels que la boulimie mais correspondent à des épisodes de compulsion ou de grignotage [11].

- Enfin, la restriction calorique (régimes) peut déclencher des prises alimentaires contre-régulatrices et favoriser une hypersensibilité aux stimulus alimentaires conduisant à une alternance de phases de restriction et de phases de désinhibition [12].

Plutôt que de s'attacher à une simple comptabilité calorique selon les méthodes classiques de l'enquête alimentaire, ce qui importe avant tout dans l'analyse de la prise calorique du sujet obèse est: (a) d'évaluer la densité calorique des aliments consommés; (b) de reconnaître les désordres du comportement alimentaire; (c) de situer les capacités du sujet à évaluer ses apports quotidiens; (d) de reconnaître les circonstances déclenchantes des prises alimentaires (signaux de faim et d'appétit, troubles de l'humeur, sollicitation de l'environnement, *stress*).

On ne dispose pas en clinique de moyens fiables d'évaluation de la dépense énergétique quotidienne: l'activité physique peut être évaluée par des questionnaires dont la pertinence reste à préciser dans cette population. La mesure de la dépense de repos par calorimétrie indirecte ne fait pas partie du bilan usuel.

Le rôle des déterminants psychologiques dans le développement et le maintien de certaines obésités est une évidence clinique mais il n'existe pas de profil psychologique « type » de l'obèse [16]. Chez un grand nombre d'individus, l'anxiété et la dépression peuvent conduire à des accès alimentaires impulsifs qui augmentent la prise calorique quotidienne. Dans certains cas, des événements psychologiques paraissent pouvoir modifier le système réglant le poids corporel, en particulier ses composantes neurobiologiques, en modifiant les rendements énergétiques: la prise de poids paraît alors survenir en l'absence d'augmentation des apports caloriques. Au niveau individuel, le clinicien devra identifier la signification des troubles du comportement alimentaire, et la « fonction » du gros corps. Il faut aussi insister sur l'influence de l'environnement familial (habitudes et conditionnement alimentaire), social, économique. L'obésité est plus fréquente dans les milieux socio-économiques défavorisés (dans les pays industrialisés) [7]. Cela explique, en partie, la relative démedicalisation d'un grand nombre de cas d'obésité massive par manque d'accès au système de soins.

Enfin d'autres facteurs peuvent être en cause: l'arrêt du tabac, l'excès de consommation d'alcool, certaines prises médicamenteuses, en particulier d'antidépresseurs et de stéroïdes (corticoïdes, danazol, progestatifs), les événements de la vie personnelle (mariage, changement d'emploi, chômage) et certaines situations pathologiques (insuffisance thyroïdienne, déficit en hormone de croissance, tumeurs cérébrales de la région hypothalamo-hypophysaire et supraoptique, radiothérapies crâniennes, etc.).

Le premier stade de la prise en charge clinique consiste à faire la part ce qui revient à ces différents facteurs, à préciser les facteurs dominants, et ceux accessibles au traitement.

Les complications de l'obésité

L'obésité, par définition, expose à des inconvénients qui sont dominés par les maladies cardiorespiratoires, rhumatologiques et les cancers auxquels s'ajoutent les conséquences psychosociales et les éventuels effets secondaires des traitements (Tableau II) [18-21].

Parmi, les complications somatiques de l'obésité, on peut distinguer :

- Les complications liées aux conséquences immédiates de l'excès de masse grasse, telles que l'insuffisance respiratoire, le syndrome d'apnées du sommeil, l'exceptionnelle mais problématique hypertension intracrânienne; ces complications peuvent être observées chez des sujets jeunes [22].

- Les complications chroniques invalidantes en particulier rhumatologiques (arthrose du genou) qui apparaissent généralement après 50 ans.

- Les facteurs de risque vasculaires, diabète, hyperlipidémie, hypertension artérielle exposant à leurs complications respectives, qui sont en grande partie liées au processus athéromateux et donc tardives.

- Le risque accru de cancer.

Si nous insistons sur cette distinction, c'est pour lutter contre une tendance générale à centrer la clinique des complications des obésités sur le diabète, l'insulinorésistance ou les autres facteurs de risque cardiovasculaires. Il est indiscutable que l'HTA représente la complication la plus fréquente de l'obésité et que l'obésité joue un rôle majeur dans le développement des diabètes et des dyslipidémies, donc de l'insuffisance coronaire [22, 23]. Les conséquences de l'obésité ne se limitent toutefois pas à l'athérosclérose. Le système cardiovasculaire et la fonction respiratoire sont mis à l'épreuve très tôt dans la vie du sujet obèse par une physiologie profondément bouleversée par l'inflation de la masse grasse. Alors, que la masse grasse représente 15 à 25 kg chez le sujet de poids normal, elle peut atteindre 50, 100 voire 200 kg chez le sujet obèse, or le tissu adipeux est un organe métaboliquement actif. Une inflation de 200 % à 1000 % d'un secteur de l'organisme n'est pas une situation banale. A une demande métabolique accrue doit

