

# GHRÉLINE ET OBÉSITÉ

C. GARWEG (1), F. SCHOLTES (2), J. GÉRARD (3), C. WAHLEN (4)

**RÉSUMÉ :** Découverte récemment, la ghréline est une hormone peptidique sécrétée principalement au niveau gastrique. Décrite initialement comme stimulant de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH), elle démontre rapidement un rôle dans la régulation du comportement alimentaire, notamment par une action hypothalamique où, entre autres actions, elle stimule l'appétit. La ghréline est impliquée dans la régulation de la balance énergétique, en particulier, du poids corporel. Tout dérèglement de sa sécrétion ou de son action peut être associé à une anomalie du poids. Enfin, l'efficacité de divers traitements anti-obésité semble dépendre de modifications du taux plasmatique de ghréline.

## INTRODUCTION

L'obésité est un problème majeur de santé publique dans le monde occidental : la prévalence de l'obésité a doublé au cours des deux dernières décennies (1). En Belgique, 50 % de la population présente au moins un excès pondéral (IMC -Indice de masse corporelle- supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>) et environ 15% présentent une obésité franche (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>).

Ainsi, tout médecin est confronté au problème de l'obésité et à ses complications (diabète de type 2, hypertension, dyslipémies, complications vasculaires, arthrose...), sans oublier certains cancers (de l'endomètre, de l'ovaire...) favorisés par l'obésité.

La pathogénie de l'obésité est multifactorielle (environnement "obésogénique", patrimoine génétique, facteurs métaboliques,...), mais implique toujours un déséquilibre de la balance énergétique. L'hypothalamus, "tour de contrôle" de cette balance énergétique, dialogue avec de nombreux facteurs périphériques qui l'informent sur les réserves caloriques de l'organisme. Parmi ces facteurs, la ghréline est impliquée dans la régulation du poids et de l'appétit.

## RÉGULATION HYPOTHALAMIQUE DE LA BALANCE ÉNERGÉTIQUE

Notre héritage phylogénétique nous dote d'un système de conservation de l'énergie très perfor-

## Ghrelin and Obesity

**SUMMARY :** Ghrelin is a peptide hormone secreted by the stomach. It was initially described as a stimulant of growth hormone secretion. Soon, however, it was discovered to play an important role in feeding behaviour in animals and in appetite regulation in man : ghrelin stimulates appetite, and as such is an orexigenic peptide implicated in energy balance mechanisms and weight gain. Abnormal ghrelin activity leads to over- or underweight. Additionally, the efficacy of different treatment strategies against obesity seems to be related to modifications in plasma ghrelin levels. This review summarizes the current knowledge about ghrelin and its implications in obesity medicine.

**KEYWORDS :** Ghrelin - Growth hormone - Appetite - Obesity

mant qui, associé à la pléthore alimentaire de nos sociétés, favorise l'obésité.

Le contrôle des ingestas et de la dépense énergétique se fait essentiellement au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus (2). Il y a deux groupes majeurs de neuropeptides. D'une part, les neuropeptides orexigènes (apétitifs) : neuropeptide Y (NPY) et peptide lié à l'agouti (AgRP) et, d'autre part, les neuropeptides anorexigènes :  $\alpha$  melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ MSH) et cocaïne and amphetamine-related transcript (CART) (3).

Les neurones exprimant ces neuropeptides interagissent et exercent aussi une action sur les organes périphériques via des hormones (telles que l'insuline, la leptine, la ghréline, les glucocorticoïdes, le Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ,...)). Ces différentes interactions influencent l'appétit, les dépenses énergétiques et d'autres fonctions (croissance et développement, fonctions sexuelles) (3, 4).

## LEPTINE, GHRÉLINE ET PEPTIDE YY AU NIVEAU HYPOTHALAMIQUE (FIG. 1)

### LEPTINE

Produite par les adipocytes adultes, la concentration plasmatique de leptine est proportionnelle à l'importance de la graisse sous-cutanée. Elle favorise la perte de poids en diminuant l'appétit et en stimulant la dépense d'énergie; cela se fait essentiellement par l'inhibition de la synthèse et de la sécrétion du neuropeptide Y (NPY), mais aussi par l'augmentation des taux de l' $\alpha$ -Melanocyte Stimulating Hormone ( $\alpha$ -MSH) (4).

