Numéro spécial # • Octobre 2014

réalités PÉDIATRIQUES

24e Séminaire de Nutrition pédiatrique de l'Hôpital Trousseau

Jeudi 9 octobre 2014

Actualités en nutrition pédiatrique

Ceci est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Certaines données publiées dans cette édition peuvent ne pas être validées par les autorités de santé françaises. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien institutionnel du Laboratoire Gallia.

TROUBLES DIGESTIFS BÉNINS DU NOURRISSON

Galliagest 1

Pour rendre le sourire à toute la famille

Depuis Avril 2014
Nouvelle formule
avec AGPI-LC**

Efficacité prouvée :
réduction significative de l'intensité moyenne des inconforts totaux. (1)

Nouveaux résultats : amélioration de la qualité de vie de 6 à 8,3/10 (2)

Depuis Avril 2014 : 1ère formule épaissie contenant des AGPI-LC** (3)

L'Observatoire ADAN montre que les troubles digestifs bénins chez les nourrissons de 0 à 6 mois, non consommateurs de Galliagest 1, ont des conséquences sur la qualité de vie du nourrisson et sont une source de préoccupation pour les parents (2). Selon 91 % des pédiatres, Galliagest 1 permet une amélioration des troubles avec une tolérance jugée plutôt satisfaisante ou très satisfaisante pour 93 % d'entre eux et une amélioration de la qualité de vie du nourrisson (2).

(1) Roy P *et al.* Intérêt d'une formule infantile épaissie avec activité lactasique dans la prise en charge des troubles digestifs bénins du nourrisson. Arch Pediatr 2004 ; 11(12) : 1546-54.
(2) Observatoire ADAN (Approche de première intention des troubles Digestifs bénins Associés du Nourrisson), enquête de pratique professionnelle et analyse des cas patients, réalisées en 2013 en France métropolitaine, chez 2 747 nourrissons de 0 à 6 mois suivis par 273 pédiatres. La qualité de vie des nourrissons a été évaluée sur la base du questionnaire QUALIN qui a été, lui, validé dans une étude multicentrique européenne, conduite auprès des parents et des pédiatres de 1 412 enfants âgés de 3 à 36 mois. Médecine et Enfance, volume 34, numéro 7, septembre 2014, supplément.
(3) Étude de marché comparative des formules premier âge épaissies vendues en France métropolitaine (hors ADDFMS) - Étude interne Laboratoire Gallia - Décembre 2013.
* Cette formule épaissie peut nécessiter l'utilisation d'une tétine adaptée.
** Acides Gras Poly-Insaturés à Longues Chaînes. ARA (acide arachidonique) = DHA (acide docosahexaénoïque) = 0,2 % des lipides totaux.

AVIS IMPORTANT : Le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson : il est le mieux adapté à ses besoins spécifiques. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement au sein. L'allaitement mixte peut gêner l'allaitement maternel et il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter. En cas d'utilisation d'une formule infantile, lorsque la mère ne peut ou ne souhaite pas allaiter, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation et de suivre l'avis du corps médical. Une utilisation incorrecte pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Les implications socio-économiques doivent être prises en considération dans le choix de la méthode d'allaitement.

Document réservé aux professionnels de santé.

LABORATOIRE Gallia

BSA - RCS Villefranche-Tarare 301 374 922 - HAVAS LIFE PARIS - Septembre 2014

Éditorial

→ **P. TOUNIAN**
Chef du service de Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques de l'hôpital Trousseau, PARIS.

Bienvenue à la *24e édition du séminaire de nutrition pédiatrique de l'hôpital Trousseau,* le rendez-vous annuel indispensable pour mettre à jour ses connaissances. Comme chaque année, nous avons sélectionné des présentations utiles à votre pratique quotidienne mais également des exposés plus fondamentaux pour ne rien manquer des dernières avancées dans notre spécialité.

Que devez-vous faire lorsque vous découvrez une hypertriglycéridémie chez un enfant ? Le culte de la minceur creuse-t-il davantage les inégalités sociales dans notre pays qu'ailleurs ? L'assistance nutritionnelle sauve chaque année des milliers d'enfants, le regard d'un des principaux acteurs à l'origine des progrès réalisés dans ce domaine au cours des dernières décennies sera précieux. Les avancées en matière de génétique de l'obésité, de l'étude du tissu adipeux et du microbiote sont de plus en plus passionnantes, les chercheurs qui participent à leur découverte vous les livreront. Le rôle d'un excès de protéines dans l'altération de la fonction rénale et le développement d'une obésité a été récemment réaffirmé par certains auteurs, que faut-il en penser ? Les acides gras saturés ont toujours fait peur, mais cette crainte est-elle justifiée chez l'enfant ? Enfin, certains troubles intestinaux dits fonctionnels ne seraient-ils pas parfois dus à une simple intolérance alimentaire ?

Voilà tous les sujets qui n'auront plus de secret pour vous après avoir écouté les experts qui nous ont fait l'honneur de répondre à notre invitation. Nous sommes convaincus qu'il s'agit encore cette année d'un grand millésime, mais comme les meilleurs vins, vous ne pourrez le juger qu'après l'avoir dégusté.

Je tiens enfin à remercier le Laboratoire Gallia sans lequel ce recueil de résumés n'aurait pas existé.

réalités
PÉDIATRIQUES

Comité Scientifique

Pr P. Bégué, Pr A. Bensman,
Pr A. Bourrillon, Pr A. Casasoprana,
Pr B. Chevallier, Pr L. de Parscau,
Pr C. Dupont, Pr J.P. Farriaux,
Pr E.N. Garabédian, Pr J. Ghisolfi,
Pr J.P. Girardet, Pr A. Grimfeld,
Pr C. Griscelli, Pr P.H. Jarreau,
Pr C. Jousselme, Pr G. Leverger,
Pr P. Reinert, Pr J.J. Robert,
Pr J.C. Rolland, Pr D. Turck,
Pr L. Vallée, Pr M. Voisin