Maladie	Risque relatif	Proportion attribuable (%)
Hypertension	2,9	24
Infarctus du myocarde	1,9	14
Angor	2,5	20
Accidents vasculaires cérébraux	3,1	25
Thromboses veineuses	1,5	7,7
Diabète non insulinodépendant	2,9	24
Dyslipidémie	1,5	7,7
Goutte	2,5	20
Atteinte articulaire	1,8	11
Lithiase biliaire	2	14
Cancer colorectal	1,3	4,7
Cancer du sein	1,2	3
Cancer urinaire	1,6	9
Fracture du col fémoral	0,8	3

répondre une adaptation de la fonction hémodynamique et de la fonction ventilatoire, une augmentation des volumes sanguins, du débit cardiaque, du travail ventriculaire. Ces mécanismes adaptatifs sont entravés mécaniquement par la diminution de la compliance de la paroi thoracique (due à l'infiltration graisseuse) et de la compliance pulmonaire (due

à l'augmentation du volume sanguin pulmonaire) ainsi que par la modification de la fonction ventilatoire (réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle – CRF – aux dépens du volume de la réserve expiratoire; abaissement de la CRF au-dessous du volume de fermeture entraînant une fermeture prématurée des petites voies aériennes). La diminution du

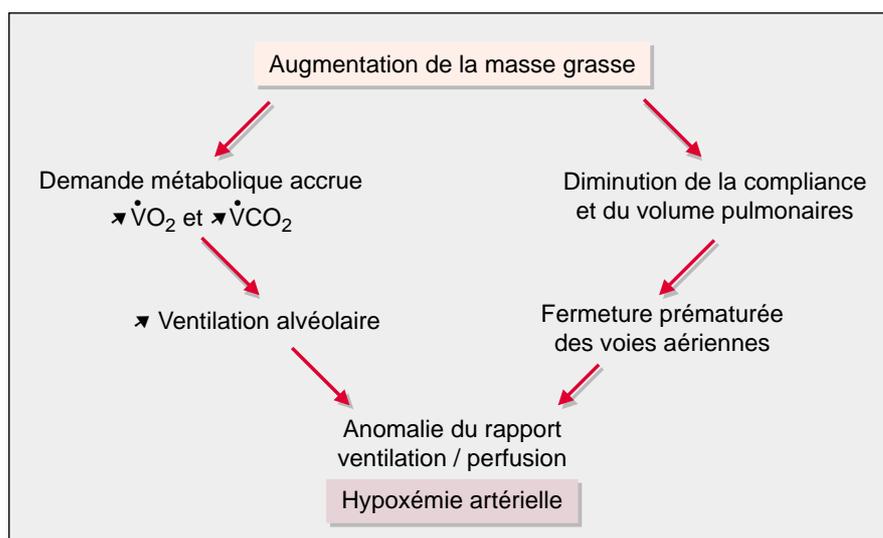


Figure 1. **De l'augmentation de la masse grasse à l'hypoxémie artérielle.** Le tissu adipeux est métaboliquement très actif. Son inflation engendre une augmentation de la consommation d'oxygène et de la production de CO₂ nécessitant une augmentation de la ventilation alvéolaire. Cette adaptation ventilatoire est gérée par une diminution de la compliance pulmonaire due aux conséquences mécaniques de l'adiposité thoracique. Il en résulte une situation d'hypoxémie chronique.

rapport ventilation/perfusion aboutit à une hypoxémie qui est une anomalie habituelle chez les sujets obèses [24] (figure 1).

Les conséquences respiratoires des obésités s'expliquent par les modifications physiologiques que nous venons de décrire et par d'éventuelles affections associées telles que l'hypoventilation alvéolaire, le syndrome d'apnées du sommeil, la maladie thrombo-embolique. L'hypoventilation alvéolaire relève de facteurs mécaniques et d'altérations de la commande ventilatoire centrale (diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxémie et à l'hypercapnie). Associée à un syndrome d'apnées du sommeil elle réalise le célèbre syndrome de Pickwick. Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) se caractérise par la survenue d'arrêts du flux aérien respiratoire (apnées) pendant le sommeil. Les microréveils répétés à l'occasion des apnées entraînent dans la journée une somnolence, des troubles de mémoire et de l'attention, des céphalées. Le SAS peut être responsable d'hypertension artérielle et d'inconvénients cardiaques. Ce diagnostic est largement méconnu alors qu'il concerne près de 30 % des sujets atteints d'obésité morbide et qu'il met en cause le pronostic vital (risque d'accident du travail et de la voie publique). Son traitement (pression aérienne positive) est efficace et généralement bien accepté. Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire, le SAS, l'augmentation des volumes pulmonaires et certains médicaments (« anorexigènes » type phentermine-fenfluramine) peuvent contribuer à l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire, complication redoutable.

Les complications cardiaques résultent des conséquences hémodynamiques de l'excès de masse grasse, de l'HTA si fréquemment associée, des effets de l'hypoxémie chronique, des conséquences de la maladie thrombo-embolique, du SAS, du diabète éventuellement associés, enfin du processus athéromateux secondaire aux anomalies métaboliques, en particulier les dyslipidémies. À ces facteurs, s'ajoutent parfois les conséquences néfastes de certains régimes, de certains médicaments [25]. On comprend dans ces conditions la fré-

quence de l'insuffisance cardiaque congestive. La maladie thrombo-embolique veineuse, favorisée par la diminution du retour veineux et par les anomalies de l'activité fibrinolytique vient aggraver, parfois de façon dramatique, la situation cardiorespiratoire (figure 2).