La leptine a également un rôle significatif au niveau du système reproducteur en informant l'hypothalamus sur les réserves énergétiques (masse grasse). En cas de dénutrition, on

(1) Etudiant, 3e doctorat en médecine, Université de Liège, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.

(2) Assistant, Service de Chirurgie Générale, Abdominale et Endocrine, Centre Hospitalier Chrétien (CHC), Clinique de l'Espérance, 4420 Montegnée.

(3) Endocrinologue, Maître de Stage en Médecine Interne ULg, Centre Médical de l'Aulnaie, Angleur.

(4) Service de Chirurgie Générale, Abdominale et Endocrine, CHC, Clinique de Saint Joseph, Liège.

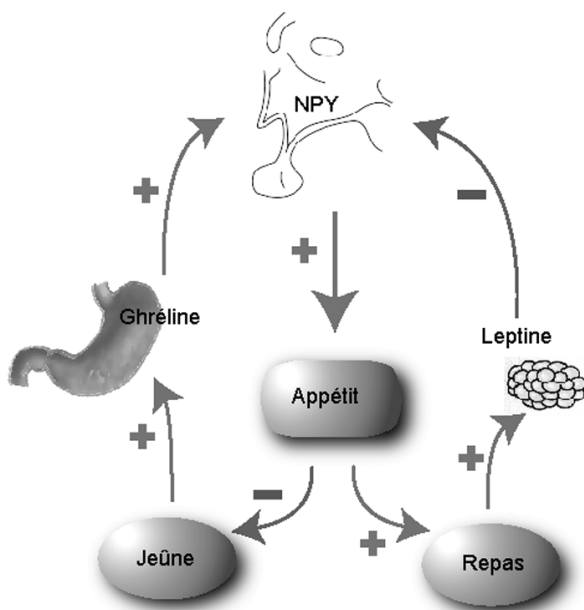


Fig. 1. Suite au jeûne, la sécrétion de ghréline est fortement stimulée; elle va agir au niveau hypothalamique (noyau arqué) où elle stimule la sensation de faim et favorise donc la prise alimentaire. Une fois l'individu rassasié, il va accumuler des réserves de graisses. Les adipocytes matures sécrètent alors la leptine qui aura l'effet inverse de la ghréline : l'individu n'a plus faim.

observe une hypoleptinémie qui réduit l'activité de l'axe reproducteur comme lors de l'aménorrhée retrouvée dans l'anorexie nerveuse.

#### GHRÉLINE

Produite au niveau de l'estomac, la ghréline stimule l'appétit (et donc la prise de poids) au niveau hypothalamique via le NPY et l'Agouti Related Peptide (AgRP).

Les effets sur l'appétit de la ghréline et de la leptine sont tous les deux médiés par le NPY en exerçant sur celui-ci exactement les effets inverses.

#### LA GHRÉLINE

##### STRUCTURE BIOCHIMIQUE ET ASPECTS PHYSIOLOGIQUES

La ghréline, hormone peptidique acétylée, est produite principalement par les cellules neuro-endocrines de l'estomac localisées au niveau du fundus. Il s'agit d'une sécrétion essentiellement endocrine. La ghréline est également produite au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, ainsi que dans divers autres organes (intestin grêle, pancréas...) en plus faible proportion (4).

Les récepteurs à la ghréline sont présents dans le système nerveux central (SNC) et au sein de plusieurs tissus périphériques (myocarde, surrénales...) (4).

Initialement décrite comme sécrétagogue de la GH (growth hormone), la ghréline démontrera plus tard une action positive sur la balance énergétique.

#### GHRÉLINE ET GH

Le nom "ghréline" combine la racine *ghre* d'origine Proto Indo-Européenne signifiant "croissance" et *release* de l'Anglais signifiant "libération". Décrite pour la première fois en 1999 par Kojima et al, elle stimule la libération de la GH au niveau de l'hypophyse (5).

Cette stimulation s'exerce via l'hypothalamus : suite à la liaison à ses récepteurs, la ghréline induit une libération cytoplasmique de calcium et, par les mécanismes classiques, l'exocytose (fig. 2a) de la GH, dont la synthèse dépend du Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) hypothalamique.