Comité de Lecture

Pr D. Bonnet, Dr A. Brami Forte,
Dr S. Bursaux-Gonnard, Pr F. Denoyelle,
Pr G. Deschênes, Dr O. Fresco,
Dr M. Guy, Dr P. Hautefort, Pr P.H. Jarreau
Dr P. Mary, Dr N. Parez,
Dr O. Philippe, Dr M. Rybojad

Rédacteurs en Chef

Dr B. Delaisi,
Pr P. Tounian

Directeur de la Publication

Dr R. Niddam

Secrétariat de Rédaction

A. Le Fur

Rédacteur graphiste

M. Perazzi

Maquette, PAO

J. Delorme

Publicité

D. Chargy

Réalités pédiatriques

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax 01 47 00 69 99
e-mail : info@performances-medicales.com

Imprimerie

Imprimeries Léonce Deprez
Z.I. "Le Moulin"
62620 Ruitz
Commission paritaire : 0117 T 81118
ISSN : 1266–3697
Dépôt légal : 4e trimestre 2014

Sommaire

Éditorial 3
P. Tounian

Attitude pratique devant une hypertriglycéridémie de l'enfant 6
J.-Ph. Girardet

Pression de l'idéal minceur et inégalités sociales en France 8
T. de Saint Pol

Brève histoire de la nutrition thérapeutique 10
O. Goulet

Génétique de l'obésité : avancées récentes et perspectives 12
B. Dubern

Microbiote : un deuxième cerveau ? 14
F. Joly

Les protéines en excès sont-elles réellement susceptibles d'altérer la fonction rénale ? 16
T. Ulinski

Troubles fonctionnels intestinaux et intolérances alimentaires : mythe ou réalité ? 19
J.-P. Chouraqui

Doit-on avoir peur des acides gras saturés chez l'enfant ? 21
Ph. Legrand

L'étude histologique du tissu adipeux a-t-elle des applications cliniques chez l'obèse ? 23
C. Poitou, L. Genser, K. Clément

Produits carnés, apports en fer et excès de protéines : comment résoudre le dilemme ? 25
P. Tounian

Attitude pratique devant une hypertriglycéridémie de l'enfant

→ J.-Ph. GIRARDET
Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

Des données récentes montrent que l'hypertriglycéridémie (HTG) n'est pas un trouble rare chez l'enfant [1]. Ces données suggèrent également qu'elle peut être associée à une augmentation du risque d'athérosclérose et, par conséquent, à une augmentation du risque cardiovasculaire chez l'adulte [2].

Chez l'enfant, l'HTG peut également être un signe d'alerte vers un trouble métabolique avec insulinorésistance et baisse du HDL-cholestérol, notamment lorsqu'elle est associée à une obésité [1]. Dans les formes sévères, elle peut également se compliquer de pancréatite aiguë [3]

Il est donc utile de faire le point sur les circonstances diagnostiques de l'HTG de l'enfant, ses mécanismes et ses risques ainsi que sa prise en charge.

Diagnostic et classification

>>> L'HTG se définit par une augmentation **permanente** du taux sanguin de triglycérides au-dessus de 100 mg/dL chez les enfants de 0 à 9 ans et au-dessus de 130 mg/dL entre 10 et 19 ans, mesuré **après 12 heures de jeûne** (ou juste avant le repas chez les jeunes nourrissons dont les tétées sont plus rapprochées). Affirmer l'HTG nécessite donc d'avoir vérifié que le prélèvement a bien été réalisé à jeun et l'avoir contrôlée par un deuxième prélèvement [4].

>>> La réalisation d'un bilan lipidique complet, complété par une électrophorèse des lipoprotéines plasmatiques permet d'une part de distinguer :
– les HTG isolées ou pures
– et les HTG associées à d'autres anomalies lipidiques telles qu'une hyper LDL-cholestérolémie ou une hypo HDL-cholestérolémie.

Elle permet d'autre part d'approcher son mécanisme.

On distingue en effet :
– les HTG exogènes caractérisées par une hyperchylomicronémie et correspondant au type I de la classification de Fredrickson ;
– les HTG endogènes en rapport avec une élévation des VLDL, correspondant au type IV de la classification de Fredrickson ;
– les HTG mixtes avec chylomicronémie et élévation des VLDL correspondant au type V de la classification de Fredrickson (***tableau I***).

>>> Ces informations permettent d'écarter les "fausses" HTG dues à un prélèvement sanguin effectué de façon trop proche d'un repas ou en rapport avec une exceptionnelle hyperglycérolémie par déficit en glycérol kinase [5]. Elles permettent également de préciser la sévérité de l'HTG (dite majeure ou sévère lorsqu'elle dépasse 500 mg/dL), de préciser son phénotype et d'orienter l'enquête étiologique ainsi que les modalités de la prise en charge.

Phénotype	Lipoprotéines	Taux lipidiques
I	Chylomicrons	Triglycérides (TG) > 99e percentile.
IIa	LDL	Cholestérol total (TC) > 90e percentile. Vérifier également les TG et l'apolipoprotéine B ≥ 90e percentile.
IIb	LDL et VLDL	Dépend du type, CT ou TG > 90e percentile et apolipoprotéine B ≥ 90e percentile.
III	Remnants de VLDL et chylomicrons	CT et TG > 90e percentile.
IV	VLDL	CT > 90e percentile. Vérifier TG > 90e percentile ou HDL bas.
V	Chylomicrons et VLDL	TG > 99e percentile.

Tableau I : Classification de Fredrickson des troubles lipidiques.
Adapté de Fredrickson, DS, *Ann Intern Med*, 1971;75:471.

Prévalence et circonstances de survenue

1. Les données épidémiologiques concernant l'HTG de l'enfant sont rares

Cependant, une étude nord-américaine portant sur 3 248 enfants âgés de 12 à 19 ans, ayant participé à l'étude NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) entre 2001 et 2008, a montré que la prévalence de l'HTG dans cette population d'enfants américains n'était pas négligeable puisqu'elle était globalement d'environ 10 %, mais que parmi elles les HTG majeures ou sévères étaient rares (0,2 %) [1].