Nous ne pouvons entrer ici dans une analyse détaillée de l'ensemble des autres complications de l'obésité ; le lecteur peut se référer à des revues générales sur le sujet [26, 27]. Il faut rappeler la fréquence des problèmes rhumatologiques, hépatobiliaires et rénaux. L'obésité massive peut être associée à des anomalies néphrologiques : protéinurie, syndrome néphrotique. La glomérulosclérose segmentaire et focale est la lésion rénale la plus fréquemment décrite en cas de protéinurie massive. La lithiase biliaire, fréquente, s'aggrave parfois lors de périodes de perte de poids. Par ailleurs, la surcharge pondérale, en augmentant les contraintes mécaniques des surfaces articulaires, aggrave régulièrement les malformations congénitales de la hanche et des genoux et augmente l'évoluti-

tivité de l'arthrose du genou et peut être de la hanche. Ces atteintes rhumatologiques peuvent être à l'origine de handicaps sévères.

Chez l'homme, l'obésité est associée à un risque accru de cancer de la prostate et de cancer colorectal. Chez la femme, les cancers de l'endomètre, des voies biliaires et du col de l'utérus, du sein, des ovaires, sont nettement plus fréquents chez les sujets obèses.

Il faut souligner la très grande difficulté d'explorer les patients atteints d'obésité massive, les explorations invasives (cathéter, angiographie) étant hasardeuses et les techniques d'imagerie souvent en échec. La médecine de l'obésité pose des difficultés pratiques majeures.

À ces complications somatiques s'ajoutent un retentissement psychosocial. Les scores de qualité de vie sont diminués. Il existe une relation inverse entre l'obésité et les revenus professionnels, indépendamment de la classe sociale. L'existence d'un surpoids chez de jeunes adultes altère l'avenir professionnel, économique et social. À ces éléments s'ajoutent la stigmatisation et la discrimination

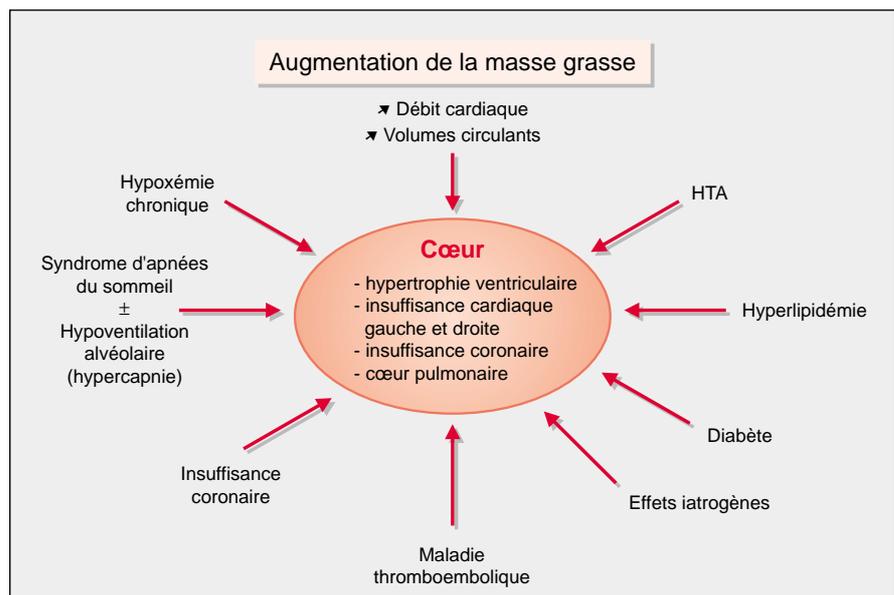


Figure 2. **Les différents facteurs impliqués dans les complications cardiaques de l'obésité.** Les complications cardiovasculaires s'expliquent non seulement par l'association de facteurs de risque vasculaire tels que le diabète, l'hypertension, les dyslipidémies (responsables d'athérosclérose) mais aussi par les conséquences respiratoires de l'obésité (entraînant une situation d'hypoxémie chronique), par la fréquence de la maladie thrombo-embolique veineuse et par l'effet de certains médicaments. La pathologie cardiovasculaire est multifactorielle chez le sujet obèse.

sociale contribuant à la détérioration de l'image de soi. Les interventions thérapeutiques intempestives peuvent aggraver la situation en proposant des objectifs irréalistes, ce qui est source d'échec et d'aggravation de la mésestime de soi.

Les abords thérapeutiques

La diversité des situations cliniques et leur évolutivité interdisent toute standardisation d'un arbre décisionnel : la stratégie thérapeutique se construit au cas par cas [26]. Nous présenterons ici de façon très schématique les différentes facettes du traitement en partant de la consultation initiale.