Cependant, la GH n'influence pas la sécrétion de ghréline (4) : ses taux plasmatiques ne diffèrent pas chez les acromégales et le traitement par GH des adultes déficients n'en modifie pas les taux plasmatiques.

#### EFFETS PÉRIPHÉRIQUES.

##### Effets cardio-vasculaires

Chez l'être humain, via ses récepteurs cardio-vasculaires (au niveau du cœur gauche, de l'aorte et d'autres vaisseaux périphériques), la ghréline diminue la pression artérielle moyenne et les résistances vasculaires systémiques. Par contre, elle augmente l'index cardiaque et le volume d'éjection. *In vitro*, la ghréline inhibe l'apoptose des cellules cardiaques et des cellules endothéliales. Chez le rat insuffisant cardiaque, elle améliore la qualité des tissus de soutien et diminue la dégénérescence cardiomyocytaire. Au total, ces différents effets confèrent un rôle possible de la ghréline dans le traitement de la décompensation cardiaque chronique (4, 7).

##### Effets anti-prolifératifs

Un effet inhibiteur de croissance tissulaire est observé dans des lignées cellulaires cancéreuses d'origine thyroïdienne, pulmonaire et mammaire (6).

#### GHRÉLINE ET BALANCE ÉNERGÉTIQUE

##### Ghréline et faim

La ghréline stimule l'appétit : son injection systémique augmente significativement l'ingestion alimentaire (8), tandis que le blocage de ses récepteurs centraux chez le rat la diminue.

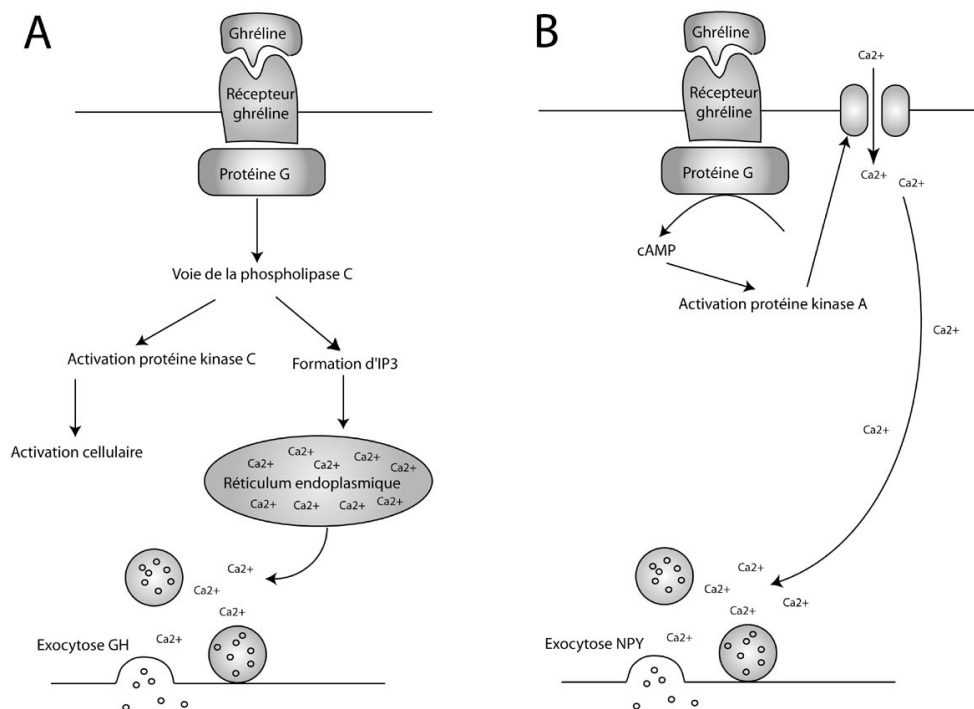


Fig. 2 A. Les récepteurs de la ghreline sont associés à la protéine G. Leur activation conduit à la libération intracellulaire de calcium à partir du réticulum endoplasmique. Il s'ensuit une dépolarisation et l'exocytose des vésicules contenant la GH. Ces effets intracellulaires dépendent d'une cascade de seconds messagers : il s'agit de la voie phospholipase C- inositol phosphate qui active la protéine kinase C permettant la libération de calcium à partir du réticulum endoplasmique (9, 19).