2. Circonstances de survenue

>>> **Les HTG secondaires** sont de très loin les plus fréquentes. Dans un travail récent, l'équipe du *Children's Hospital* de Boston a rapporté son expérience portant sur 300 enfants avec HTG âgés de 2 à 19 ans [6]. Cette étude confirme que, même s'il existait chez la majorité de ces enfants des antécédents familiaux prédisposant de dyslipidémie, les formes héréditaires, génétiques étaient rares. En effet, il existait dans la majorité des cas une affection associée susceptible d'avoir contribué à l'HTG. Plus des trois quarts de ces enfants avaient notamment un surpoids ou une obésité, l'HTG pouvant alors être un des éléments du syndrome métabolique avec insulinorésistance, hypertension artérielle et hypo-HDL-cholestérolémie. D'autres affections favorisant l'HTG étaient également décrites dans cette cohorte, notamment des affections hépatiques et rénales, des anomalies thyroïdiennes, un diabète, des cancers ou des troubles psychiatriques à type d'hyperactivité avec déficit de l'attention ou de troubles de l'humeur.

>>> **Les formes héréditaires**, d'origine strictement génétique, sont très rares. Il en existe deux principales formes cliniques [7] :

– les hyperchylomicronémies (ou hyperlipoprotéinémie de type I, ou HTG exogène) sont des HTG sévères et précoces, présentes dès la période néonatale. Elles peuvent être découvertes fortuitement lors d'un prélèvement sanguin devant un aspect lactescent du sérum, ou à l'occasion d'une pancréatite aiguë. Les hyperchylomicronémies sont généralement transmises sur un mode récessif associées à des mutations ou des variants homozygotes ou doubles hétérozygotes des gènes de la lipoprotéine lipase, de l'apolipoprotéine C2 ou de l'apolipoprotéine A5 (Apo A5). Leur prise en charge est exclusivement diététique et repose sur une alimentation pauvre en acides gras à chaînes longues demandant à être prescrite et contrôlée en milieu spécialisé ;
– l'hyperlipoprotéinémie de type IV (ou HTG endogène), liée à une augmentation de la production de VLDL, est une forme plus tardive qui ne s'exprime généralement que chez l'adulte et n'est donc pas observée chez l'enfant. Il s'agit généralement d'une affection dominante associée à des mutations des gènes de l'Apo A5 ou de l'Apo E. Sa prise en charge s'appuie sur un régime réduisant les sucres simples et les graisses, pouvant dans certains cas être associé à un traitement par fibrates ou statines.

Quant à la dyslipidémie combinée familiale, elle associe typiquement une HTG et une hypercholestérolémie, mais son expression phénotypique est variable et généralement plus tardive (à l'âge adulte). Chez l'enfant, son expression est rare – généralement limitée à une hypercholestérolémie isolée – mais elle peut être favorisée par la coexistence avec une obésité. Son mode de transmission serait autosomique dominant.

Conclusion

Les HTG sont des troubles relativement fréquents chez l'enfant.

Elles sont **généralement secondaires**, observées au cours de différentes affections favorisantes dont la plus fréquente est l'obésité. Elles constituent un facteur indépendant de risque cardiovasculaire, surtout si elles sont associées à d'autres facteurs de risque dans le cadre d'un syndrome métabolique (hypertension, surpoids, hypo-HDL). Elles doivent donc être dépistées et prises en charges. Leur prise en charge repose sur le traitement de la maladie causale, associé à des mesures diététiques.

Les **HTG primitives**, génétiques, sont rares, généralement sévères et précoces. Leur diagnostic repose sur le contexte clinique, biologique et familial et sur l'analyse moléculaire des principaux gènes responsables. Leur risque principal à cet âge est la survenue d'une pancréatite aiguë. Leur prise en charge en milieu spécialisé est guidée par le profil phénotypique de la dyslipidémie et par l'analyse génétique. Elle repose sur un traitement diététique rigoureux, complété dans certains cas par un traitement médicamenteux.

Bibliographie

1. Christian JB *et al.* Prevalence, characteristics, and risk factors of elevated triglycerides levels in US children. *Clin Pediatr*, 2011;50:1103-1109.
2. Berenson GS *et al.* For the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*, 1998; 338:1650-1656.
3. Ewald N *et al.* Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol*, 2009;20:497-504.
4. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*, 2011;128:S213-S256.
5. Arrobas-Velilla T *et al.* Pseudo-hypertriglyceridemia or hyperglycerolemia? *Clin InvestArterioscler*, 2013;25:123-126.
6. De Ferrantini SD *et al.* Hypertriglyceridemia in a pediatric referral practice: experience with 300 patients. *Clin Pediatr*, 2011;50:297-307.
7. Havel RJ, Kane JP. Structure and metabolism of plasma lipoproteins. In the metabolic and molecular bases of inherited diseases. Scriver Cr *et al.* editors. McGraw-Hill edit. 7th edition 1995.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Pression de l'idéal minceur et inégalités sociales en France

→ T. DE SAINT POL
Sociologue, École normale supérieure de CACHAN.

Les différences de pratiques alimentaires entre milieux sociaux se traduisent dans les corps et se donnent à voir quotidiennement dans l'apparence des individus, à la fois marqueur d'appartenance et instrument de distinction. C'est pourquoi une réflexion sur les pratiques alimentaires et leurs différenciations sociales ne peut faire l'économie de la question du corps et de ses représentations. En effet, si l'obésité a des conséquences directes sur la santé et constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique, la corpulence des individus est un caractère physique très particulier, mêlant étroitement dès l'enfance des questions d'apparence et de santé. La corpulence, parce que l'individu en apparaît généralement responsable, joue un rôle particulier dans les interactions et la construction des identités.

Corpulence et inégalités sociales

Bien que dans nos sociétés l'obésité soit fortement dévalorisée et l'idéal minceur largement répandu, la corpulence a fortement augmenté en France depuis les années 1990. Mais ce processus n'a pas touché également tous les groupes sociaux. Il existe de forts écarts dès l'enfance : à l'âge de 6 ans, 14 % des enfants ayant un père ouvrier sont en surcharge pondérale (4 % pour l'obésité) contre 9 % (1 % pour l'obésité) avec un père cadre. De même, 16 % des enfants de 6 ans scolarisés dans une école publique en ZEP sont en surpoids, contre 12 % dans une école publique hors ZEP et 9 % dans le privé. Ces écarts se creusent encore ensuite.