La première rencontre du patient avec le système médical s'établit dans des circonstances très variables. Certains sujets consultent dès la phase initiale, dite dynamique, de prise de poids, d'autres à un stade plus tardif. Certains consultent parce qu'ils souffrent d'une complication, d'autres sont adressés sans aucune demande personnelle sous la pression de leur environnement familial ou professionnel (médecine du travail). Face à des obésités morbides, on peut s'étonner que la prise en charge du problème pondéral intervienne à un stade aussi tardif. Les caractéristiques psychologiques ou sociales de certains patients peuvent rendre compte de ces situations de même que certaines attitudes médicales. Il est en effet courant que le patient soit renvoyé à son problème médical sans lui proposer la moindre aide nutritionnelle pour son obésité : « perdez 50 kg et votre arthrose du genou ira mieux ». Une telle inadaptation de la réponse médicale représente un facteur de renforcement du processus pathologique en aggravant le repli du sujet sur lui-même, sa culpabilité, sa mésestime de soi et son scepticisme vis-à-vis de la prise en charge. La seule attitude cohérente est de mettre en route la prise en charge du problème médical dans sa globalité. Au stade initial de la prise en charge, le patient et le médecin n'ont pas le même point de vue. Le patient attend du médecin un amaigrissement rapide, des solutions miracles, allant jusqu'à réclamer des mesures diététiques sévères dont il a expéri-

menté l'inefficacité. Pour le médecin, « faire maigrir » ne peut résumer l'action thérapeutique. Le véritable enjeu médical est de :

- Reconnaître les complications dominantes pour en soulager le patient ; traiter une obésité, c'est d'abord soulager le patient de ses désordres somatiques. C'est traiter un syndrome d'apnées du sommeil, agir sur l'état respiratoire, lutter contre des douleurs ostéoarticulaires et les complications cutanées. Bref, restaurer au mieux l'état somatique (soigner), sans nécessairement pouvoir agir sur les mécanismes étiopathogéniques (guérir).
- Tenir compte des déterminants du problème pondéral pour fixer des objectifs réalistes et adapter la réponse thérapeutique.
- Prendre en compte les expériences thérapeutiques antérieures pour éviter que ne se répètent les échecs.
- Tenir compte des perturbations de l'image du corps, traiter une anxiété ou une dépression causées ou conséquences de l'état d'obésité, et ne pas méconnaître la frustration que représentent les régimes restrictifs, améliorer la gestion des conflits sources des désordres du comportement alimentaire.

Ne pas « faire maigrir » mais « aider le patient à trouver les moyens de perdre du poids tout en le soulageant au mieux de ses souffrances », tels sont les termes du contrat qui implique une prise en charge qui doit s'inscrire dans la durée, rester réaliste et raisonnable en termes d'objectif pondéral et être globale. Les attitudes sur le plan diététique varient suivant les équipes. Certains préconisent des régimes très restrictifs, voire des apports de type *very low calorie diet* ou « diètes protéiques (moins de 600 kcal/j) ». Des régimes moins sévères (2/3 des dépenses caloriques quotidiennes) sont mieux adaptés à la majorité des cas. Il n'y a, en effet, aucun intérêt à présenter l'action diététique comme un régime insupportable. L'information nutritionnelle pour être cohérente doit s'inscrire dans la durée et donc être supportable. Une réduction des apports lipidique (30 % de la ration), une structuration des rythmes alimentaires, une correction des troubles du comportement alimentaire sont les éléments centraux de la

prise en charge nutritionnelle. Le rôle de la diététicienne, si important tout au long de la prise en charge, n'est pas de supprimer mais d'aider le patient à trouver des solutions de qualité au long cours. Le régime doit être individualisé en tenant compte de l'enquête alimentaire, de la courbe de poids, des facteurs environnementaux, des complications, des habitudes et d'éventuels désordres alimentaires, des succès et échecs antérieurs.

Quelle que soit la prescription diététique choisie, il est indispensable d'inciter le patient à retrouver une activité physique régulière, ce qui ne signifie pas nécessairement faire du sport. En effet, le pronostic pondéral est directement lié à la reprise d'une activité physique régulière. De plus, il est bien connu que l'activité physique modérée régulière a des effets favorables sur le niveau de la pression artérielle, de la glycémie et du profil lipidique.

Ces premières semaines de prise en charge sont celles des succès. Une perte de poids est obtenue sans difficulté. La situation somatique du patient s'améliore. La relation médecin-malade se conforte sur des bases encourageantes. Inéluctablement l'évolution va être émaillée de périodes de stabilité et de reprise de poids. C'est alors qu'intervient un élément thérapeutique de première importance : l'analyse avec le patient de la nature et de l'origine des difficultés. La reprise de poids peut être liée à une difficulté à suivre la prescription des conseils diététiques ou à des troubles du comportement alimentaire persistants. Elle peut traduire aussi les limites biologiques (génétiques) à la perte de poids ou les limites psychologiques de la tolérance à la frustration. En dehors des cas où la prescription initiale s'avérerait trop large, le problème n'est pas de « resserrer » la restriction alimentaire mais au contraire de la rendre plus supportable en trouvant, soit un nouveau compromis entre ce qui est souhaitable (sur le plan énergétique) et ce qui est acceptable (pour le patient), soit une réponse à un éventuel désordre comportemental (thérapie comportementale et cognitive, aide psychologique). Les thérapies comportementales, individuelles ou en groupe, sont fondées sur des tech-

niques de déconditionnement et de reconditionnement. Elles ne doivent pas être confondues avec les psychothérapies qui concernent le psychisme, la sphère symbolique et relationnelle.