Fig. 2 B. La ghreline interagit avec les neurones NPY en induisant une augmentation intracellulaire de calcium. La ghreline se fixe d'abord au niveau de ses récepteurs couplés à la protéine G qui stimulent la protéine kinase A (PKA). La PKA interagit ensuite au niveau des canaux Ca<sup>2+</sup> et favorise leur ouverture; le calcium entre dans la cellule et favorise la libération de NPY (exocytose).

La ghreline est considérée comme le deuxième peptide orexigène le plus puissant après le NPY. Sa concentration plasmatique augmente fortement avant les repas et chute rapidement en post-prandial (9).

La concentration plasmatique de ghreline est en rapport avec la prise d'aliments (4) : lors du jeûne, sa sécrétion est fortement stimulée et la ghrélinémie est à son plus haut niveau. Cette période coïncide avec une faim importante. Après réalimentation, les taux de ghreline chutent et la sensation de faim disparaît.

Au niveau hypothalamique, l'effet orexigène de la ghreline se fait via le NPY (*vide supra*) (4): la ghreline se lie au niveau des synapses des neurones NPY et en provoque l'exocytose. Les mécanismes intracellulaires sont à nouveau dépendants de l'augmentation de calcium qui stimule la sécrétion de NPY (fig. 2b). L'action de la ghreline passe aussi par l'inhibition de la synthèse de l' $\alpha$ -MSH et l'activation du système AGRP. Par ailleurs, elle stimule aussi l'adipogenèse et diminue la dépense d'énergie (4). Tous ces effets sont exactement l'inverse de ceux de la leptine.

Enfin, l'action de la ghreline sur la balance énergétique n'est pas uniquement centrale, mais s'exerce également en périphérie sur le système gastro-intestinal et le pancréas.

#### *Effets de la ghreline sur le système gastro-intestinal*

La ghreline stimule la sécrétion et la vidange gastriques. Cette action joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique : l'accélération de la vidange gastrique accroît l'ingestion alimentaire et favorise l'obésité. A l'inverse, la faible motilité gastro-intestinale est liée à l'anorexie et à la cachexie (4).

Contrairement au système GH-ghreline, il semble exister ici un rétrocontrôle immédiat de la sécrétion de ghreline et de son action, via le pH gastrique : un pH bas inhibe l'action de la ghreline.

Ainsi, avant les repas, la ghreline stimule la sécrétion gastrique, tandis qu'en post-prandial, lorsque la sécrétion acide gastrique est très importante, ses effets et sa sécrétion diminuent. Cela favorise le "ralentissement" gastro-intestinal et donc l'arrêt de l'alimentation.

### *Influence sur la fonction endocrine du pancréas et sur le métabolisme du glucose*

La ghréline intègre les réponses hormonales et métaboliques associées au jeûne : l'augmentation de la sécrétion de ghréline conduit à une augmentation des taux circulants de GH et à l'inhibition de la sécrétion de l'insuline. Cela participe au maintien d'une glycémie suffisamment élevée pour assurer les besoins énergétiques des organes nobles au cours du jeûne (1, 6, 12).

### *Régulation de la sécrétion de ghréline*

La ghréline augmente peu de temps avant les repas et diminue fortement en post-prandial (9). De nombreux facteurs sont impliqués dans le contrôle de la sécrétion mais le mécanisme exact de la régulation sécrétoire n'est pas encore bien connu.

La diminution postprandiale des taux de ghréline nécessite un rétrocontrôle post-gastrique et semble liée à la quantité d'énergie ingérée : la composition de l'alimentation joue un rôle important. Les graisses favorisant un gain de poids important diminuent les taux de ghréline alors que les régimes associés à une faible prise pondérale (diètes protéiques) stimulent sa sécrétion.

La leptine (à concentrations basales) et l'hyperinsulinémie inhibent la production de la ghréline (4, 13).