Plus un individu est diplômé, plus en moyenne il est mince et par conséquent moins il a de risques d'être obèse. En 2008, 17 % des individus sans diplôme ou ayant au plus un brevet des collèges sont obèses en France, contre seulement 6 % des diplômés du supérieur. Ces disparités selon les milieux sociaux se doublent d'un effet de genre : les inégalités sont plus fortes pour les femmes. Ainsi, alors que pour les hommes une forte corpulence peut aussi aller de pair avec un statut social ou un revenu élevé, on constate que les femmes les moins bien payées ou vivant dans les milieux les plus défavorisés sont presque systématiquement les plus corpulentes.

Pression sociale et corpulence

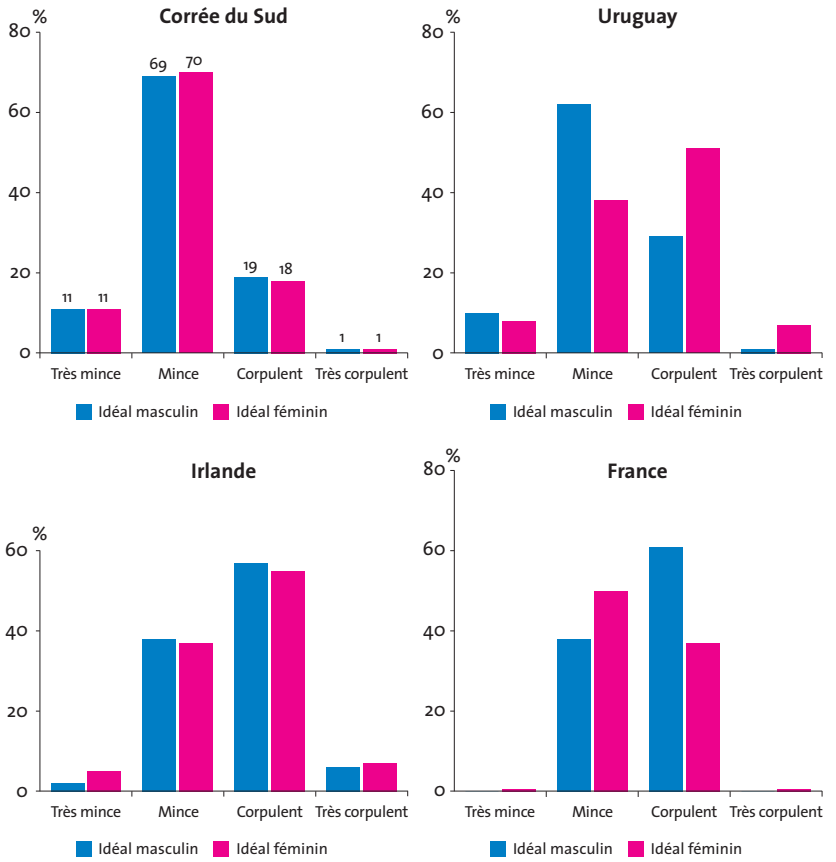
La perception de la corpulence varie fortement entre les hommes et les femmes. La corpulence renvoie plutôt à la beauté et donc à la minceur chez les femmes ; à l'inverse, pour les hommes, la corpulence est généralement reliée à l'idée de force pour laquelle un certain surpoids est accepté. Les discriminations relatives au poids chez les hommes ont également trait au sous-poids, alors que chez les femmes elles se concentrent sur le surpoids et l'obésité. Les discriminations liées à la corpulence s'avèrent donc inversées entre hommes et femmes (exception faite des hommes souffrant d'une forte obésité), avec une pression accrue chez les femmes.

Les ressources économiques et culturelles influencent les représentations et les pratiques corporelles, mais le corps et ses formes jouent également sur le niveau de revenu ou le quotidien des hommes et des femmes. De nombreuses études font en effet apparaître la manière dont l'apparence physique influe sur la vie des individus et par exemple leur carrière professionnelle. La minceur est aujourd'hui pour les femmes en France une sorte de diplôme supplémentaire que le marché du travail reconnaît financièrement. À l'inverse, les discriminations dont sont victimes les obèses sont observées dans toutes les dimensions de la vie sociale, certaines populations cumulant ainsi des handicaps liés à leur santé, des handicaps sociaux, sur le marché du travail par exemple, et même des handicaps psychologiques liés à une mésestime de soi.

Ce qui est jugé comme le corps désirable varie toutefois fortement en fonction de l'époque, de la culture et des milieux sociaux. Il n'y a pas si longtemps, en France au XIXe siècle, c'est une corpulence élevée qui était généralement préférée, notamment par opposition à la minceur des plus pauvres. Le corps et ses formes représentent depuis longtemps un enjeu de distinction sociale, dans la mesure où notamment ils donnent à voir aux autres le statut que nous occupons dans la société.

Variabilité de la corpulence idéale selon les pays

La valorisation de la minceur est également plus ou moins forte selon les pays, et peut s'imposer davantage à l'un ou l'autre sexe (***fig. 1***). On peut distinguer quatre groupes de pays : ceux majoritairement européens tels la France, où la pression de la minceur est plus forte aussi bien sur les femmes que sur les hommes. Des pays comme l'Uruguay où la minceur est davantage un idéal pour les hommes, une corpulence plus élevée étant préférée pour les femmes. Des pays où la minceur est peu valorisée pour les deux sexes comme l'Irlande. Enfin, la Corée du Sud, où la pression à la minceur est très forte sur les hommes comme sur les femmes.



Lecture : En Corée du Sud, l'idéal masculin correspond à une silhouette très mince pour 11 % des personnes interrogées, celle mince pour 69 %, celle corpulente pour 19 % et celle très corpulente pour 1 %.
Source : Robineau D, de Saint Pol T. Les normes de minceur : une comparaison internationale. *Population et sociétés*, INED, n°504, 2013.