Nous ne détaillerons pas plus les modalités de la prise en charge qui ont fait l'objet de revues détaillées et limiterons notre analyse à quelques questions actuellement débattues. La première concerne la place du traitement pharmacologique. Il s'agit d'un domaine fort controversé [25, 28, 29]. L'utilisation, dans des conditions aberrantes, de médicaments inadaptés (diurétiques), toxiques (hormones thyroïdiennes), induisant des troubles psychologiques (amphétamines), a nui à l'approche médicamenteuse. La toxicité de la fenfluramine, seule ou en association avec la phentermine (hypertension artérielle pulmonaire, valvulopathie) soulève des questions et des controverses [30, 31]. Actuellement (juillet 1998), aucun traitement médicamenteux de l'obésité, à long terme, n'est disponible en pratique clinique en France. En Amérique du Nord et en France, différents molécules sont à un stade avancé de développement ou en cours de procédure d'autorisation de mise sur le marché: $\beta 3$ stimulant, sibutramine, inhibiteur de la lipase intestinale, leptine.

Le traitement médicamenteux se justifie chez les patients ayant un IMC supérieur à 30 kg/m² ou ayant des comorbidités associées à un surpoids, à condition de considérer que :

- Le traitement médicamenteux ne dispense pas du régime et de la pratique d'une activité physique.
- Le traitement doit être surveillé médicalement.
- Ces médicaments ne « guérissent » pas l'obésité (leur interruption est souvent suivie d'une reprise de poids).
- Les médicaments ne doivent être poursuivis à long terme que si une perte de poids d'au moins 10 % a été obtenue après 3 mois d'utilisation (ou, pour la FDA, qu'elle entraîne une réduction de poids de 5 % ou qu'elle permette à un nombre significativement supérieur de sujets d'atteindre une perte de poids de 5 % à 10 %) [32].

Pour certains, la fréquence des rechutes, la gravité de l'obésité, le coût des traitements médicaux à long terme justifient des moyens théra-

peutiques radicaux telles que des interventions chirurgicales sur l'estomac (gastroplastie) réduisant le volume gastrique, limitant la prise alimentaire et facilitant l'acceptabilité des régimes. La vogue actuelle pour le « traitement chirurgical » de l'obésité par gastroplastie soulève quelques questions. Son efficacité à court et moyen termes (moins de 5 ans) est indiscutable en termes de perte de poids, de réduction de prévalence et d'incidence de pathologie associée, de score de qualité de vie si l'on en juge sur les premiers résultats de la très importante étude suédoise actuellement en cours (*Swedish Obesity Study*, SOS). Néanmoins, certains, dont nous sommes, s'interrogent sur la diffusion d'une sanction chirurgicale pour un problème essentiellement comportemental. S'il existe des indications à la chirurgie gastrique de l'obésité, elles ne se justifient qu'après avoir proposé loyalement et mené à leur terme des stratégies thérapeutiques moins drastiques. Ces traitements chirurgicaux devraient être soumis à la même rigueur d'évaluation que le médicament: actuellement la gastroplastie est en « vente libre » !

Si l'on prend comme critère « le poids idéal » des compagnies d'assurance américaines, les cas de guérison durable (10 ans) d'obésité sont rares. Nous refusons résolument ce type de critère pour plusieurs raisons: d'abord parce qu'il est évident qu'il existe des limites à la perte de poids (liées aux caractéristiques génétiques, anatomiques, métaboliques, psychosociales) même avec les procédures chirurgicales. Ensuite, parce que l'objectif est à la fois somatique et psychologique. Enfin, parce que nombre de sujets retrouvent une situation psychologique et psychosociale de qualité sans avoir retrouvé un poids idéal et qu'il est admis à l'heure actuelle que des pertes de poids de l'ordre de 10 % à 15 % par rapport au poids maximum entraînent des améliorations somatiques et métaboliques significatives [27]. Les critères de succès sont: la disparition ou le contrôle avec des moyens pharmacologiques ou mécaniques des complications somatiques et métaboliques; une amélioration de la situation psychosociale; une contrainte thérapeutique supportable.

La prévention

Les actions de prévention ne sont guère développées. Elles sont pourtant justifiées par le rôle des déterminants sociaux et environnementaux et par la relation entre poids moyen d'une population et prévalence de l'obésité [2].

Les stratégies fondées sur des interventions au niveau de la population générale sont considérées avec scepticisme, faute d'étude indiquant leur efficacité à court terme. Avant de les critiquer, il faut rappeler que de telles campagnes visant des changements de comportement ont certaines particularités.

- Leur impact n'apparaît qu'à long terme (une dizaine d'années).
- Leur développement doit se faire par étapes: un message unique et ponctuel ne peut provoquer des changements dans des phénomènes aussi complexes que le comportement alimentaire et l'activité physique: l'information doit suivre une série de stratégies complémentaires.
- Elles rencontrent des obstacles psychosociaux et économiques: des décisions de type réglementaire sont généralement nécessaires pour qu'elles aient un impact.

Il s'agit donc d'une entreprise à long terme dont l'efficacité a été démontrée dans d'autres domaines tels que la consommation de tabac ou d'alcool (dans certains pays!). Encore faut-il prendre en considération les effets secondaires potentiels. Le risque d'apparition de cas de maigre, de dénutrition, de troubles du comportement alimentaire a été souligné. Les campagnes de santé publique dans le domaine de l'obésité devraient exclure toutes notions telles que « poids idéal », « d'idéal minceur ». Visant à promouvoir l'exercice physique et l'alimentation diversifiée et équilibrée dans la population générale, elles devraient se référer à la santé et non à la pathologie et n'avoir aucun contenu « normatif » en termes de corpulence.