Enfin, la GH n'agit pas sur les taux de ghréline (*vide supra*) alors que la somatostatine en inhibe la sécrétion (4). Pour rappel, la somatostatine et, plus particulièrement, ses dérivés synthétiques (lanréotide : Somatuline® et octréotide : Sandostatine®) sont indiqués dans le traitement de l'acromégalie, des symptômes cliniques, tels que flush et diarrhées, associés aux tumeurs carcinoïdes ou au SIDA,... Un de leurs effets secondaires est l'anorexie probablement via l'inhibition de la sécrétion de ghréline...

### **GHRÉLINE, OBÉSITÉ ET ANOREXIE**

De façon surprenante, les taux plasmatiques de ghréline sont diminués chez l'individu obèse (6, 14); cette réduction est probablement liée à l'hyperleptinémie et l'hyperinsulinémie généralement associées au surpoids. Par contre, lors du jeûne, les taux de ghréline sont fortement augmentés au niveau du système nerveux central des personnes obèses (par rapport aux individus ayant un IMC normal), suggérant un dysfonctionnement central dans la régulation du poids et de l'appétit (15).

A l'inverse, les individus atteints d'anorexie nerveuse présentent des taux plasmatiques aug-

mentés de ghréline (6, 16). Ici, la sécrétion de ghréline semble limiter le déficit énergétique pour retarder la mort par cachexie (6). En effet, une fois réalimentés correctement, ces patients voient leurs taux de ghréline diminuer (6).

Enfin, différentes mutations du gène de la ghréline peuvent intervenir dans les perturbations du contrôle énergétique; par exemple, la mutation en position Arginine 51 Glutamine de la pré-pro-ghréline constitue un facteur de risque pour le diabète de type II, l'hypertension et l'obésité (17).

### **GHRÉLINE ET TRAITEMENTS DE L'OBÉSITÉ**

#### *RÉGIMES AMAIGRISSANTS*

L'amaigrissement lié au régime, à l'exercice physique ou au traitement pharmacologique n'excède que rarement 5 à 10 % sur le long terme, suite à des modifications "compensatrices" de la régulation de l'appétit et de la dépense d'énergie (18). En effet, dans les régimes par restriction énergétique, les patients ressentent une plus grande faim, en présence de taux de ghréline augmentés et de leptine diminués (18) : les systèmes orexigènes sont stimulés, les anorexigènes inhibés. Par contre, lors des régimes restrictifs en graisses sans modification énergétique, l'adiposité diminue sans augmentation de l'appétit, ni de la ghréline. Dans ce type de régime, on observe une perte de poids précoce qui se produit d'ailleurs initialement indépendamment de la leptine, dont les taux augmentent plus tardivement, favorisant une nouvelle perte de poids (19). L'utilité des régimes normocaloriques pourrait donc résider dans l'absence de stimulation des systèmes orexigènes, comprenant la ghréline, et donc dans le maintien d'un appétit modéré malgré une perte de poids significative.

#### *BYPASS GASTRIQUE*

Le bypass gastrique est le traitement le plus efficace à terme de l'obésité morbide. Cette opération diminue les capacités de stockage d'aliments au niveau gastrique en court-circuitant la plus grande partie de l'estomac (dont le fundus, site de production de la ghréline) et du duodénum avec une anastomose gastrojéjunale (fig. 3).

L'explication précise de la perte de poids après bypass reste quelque peu énigmatique. Le mécanisme le plus intuitif est la disparition de la fonction "réservoir" gastrique, ce qui accélère le sentiment de satiété et diminue la taille des repas. Cependant, ce même mécanisme de restriction du réservoir gastrique est produit par