Fig. 1 : Idéaux masculin et féminin en Corée du Sud, Uruguay, Irlande et France.

Conclusions

L'écart entre corps désirable et corps réel est important dans nombre de pays. L'insatisfaction qui en résulte peut avoir des conséquences notables en termes de comportements, pouvant conduire à des régimes amaigrissants ou même à des dérèglements alimentaires. La France, pays à l'idéal féminin relativement mince et à la faible corpulence moyenne est ainsi un pays où la volonté de perdre du poids est très élevée chez les femmes : 6 Françaises sur 10 déclarent vouloir perdre du poids.

Derrière la corpulence, associée à la santé, se trouve ainsi le plus souvent une question d'apparence, aussi bien dans le regard porté sur autrui que sur soi-même. Le rapport au corps dans nos sociétés contemporaines se caractérise aujourd'hui par la responsabilité, c'est-à-dire l'idée que "chacun a le corps qu'il mérite", en particulier pour la corpulence, et cela dès le plus jeune âge. Le risque est alors grand de passer de cette responsabilisation du corps à une culpabilisation, en particulier pour les plus corpulents, ce qui a notamment des conséquences négatives aussi bien sur la perception de soi que sur la prise en charge des malades.

Pour en savoir plus

- de Saint Pol T. Le corps désirable. Hommes et femmes face à leur poids. *Presses universitaires de France*, 2 010.
- Robineau D, de Saint Pol T. Les normes de minceur : une comparaison internationale. *Population et sociétés*, INED, n° 504, 2013.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Brève histoire de la nutrition thérapeutique

→ O. GOULET
Service de Gastroentérologie-Hépatologie-Nutrition pédiatriques, Centre de Référence des Maladies rares digestives, Hôpital Necker-Enfants malades-Université Paris Descartes, PARIS.

Deux techniques de nutrition thérapeutique, la nutrition entérale (NE) sur sonde et la nutrition parentérale (NP), sont à la disposition des cliniciens pour faire face à des situations digestives et nutritionnelles, limitant une utilisation "normale" de l'axe digestif pour assurer les besoins nutritionnels de maintenance et de croissance chez l'enfant.

La NE est la plus ancienne et la plus physiologique

Elle a progressé grâce aux techniques d'administration (sondes et gastrostomie) et surtout au développement des mélanges nutritifs dont la gamme, très étendue, permet de faire face à la plupart des situations de malabsorption et/ou selon l'âge de l'enfant. Les mélanges sont polymériques, parfois enrichis en fibres ou en triglycérides à chaîne moyenne (TCM), semi-élémentaires (hydrolysat poussé de protéines enrichis en TCM), ou élémentaires (mélanges d'acides aminés). Les modalités d'administration – continue, cyclique, ou en bolus – sont également adaptées aux situations cliniques. La NE est très couramment et largement poursuivie à domicile. Durant la dernière décennie, l'essor des prestataires privés assurant ce service permet à de très nombreux enfants de bénéficier de ce type de prise en charge à long terme.

La NP est réservée aux situations dans lesquelles l'axe digestif n'est pas ou plus utilisable

La NP est apparue dans les années 40. À cette époque, très peu de scientifiques considéraient que la NP puisse devenir une réalité clinique. L'idée de ne plus s'alimenter par voie digestive, mais uniquement par voie veineuse, était davantage vécue comme une idée à la Jules Vernes que comme un projet médical sérieux…

De surcroît, l'idée d'être "privé" de la dimension hédonique de l'alimentation paraissait, à certains, insupportable. Ils envisageaient donc moins encore que la NP puisse s'imposer, avec d'autres thérapeutiques, comme les antibiotiques, la circulation extracorporelle ou les chimiothérapies antitumorales comme l'une des plus importantes avancées médicales de la deuxième partie du XX^{e} siècle. La NP consiste à apporter tout ou partie des besoins nutritionnels par voie veineuse, le plus souvent central, court-circuitant ainsi les étapes de la digestion/absorption intestinale ainsi que celle du drainage des nutriments par voie portale vers le foie.

En 1968, aux États-Unis, Dudrick et Wilmore – tous deux chirurgiens – l'ont introduit chez des nouveau-nés atteints de malformations digestives rendant leur intestin momentanément voire durablement inutilisable. Elle a été introduite en Europe à la fin des années 70 et c'est le Pr Claude Ricour qui, le premier, l'a utilisé en France chez des nourrissons atteints d'entéropathies persistantes conduisant à des situations de grandes malnutritions. Il en a développé, avec le savoir-faire des pharmaciens et des chirurgiens, la qualité nutritionnelle et surtout la sécurité dans son administration dont le risque infectieux est particulièrement élevé (infectieux sur cathéter veineux central). C'est ainsi qu'au début des années 80, les premiers enfants atteints de maladies digestives responsables d'une "insuffisance intestinale" ont pu poursuivre leur NP à domicile (NPAD). À ce jour, notre équipe a pris en charge en NPAD plus de 700 enfants avec une file active actuelle de plus de 110 patients au quotidien. Dans le même temps, la NP s'est intégrée à la prise en charge de nombreux enfants dans des cadres variés et en situations "aiguës" : néonatalogie, réanimation, oncologie, chirurgie.

Les macronutriments administrés posent des problèmes très différents

Le glucose est le seul glucide pouvant être administré par voie veineuse. Les protides ont été initialement apportés

sous forme d'hydrolysats, très mal tolérés (réactions allergiques majeures et non surprenantes) et remplacés rapidement par des mélanges complets d'acides aminés en solution. Ceux-ci ont fait l'objet d'études cliniques, surtout dans les années 70-80, afin de développer des mélanges adaptés à l'enfant et en particulier aux nouveau-nés et prématurés. Ces mélanges sont enrichis en acides aminés branchés, en tyrosine, cystéine et taurine.