La prévention de l'obésité au niveau de la population passe, dans l'état actuel des connaissances par des mesures visant à réduire l'exposition de la population aux deux facteurs « d'environnement » principalement impliqués dans le développement de l'obésité: la sédentarité et la densité

Tableau III

STRATÉGIES D'ACTION PROPOSÉES
POUR LA PRÉVENTION DE L'OBÉSITÉ

- Définir et imposer des références nutritionnelles pour l'alimentation collective (cantines scolaires, restaurants d'entreprise)
- Préserver les rythmes alimentaires à l'école et au travail
- Améliorer la qualité nutritionnelle des produits
- Inscrire l'éducation, l'information nutritionnelle parmi les matières obligatoires au même titre que l'éducation physique
- Améliorer l'étiquetage et l'information nutritionnelle
- Promouvoir des messages nutritionnels positifs sur l'alimentation diversifiée
- Lutter contre la publicité trompeuse et mensongère dans le domaine de la diététique de l'obésité
- Lutter contre les messages disqualifiant l'alimentation traditionnelle
- Établir un code de bonne pratique de communication nutritionnelle avec les industriels de l'agroalimentaire et avec les médias (télévision) en particulier, en ce qui concerne les messages adressés aux enfants et aux adolescents
- Promouvoir l'exercice physique à l'école
- Promouvoir l'exercice physique chez l'adulte
- Développer des politiques urbaines favorisant l'activité physique

Tableau IV

QUELQUES MOLÉCULES UTILISÉES,
À L'ESSAI OU EN DÉVELOPPEMENT
POUR LE TRAITEMENT DES OBÉSITÉS (FÉVRIER 1998)**Médicaments disponibles**

Amphétamines et dérivés amphétaminiques*
Phentermine**
Diéthylpropion**
Éphédrine
Caféine
Phénylpropanolamine (agoniste $\alpha 1$)**
Mazindol**

Médicaments actuellement en cours d'évaluation clinique

– Agents adrénérgiques et sérotoninergiques : sibutramine
– Agents thermogéniques : agonistes $\beta 3$
– Agents limitant la digestibilité des macronutriments : inhibiteurs de la lipase pancréatique (orlistat) et de la galactosidase (acarbose) et de l' α -glucosidase
– Leptine et autres agonistes des récepteurs de la leptine
– Biguanides (metformine)
– Hormone de croissance et facteurs de croissance
– Testostérone, DHEA.

Agents en cours de développement

– Agonistes $\alpha 2$ adrénérgiques
– Peptides intestinaux : CCK, entérostatine, GLP-1, bombésine
– Antagonistes de la galanine et du NPY
– Antagonistes des opioïdes
– Agents thermogéniques
– Agents lipolytiques
– Anorexique
– Cytokines

Nutriments et pseudo-nutriments

Édulcorants, fibres indigestibles, substituts des graisses, olestra

calorique de l'alimentation. Un certain nombre de stratégies d'action peuvent être proposées qui concernent l'alimentation collective, l'éducation, l'information du consommateur, la politique urbaine, les règlements (Tableau III).

A cette politique au niveau de la population s'ajoute une prévention orientée sur les sujets à risque de devenir obèse (en particulier dans un contexte familial d'obésité) et sur les circonstances connues pour favoriser la prise de poids (grossesse, arrêt du tabac, etc.).

Le développement de campagnes de prévention de l'obésité suppose que le système de santé publique :

- dispose d'une information épidémiologique précise sur l'incidence de l'obésité et sur les populations à risque ;
- soutienne la recherche psychosociale et médicale sur le comportement alimentaire et l'activité physique ;
- soit en mesure d'évaluer l'évolution des comportements et des consommations alimentaires.

Les enjeux de santé publique

Parmi les nombreux problèmes de santé publique que soulève l'obésité nous citerons :

1. La nécessité d'une surveillance épidémiologique : il importe de savoir si la France entre ou non, avec un éventuel décalage dans le temps, dans une phase d'augmentation spectaculaire de prévalence telle que celle observée au cours des deux dernières décennies en Grande-Bretagne et aux États-Unis.

2. L'identification de l'obésité en tant que problème médical : l'obésité, qui touche près d'un Français sur dix, ne fait pas partie des diagnostics reconnus par les statistiques officielles. Il est exceptionnel que les médecins lui attribuent le statut de « diagnostic principal ». Ainsi, pour un patient hospitalisé pour obésité massive (IMC 60), avec syndrome d'apnées du sommeil, glycémie à 1,70 g/l et pression artérielle à « 17/10 », diabète et « HTA » seront les diagnostics retenus plutôt que celui « d'obésité ».