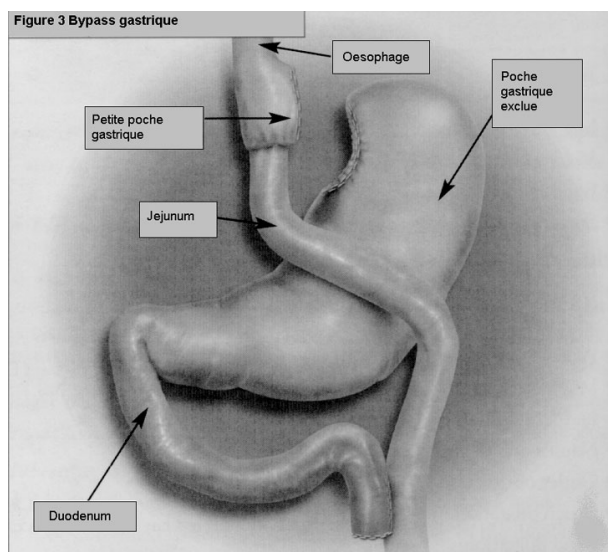


Fig. 3. Bypass gastrique. Lors de la technique du bypass, on crée une « néopoeche » gastrique d'un volume nettement réduit (15-30 ml). Cela empêche une ingestion alimentaire trop importante chez les patients obèses grâce notamment à un sentiment de satiété beaucoup plus précoce. Cette intervention reste encore aujourd'hui considérée comme la technique de choix pour la chirurgie bariatrique.

l'opération de cerclage gastrique ("banding", *vide infra*), où la perte de poids est moindre. D'autres mécanismes semblent donc intervenir.

Les patients opérés par bypass ont une importante perte d'appétit et réduisent leurs ingestions d'aliments riches (graisses) : cela suggère l'implication de la ghréline, dont une baisse des taux plasmatiques après bypass est décrite (18). Cette diminution serait due à un manque de signaux provenant de la lumière gastrique court-circuitée.

Cependant, d'autres études (20) ont montré une augmentation ou un *statu quo* des taux de ghréline chez les patients avec perte de poids importante après bypass. Ainsi, le niveau circulant de ghréline après bypass semble être différent d'un centre chirurgical à un autre. En fait, les différences de technique chirurgicale (taille de la poche gastrique, taille de l'anastomose, intégrité des nerfs vagues...) peuvent expliquer les différences des taux plasmatiques de ghréline d'un centre à l'autre malgré une même efficacité sur le poids.

Le rôle de la ghréline dans la perte de poids après bypass reste donc non résolue actuellement; sa compréhension pourrait avoir des implications cliniques et thérapeutiques importantes dans la prise en charge de l'obésité.

#### EFFETS DU BANDING (CERCLAGE GASTRIQUE).

Cette technique diminue aussi la capacité gastrique et accélère l'apparition de la satiété (fig. 4). La perte de poids par ce procédé est plus

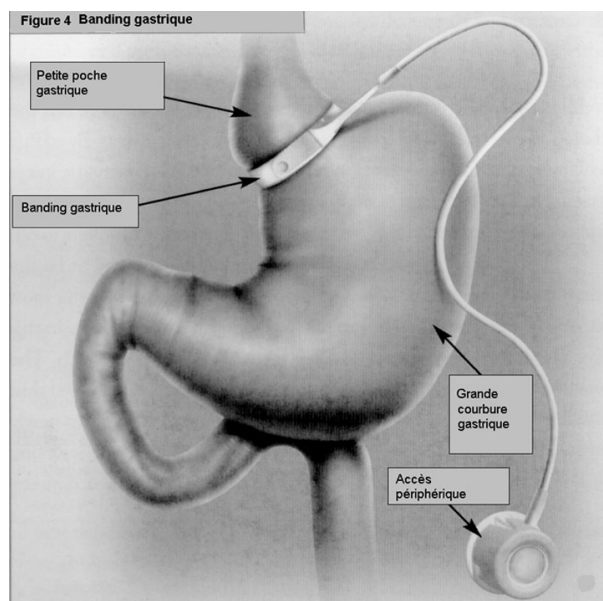


Fig. 4. Banding gastrique. Lors de l'opération, le chirurgien passe un anneau gonflable autour de l'estomac. L'anneau est relié à un cathéter (tuyau) qui se termine par un réservoir sous-cutané où on peut injecter de l'eau pour resserrer l'anneau si le patient mange trop ou à l'inverse retirer de l'eau s'il vomit trop.

importante que lors d'un régime bien suivi après 6 mois, mais est plus faible que lors des bypass gastriques (21). Les taux de ghréline ne diffèrent pas significativement avant et après l'intervention; la lepinémie diminue et la sensibilité à l'insuline augmente. Ainsi, le cerclage gastrique, tout comme les autres traitements de l'obésité, induit des modifications neuropeptidiques au niveau du SNC influençant les résultats thérapeutiques.