Les lipides ont fait l'objet d'intenses recherches

Elles ont notamment été menées par Arvid Wretlind du Karolinska Institute de Stockholm. Ses premiers travaux ont concerné l'apport azoté mais, très rapidement, il s'est consacré à la très difficile question de l'apport énergétique sous forme lipidique. Il fallait mettre au point ce fameux "chylomicron artificiel" qui permettrait sa circulation dans le sang et sa métabolisation par les systèmes physiologiques, au premier rang desquels la lipoprotéine lipase endothéliale. Il fallait donc réussir la performance de rendre les graisses solubles dans l'eau en réalisant une émulsion dont la tolérance et l'efficacité seraient bien établies. C'est ainsi qu'il a élaboré et testé, *in vitro* puis *in vivo* chez le chien, un certain nombre d'émulsions préparées à partir de phospholipides, essentiellement d'œuf et d'huiles végétales. Après avoir mis au point l'émulsion, il a réussi à perfuser des animaux, pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

De nombreuses émulsions ont été mises au point à partir de différentes huiles et agents émulsifiants. Les résultats prometteurs chez l'animal ont permis dans les années 60 les premières administrations à des patients. Les différentes huiles utilisées à l'époque étaient l'huile d'olive, de coton, de carthame, de soja. La tolérance clinique était variable, entraînant avec certaines émulsions (olive, coton) des poussées d'hyperthermie, des troubles hémorragiques, une cholestase, des manifestations pulmonaires, ressemblant de près ou de loin à des manifestations d'embolie graisseuse et/ou de surcharge du système réticulo-endothélial. C'est dans ce contexte que l'émulsion réalisée à partir d'huile de soja et de lécithines de jaune d'œuf s'est révélée être la plus proche d'un chylomicron naturel, la plus stable et la mieux tolérée, donnant ainsi naissance à Intralipide. Cette émulsion a constitué, durant plusieurs décennies, l'émulsion de "référence". Elle a permis de progresser sur le métabolisme énergétique au cours de beaucoup de situations cliniques nécessitant une NP.

Les années 90 connurent l'introduction des triglycérides à chaîne moyenne, ou la réintroduction de l'huile d'olive, permettant d'élaborer des émulsions plus efficaces au plan de leur utilisation énergétique et plus adaptées en termes d'apports en acides gras essentiels. Au début du XXI^{e} siècle, fut introduite l'huile de poisson en raison de sa teneur élevée en acides gras polyinsaturés de la famille oméga-3 dont les propriétés dans l'élaboration des membranes cellulaires et le développement cérébral sont reconnues.

Premiers temps de la NP : de nombreuses complications

Carences en micronutriments, thromboses vasculaires, infections liées au cathéter, hépatopathie, ostéopathie…, celles-ci ont discrédité cette technique nutritionnelle et ont privilégié la nutrition entérale.

Aujourd'hui, ces complications sont le plus souvent prévenues ou maîtrisées par les équipes expertes dans ce domaine. Les récentes avancées concernent la qualité des cathéters veineux, la prévention des infections sur cathéter par l'utilisation de verrous de taurolidine, la connaissance de l'histoire naturelle de la cholestase observée au cours de la NP et la dernière génération d'émulsions lipidiques riches en oméga-3.

Finalement, la prise en charge de l'insuffisance intestinale chronique, très incertaine aux débuts de la NP, a justifié le développement de la transplantation intestinale (TIx) pour faire face aux limites pressenties de la NP. Avec plus de 30 ans de recul, il s'avère que la NP permet des survies largement supérieures à celles de la TIx. Celle-ci se limite donc aujourd'hui à des situations d'insuffisance intestinale irréversible exposant le pronostic vital (désordres hydroélectrolytiques liés à des pertes majeures, hépatopathie terminale, infections récurrentes et/ou thromboses extensives, etc.). La NP en situation aiguë et de courte durée constitue un élément majeur de l'arsenal thérapeutique sans toutefois justifier qu'elle soit banalisée au risque de complications graves, notamment infectieuses, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Pour en savoir plus

1. Goulet O *et al.* Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology*, 2006;130:S16-S28.
2. Ganousse-Mazeron S *et al.* Assessment and outcome of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *Clin Nutr*, 2014 Apr 30.
3. Goulet O. Transplantation intestinale: indications et stratégie. *Bull Acad Natl Med*, 2012;196:375-380; discussion 380-1.
4. Goulet O *et al.* A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*, 2010;34:485-495.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Génétique de l'obésité : avancées récentes et perspectives

→ B. DUBERN
Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

L'obésité définie par un excès de masse grasse est déterminée par l'interaction de facteurs de prédisposition génétique et de facteurs environnementaux avec une large hétérogénéité phénotypique. Depuis 20 ans, de nombreuses études d'épidémiologie et d'intervention menées dans différentes populations (études de cohortes, de jumeaux, de familles nucléaires) ont mis en évidence le rôle d'une susceptibilité génétique dans la réponse aux changements environnementaux (études de suralimentation par exemple). Il existe donc des différences individuelles génétiques dans la progression pondérale et le risque de survenue de comorbidités [1].

Obésités monogéniques

Au début des années 2000, l'approche moléculaire du type gène candidat a été puissante, permettant d'identifier les gènes impliqués dans les formes les plus extrêmes (ou obésités monogéniques) et révélant le rôle clé de la voie leptine-mélanocortine dans le contrôle de la prise alimentaire [2]. Depuis, l'implication de nouveaux gènes a été décrite dans des modèles d'obésités extrêmes et précoces associées à des anomalies du développement (obésités syndromiques), confirmant bien que l'obésité est avant tout une maladie touchant les centres cérébraux impliqués dans le contrôle de la faim. Si ces gènes n'expliquent qu'une infime partie des obésités, ces données ont contribué à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'obésité massive [3].

Un nouvel outil de biologie moléculaire appelé le séquençage des exons ("exome"), ou séquençage ciblé du sous-ensemble du génome qui code pour les protéines, a montré sa puissance pour identifier des mutations responsables de pathologies rares, chez un petit nombre d'individus atteints, non apparentés comme pour le gène *TSPAN12* (*tetraspanin 12*) chez 23 sujets présentant une vitréorétinopathie exsudative [4] ou pour le gène *PRRT2* (*proline-rich transmembrane protein 2*) chez huit familles chinoises présentant une dyskinésie kinésigénique paroxystique [5]. Ainsi, de nombreux projets de séquençage d'exomes sont actuellement en cours dans l'obésité infantile avec un phénotype extrême.