3. L'amélioration des structures de prise en charge : l'accès aux soins pour les sujets obèses doit être amélioré, en particulier pour les patients atteints d'obésité massive. Les

* Disponibles en France ; ** approuvées par la FDA.

enquêtes de population indiquent que 2/3 des sujets présentant une obésité ne consultent pas. Des centres hospitaliers de référence doivent être à la disposition du système de soin pour le bilan et le traitement des obésités extrêmes, les situations nécessitant une approche d'équipe, réunissant médecins, diététiciens, psychologues ainsi que pour l'évaluation des procédures thérapeutiques. La complexité et la gravité de certaines situations individuelles peuvent justifier une prise en charge ambulatoire par des médecins spécialistes. Tel est le cas, en particulier: des obésités morbides (IMC > 40 kg/m²); des obésités liées à des tumeurs intracérébrales, à des maladies génétiques; des obésités associées à des troubles du comportement alimentaire sévères; des obésités associées à des difficultés psychologiques ou sociales importantes; des obésités avec complications multiples. Quant à l'obésité commune, elle relève, comme toute situation pathologique fréquente (plus d'un million de Français) et chronique, de la prise en charge par le généraliste. C'est à lui que revient le diagnostic, le bilan, la prise en charge des facteurs de risque et des complications, les conseils diététiques et comportementaux. Il faut constater que l'enseignement de la nutrition et celui de la médecine de l'obésité occupent une place modeste dans le cursus médical en France.

4. La mise au point de médicaments ciblés sur des mécanismes physiopathologiques précis est l'enjeu thérapeutique majeur. Les médicaments agissant sur la prise alimentaire, en particulier sur les phénomènes d'impulsivité et de désinhibition, seront sans doute distincts de ceux permettant de lutter contre les mécanismes contre-régulateurs déclenchés par la restriction calorique et qui conduisent aux reprises de poids. Les antagonistes du neuropeptide Y et de la galanine sont attendus avec intérêt. Le concept de médicament anorexigène cédera la place à une pharmacologie orientée vers les différentes phases de la séquence comportementale (recherche de nourriture, choix des aliments, processus de rassasiement et satiété, etc.). Les molécules agissant sur la thermorégulation

devront se défaire de leurs effets cardiovasculaires (aggravant la situation hémodynamique), ce que la pharmacologie développée à partir des découvertes sur les UCP laisse envisager. Autre perspective, celle d'agents lipolytiques que le clinicien souhaiterait prescrire par voie topique. L'intérêt des agents intervenant sur la digestion et l'absorption intestinale des lipides est certain. La thérapeutique pharmacologique des complications doit aussi être considérée: celle de l'insulino-résistance par les thiazolidines-diones dont les effets sur l'adipogenèse seront peut-être limitants, et par certaines substances interférant avec les cytokines (TNF); celle de la conversion tissulaire des stéroïdes afin de lutter contre la carcinogenèse œstrogénodépendante; celle de la pathologie articulaire dégénérative car il y a des raisons de penser que les phénomènes mécaniques articulaires ne sont pas seuls en cause et sont aggravés par des facteurs biochimiques locaux (cytokines). Les progrès de la recherche moléculaire rendront très rapidement caduques ces considérations prospectives !

Conclusion

La prédisposition à prendre du poids est déterminée biologiquement; elle a pu représenter dans le passé un facteur de résistance aux situations de disette mais elle précipite actuellement les populations des pays d'abondance vers une pathologie de surcharge. Situation paradoxale dans cette société moderne qui prône l'idéal minceur!

L'obésité ne peut être efficacement évitée ou traitée que par une approche multifactorielle prenant en compte ses déterminants biologiques, comportementaux, et psychosociaux et l'ensemble de ses conséquences somatiques et psychologiques.

Les progrès scientifiques dans le domaine de la biologie sont considérables, identifiant des mécanismes en cause dans cette dysrégulation du métabolisme énergétique et laissant entrevoir des perspectives de traitement médicamenteux. Reste qu'il s'agit d'une maladie dans laquelle les facteurs psychosociaux jouent un rôle majeur: la société de consommation engendre une affection préoccupante. Saura-t-elle y faire face? ■

RÉFÉRENCES

1. Björntorp P. Obesity. *Lancet* 1997; 350: 423-6.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Obesity in Scotland. Edinburgh: Sign, 1996.
3. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic group. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 228-39.
4. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1997; 55: 339-40.
5. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 13-21.
6. Seidell JC. Time trends in obesity: an epidemiological perspective. *Horm Metab Res* 1997; 29: 155-8.
7. Ravussin E, Swinburn BA. Pathophysiology of obesity. *Lancet* 1992; 340: 404-8.
8. Bouchard C. Genes and body fat. *Am J Hum Biol* 1993; 5: 425-32.
9. Prentice AM, Jebb CA. Obesity in Britain: gluttony or sloth. *Br Med J* 1995; 311: 437-9.
10. Lafay L, Basdevant A, Charles MA, Vray M, Balkau B, Borys JM, Eschwege E, Romon M. Determinants and nature of dietary underreporting in a free-living population: the Fleurbaix Laventie Ville Santé (FLVS) study. *Int J Obes* 1997; 21: 567-73.
11. Basdevant A, Pouillon M, Lahlou N, Le Barzic M, Brillant M, Guy-Grand B. Prevalence of binge eating disorder in different populations of french women. *Int J Eat Disord* 1995; 18: 309-15.
12. Fairburn CG, Wilson GT. Binge eating. New York: Guilford Press, 1993.
13. Stubbs RJ, Ritz P, Coward WA, Prentice AM. Covert manipulation of the ratio of dietary fat to carbohydrate and energy density: effect on food intake and energy balance in free living men eating at libitum. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 330-7.
14. Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, et al. Dietary fat consumption and health. *Nutr Rev* 1998; 56: 3-19.
15. Tremblay A, Simoneau J, Bouchard C. Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism. *Metabolism* 1994; 43: 814-8.
16. Stunkard AJ, Wadden TH. Obesity: theory and therapy. New York: Raven Press, 1992.
17. Stunkard AJ, Sorensen TIA. Obesity and socioeconomic status: a complex relation. *N Engl J Med* 1993; 329: 1036-7.
18. Bray GA. Health hazards of obesity. *Endocrinol Metab North Am* 1996; 25: 907-19.