#### CONCLUSIONS – PERSPECTIVES

La ghréline, découverte comme sécrétagogue de la GH, a un rôle important dans la régulation de la balance énergétique et la stimulation de l'appétit.

Dans l'obésité, les taux plasmatiques de ghréline sont diminués alors que dans l'anorexie, ils sont fortement augmentés. Les modifications des taux de ghréline observées lors des différents traitements amaigrissants semblent influencer l'importance de la perte pondérale.

Les investigations relatives à la ghréline se font de plus en plus nombreuses et ouvrent une perspective nouvelle dans le traitement des troubles de la balance énergétique et du poids : les agonistes de la ghréline pourraient offrir des possibilités thérapeutiques pour les pathologies associées à une perte d'appétit ou de poids, telles que l'anorexie nerveuse ou la cachexie associée au cancer ou au SIDA. Réciproque-

ment, l'obésité pourrait bénéficier des antagonistes de la ghréline comme traitement complémentaire.

Ces perspectives thérapeutiques encouragent de nouvelles recherches (6), mais illustrent en même temps les difficultés à attribuer la place juste de nouvelles découvertes dans les mécanismes généraux de l'homéostasie pondérale.

## RÉFÉRENCES

- 1 Eisenstein J, Greenberg A.— Ghrelin : update 2003. *Nutrition Revue*, 2003, **61**, 101-104.
- 2 Riediger T, Traebert M, Sshmid HA et al.— Site-specific effects of ghrelin on the neuronal activity in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett*, 2003, **341**, 151-155.
- 3 Druce M, Bloom SR.— Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab care*, 2003, **6**, 361-67.
- 4 Rosicka M, Krsek M, Jarkovska Z et al.— Ghrelin a new endogenous Growth Hormone Secretagogue – minireview. *Physiol Research*, 2002, **51**, 435-441.
- 5 Kojima M, Hosoda H, Date Y.— Ghrelin is a growth hormone releasing acetylated from stomach. *Nature*, 1999, **402**, 656-660.
- 6 Muccioli G, Tschop M, Papotti M et al.— Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin : implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol*, 2002, **440**, 235-254.
- 7 Nagaya N, Kangawa K.— Ghrelin a novel ghrowth hormone releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Peptide*, 2003, **114**, 71-77.
- 8 Cummings DE, Shannon MH.— Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Arch Surg*, 2003, **138**, 389-396.
- 9 Cummings DE, Purnell JQ, Scott Frayo R et al. — A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 2001, **50**, 1714-1719.
- 10 Kohno D, Gao HZ, Muroya S et al.— Ghrelin directly interacts with neuropeptide Y containing neurons in the rat arcuate nuckeus : Ca 2+ signaling via protein kinase A and N-type channel dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes*, 2003, **52**, 948-956.
- 11 Masuda Y, Tanaka T, Inomata N et al.— Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **276**, 905-908.
- 12 Broglio F, Arvat E, Benso A et al.— Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 5083-5086.
- 13 Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K et al.— Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathways. *Diabetes*, 2001, **50**, 227-232..
- 14 Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, et al.— Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 2001, **50**, 707-709.
- 15 Tritos NA, Kokkinos A, Lampadariou E et al.— Cerebrospinal fluid ghrelin is negatively associated with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 2943-46.
- 16 Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A et al.— Eating disorder. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 1092-1098.
- 17 Poykko S, Ukkola O, Kauma H, et al.— Ghrelin Arg51Gln mutation ia a risk factor for type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle aged subjects. *Diabetologia*, 2003, **46**, 455-458.
- 18 Cummings DE, Weigle DS, Scott Frayo R et al.— Plasma ghrelin levels after diet induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 1623-1630.
- 19 Weigle DS, Cummings DE, Newby PD et al.— Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 1577-86.
- 20 Faraj M, Havel PJ, Phelis S et al.— Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 1594-160.
- 21 Hanusch-Enserer U, Brabant G, Roden M.— Ghrelin concentrations in morbidly obese patients after adjustable gastric banding. Correspondence in *N Engl J Med*, 2003, **348**, 2159-2160.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Wahlen, Service de Chirurgie Générale, Abdominale et Endocrine, CHC, Clinique de Saint Joseph 4000 Liège.