Obésités polygéniques

Dans les formes plus communes d'obésité (polygéniques), la plupart des études ont analysé les associations génotypes/phénotypes, et un grand nombre de gènes candidats ont été proposés. Malheureusement, aucun gène majeur n'a été mis en évidence en dehors de quelques gènes comme par exemple celui du récepteur de type 4 aux mélanocortines déjà impliqué dans les formes monogéniques d'obésité [3] (***fig. 1***). Parallèlement à cette approche gène candidat, le développement des outils de criblage génétique de plus en plus rapides a permis d'avancer dans la connaissance des bases moléculaires de l'obésité. Les nouvelles approches d'études du génome (*genome-wide scan* [GWAS]) ont notamment été appliquées dans l'étude de cette maladie complexe. Des études récentes, menées dans de très larges populations grâce à ces puissants outils, ont révélé l'implication de nouvelles régions génomiques dans l'obésité. Ainsi, le gène FTO dont la fonction reste inconnue à ce jour, a été mis en évidence grâce à ce type d'approche, et est probablement un gène majeur dans le développement de l'obésité précoce [3].

Obésités d'origine génétique plus complexe

Les avancées technologiques ont aussi conduit à découvrir que des variations dans le génome appelées *copy number variation* (CNV) sont impliquées dans l'obésité humaine. Les CNV sont des polymorphismes génétiques correspondant à des délétions ou des duplications répétées dont le nombre varie d'un individu à l'autre [6]. Ainsi, une délétion rare dans la région p11.2 du chromosome 16 a été décrite chez

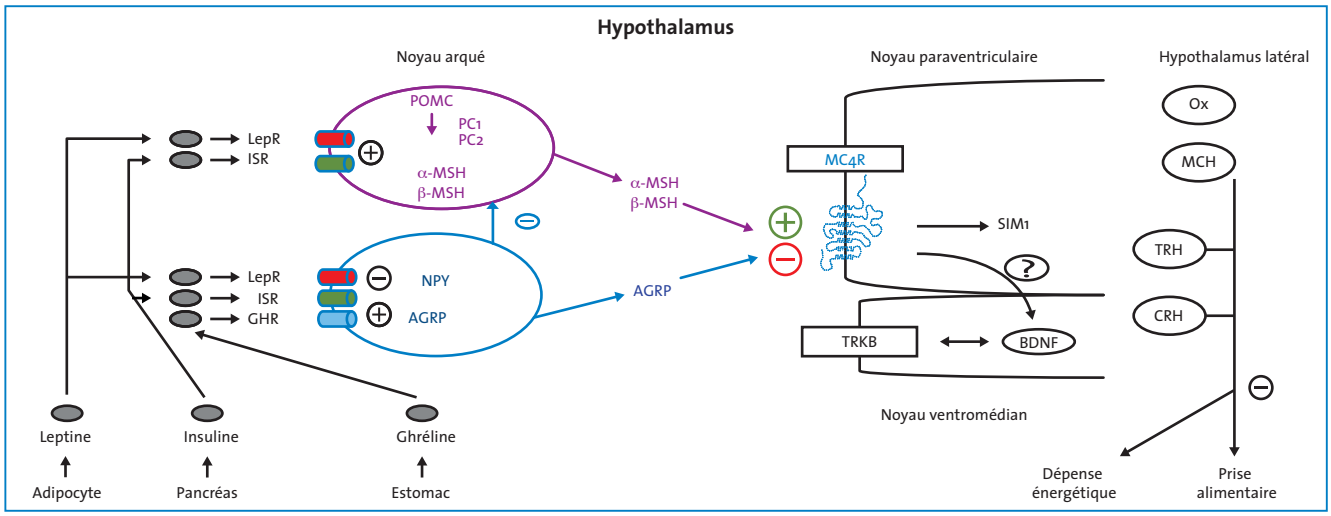


Fig. 1 : La voie leptine/mélanocortines : Deux populations neuronales transmettent le signal de plusieurs molécules provenant de la périphérie (la leptine, l'insuline, la ghréline). Les neurones à POMC du noyau arqué sont activés par la leptine et l'insuline et produisent la α-MSH qui active alors le récepteur MC4R dans le noyau paraventriculaire induisant un signal de satiété. Les rôles de SIM1, BDNF et TKRB situés en aval de MC4R sont actuellement explorées. Un groupe séparé de neurones expriment NPY et AGRP qui agissent comme de puissants inhibiteurs de la signalisation de MC4R. Plusieurs mutations de ces gènes impliqués dans la voie leptine/mélanocortines sont responsables d'obésité sévère précoce. AGRP : *agouti-related protein* ; BDNF : *brain-derived neurotrophic factor* ; CRH : *corticotropin-releasing hormone* ; GHR : *ghrelin receptor* ; ISR : *insulin receptor* ; LepR : *leptin receptor* ; MC4R : *melanocortin-4 receptor* ; MCH : *melanin-concentrating hormone* ; α-MSH : *α-melanocyte-stimulating hormone* ; β-MSH : *β-melanocyte-stimulating hormone* ; NPY : *neuropeptide Y* ; Ox : *orexins* ; PC1 and 2 : *proconvertase 1 and 2* ; POMC : *proopiomelanocortin* ; SIM1 : *single-minded 1* ; TRH : *thyrotropin-releasing hormone* ; TRKB : *tyrosine kinase receptor*.

environ 0,5 % des obésités sévères [7-9]. Cette délétion 16p11.2 comprend environ 30 gènes, y compris celui de la protéine SH2B1 qui est connue pour être impliquée dans la voie de la leptine [10]. En outre, le lien entre SH2B1 et obésité commune a aussi été décrit grâce aux GWAS. Enfin, 17 loci CNV ont été identifiés uniquement chez des sujets obèses, alors qu'ils n'étaient pas détectés chez des sujets maigres ou de poids normal. Ces résultats suggèrent leur implication dans l'obésité, d'autant plus que des gènes connus comme candidats sont impliqués dans les CNV (NAP1L5, UCP1 et IL15) [11].