RÉFÉRENCES

19. Rissanen A, Heliovaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A, Maatela J. Risk of disability and mortality due to overweight in a Finnish population. *Br Med J* 1990; 301: 835-7.
20. Gortmaker SL, Most A, Perrin JM. Social and economic consequence of overweight among adolescents and young adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1008-12.
21. Garrow JC. Treat obesity seriously. A clinical manual. New York: Churchill Livingstone, 1991.
22. Sugerman HJ, De Maria EJ, Felton. Nakatsuka M, Sismanis A. Increased intraabdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudo-tumor cerebri. *Neurology* 1997; 49: 507-11.
23. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1998; 73: 161-84.
24. Laaban JP, Oruden-Frija E, Cassuto D, Pascal S, Léger D, Basdevant A, Roche-maure J, Guy-Grand B. Mécanismes de l'hypercapnie diurne dans le syndrome d'apnée du sommeil associé à une obésité massive. *Presse Med* 1996; 25: 12-6.
25. Basdevant A, Cassuto D, Guy-Grand B. Comment je traite et je prends en charge un patient atteint d'obésité massive. *Journées de Diabétologie*. Paris: Flammarion Médecine Sciences, 1994: 191-203.
26. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes* 1992; 16: 397-415.
27. Wadden TA, Van Itallie TB. Treatment of the seriously obese patient. New York: Guilford Press, 1992.
28. Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, Gris A, Lefebvre P, Turner P. International trial of long term dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989; 2: 1142-5.
29. Manson JA, Faich GA. Pharmacotherapy of obesity: do the benefits outweigh the risks. *N Engl J Med* 1996; 335: 659-60.
30. Abenham L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
31. Bray GA. Drugs used in the treatment of obesity. *Diabetes Rev* 1997; 5: 83-103.
32. Glenn AM, O'Meara S, Melville A, Sheeloon M, Wilson C. The treatment and prevention of obesity: a systematic review of the literature. *Int J Obes* 1997; 21: 715-37.
33. Després JP. Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol* 1991; 2: 5-15.
34. Hirsch J, Leibel R. Obesity. *N Engl J Med* 1997; 6: 396-406.

Summary

Clinical management of obesity

Obesity is a disease. This heterogeneous clinical entity results from the interaction of biological (not exclusively genetic), behavioral and environmental factors. The health consequences of obesity are mainly related to the respiratory, cardiovascular, metabolic abnormalities associated with weight gain and to an increased risk of cancer. Obese individuals also suffer from the psychological and economical consequences of social discrimination. The cost of obesity averages -2 to 4 % of the health outcome in industrialized countries. The management of obesity is not limited to weight loss. The therapeutic priorities are the treatment and prevention of the long term complications, the improvement of psychological and social coping, and the avoidance of the side effects of treatment. The nutritional approach should focus on behavior modifications rather than on calorie counting, and aim at restoring alimentary rhythm and reducing energy density of the diet. Physical activity is a major predictor of success. Relapse prevention includes a regular and long term follow-up and, in some instances, a pharmacological treatment. A prevention policy is justified by the spectacular increase in prevalence of the disease and by the influence of behavioral and environmental factors. Recommendations for the diagnosis, the management and the prevention of obesity have recently been established by the International Obesity Task Force.



The International Agency for
Research on Cancer (IARC/WHO)



The National Institute of Environmental
Health Sciences, USA (NIEHS)

are jointly organizing

AN INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CELL ADHESION AND COMMUNICATION IN GROWTH CONTROL AND CANCER

International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

19-21 January 1999

The meeting will consist of lectures by leading scientists in the field and of poster sessions. Some abstracts submitted for poster may be selected for oral presentations.

The main themes and speakers will include :

The cell adhesion apparatus (W. Franke)

*The molecular changes in e-cadherin and wnt pathways in cancers
(G. Christofori, S. Hirohashi, P. Polakis*, P. Guilford, F. van Roy)*

*Cell adhesion and signal transduction in growth control
(J.C. Barrett, W. Birchmeier, H. Clevers, T. Noda)*

Gap junctions (N.B. Gilula)

Connexins in growth control and cancer (M. Mesnil, K. Willecke, H. Yamasaki)

Connexins and growth control mechanisms

(V. Krutovskikh, A.F. Lau, W.H. Moolenaar, C. Naus, B. Rousset)

Integrin-related signalling pathways in growth control and cancer

(F. Giancotti, E. Ruoslahti, J.-P. Thiery)

Registration forms and instructions for abstract submissions can be downloaded from the meeting homepage on the IARC WebSite at : www.iarc.fr or requested by e-mail to : dechaux@iarc.fr / Fax : [33] (0) 472 73 84 42 / Tel. : [33] (0) 472 73 85 39.

DEADLINE FOR RECEIPT OF REGISTRATION AND ABSTRACT

10 December 1998