Conclusion

L'intégration future de multiples informations de nature différente (environnement, phénotype, génotype, expressions génique et protéique) contribuera probablement à améliorer notre compréhension de la physiopathologie de cette maladie complexe. De plus, elle permettra probablement à proposer des prises en charge thérapeutiques ciblées et personnalisées comme cela est actuellement en cours de développement avec les agonistes de MC4R, capables de restituer une activité normale au récepteur muté et de permettre la transmission du signal mélanocortine.

Bibliographie

1. Farooqi IS. Genetic aspects of severe childhood obesity. *Pediatr Endocrinol Rev,* 2006;3: 528-536.
2. Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie*, 2012;94:2111-2115.
3. Dubern B, Tounian P. genetics of obesity. *In:* Braunschweig C and Fantuzzi G et coll., eds. Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease – Second edition, Springer, NY, 2014:169-186.
4. Nikopoulos K, Gilissen C, Hoischen A *et al.* Next-generation sequencing of a 40 Mb linkage interval reveals TSPAN12 mutations in patients with familial exsudative vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet,* 2010;86:240-247.
5. Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ *et al.* Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet,* 2011;43:1252-1256.
6. Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet,* 2006;7:85-97.
7. Bachmann-Gagescu R, Mefford HC, Cowan C *et al.* Recurrent 200-kb deletions of 16p11.2 that include the SH2B1 gene are associated with developmental delay and obesity. *Genet Med,* 2010;12:641-647.
8. Wang K, Li WD, Glessner JT *et al.* Large copy-number variations are enriched in cases with moderate to extreme obesity. *Diabetes,* 2010;59:2690-2694.
9. Jarick I, Vogel CI, Scherag S *et al.* Novel common copy number variation for early onset extreme obesity on chromosome 11q11 identified by a genome-wide analysis. *Hum Mol Genet,* 2011;20:840-852.
10. Ren D, Li M, Duan C *et al.* Identification of SH2-B as a key regulator of leptin sensitivity, energy balance, and body weight in mice. *Cell Metab,* 2005;2:95-104.
11. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF *et al.* Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet,* 2009;41:18-24.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Microbiote : un deuxième cerveau ?

→ **F. JOLY**
Service de Gastroentérologie, MICI et Assistance nutritive, Pôle des Maladies de l'Appareil digestif, Hôpital Beaujon, CLICHY.
INSERM, UMRS 1149 – Fonctions gastro-intestinales, métaboliques et physiopathologiques nutritionnelles.
Centre de Rechercher sur l'Inflammation Paris Montmartre. PARIS.

La complexité du microbiote humain

Le microbiote humain intestinal décrit l'écosystème complexe de plus de 10^{14} micro-organismes (principalement des bactéries) présent dans notre tube digestif et comprenant plusieurs milliers d'espèces différentes.

Sa composition est variable le long du tractus digestif, la charge bactérienne augmentant à mesure que l'on se rapproche du côlon [1]. Avec le développement de nouvelles techniques métagénomiques, transcriptomiques et métabolomiques, des progrès spectaculaires ont été réalisés dans la compréhension de cet organe composé principalement de cellules procaryotes. Trois grands groupes phylogénétiques ou phyla (*Firmicutes, Bacteroidetes* et *Actinobacteria*) et six genres bactériens (*Bacteroides, Eubacterium, Clostridium, Enteroccocus, Bifidobacterium* et *Lactobacillus*) rassemblent 90 % des espèces bactériennes chez tous les individus. Les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* sont les groupes les plus abondants, et représentent près de 70 % de la totalité du microbiote humain.

Le microbiote est essentiel dans la défense contre les pathogènes, l'éducation du système immunitaire, l'immunomodulation, la récupération énergétique, le renouvellement de l'épithélium et le maintien de l'homéostasie métabolique [2]. Même si la composition du microbiote est assez spécifique d'un individu [1], les fonctions métaboliques portées par ce microbiote sont conservées parmi les hommes sains. Ainsi, le microbiote intestinal est un réservoir de fonctions bactériennes communes à une grande majorité d'entre nous.

Rôle du microbiote dans les maladies intestinales et non intestinales

Nous savons que certaines maladies intestinales peuvent être liées à un déséquilibre de ce microbiote, ou dysbiose. Après résection très étendue du grêle, le processus d'adaptation du microbiote se fait en quelques semaines. L'étude du microbiote comparant des patients avec syndrome de grêle court, ayant tout ou partie du côlon en continuité du grêle SGC à des sujets sains, montre une dysbiose unique de la biodiversité. Les lactobacilles représentent plus de 90 % des bactéries totales chez les patients atteints de SGC, tandis qu'ils ne représentent que moins de 1 % chez les contrôles [3, 4]. L'abondance de lactobacilles peut être responsable de la production de D-lactates potentiellement toxiques chez l'homme. Cela souligne l'importance de considérer la composition du microbiote dans sa globalité.

Ainsi, il est rapporté, aussi bien chez les enfants que chez les adultes avec SGC, des épisodes d'encéphalopathie D-lactique dont la physiopathologie encore non parfaitement connue est étroitement liée à l'adaptation du microbiote. Une meilleure connaissance des modifications de cet écosystème et des interactions entre la flore et l'épithélium permettront probablement de proposer des thérapeutiques ciblées pour tenter d'améliorer l'absorption intestinale des patients avec SGC et diminuer les épisodes d'encéphalopathie D lactique. Mais la révolution en termes de connaissances scientifiques est d'avoir mis en évidence que dans des maladies non primitivement "intestinales", une dysbiose pourrait être impliquée.

Ainsi, plusieurs études ont mis en cause le microbiote intestinal dans la pathogenèse de pathologies métaboliques et neurologiques. Un changement dans l'équilibre entre les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* a été rapporté dans les modèles animaux d'obésité. Ces modifications pourraient contribuer

au développement de maladies métaboliques, en augmentant la perméabilité intestinale, favorisant un état inflammatoire chronique qui contribuerait au développement aux maladies métaboliques et cardiovasculaires [5-7]. Comment corriger cette dysbiose ? Le transfert de flore ou transplantation fécale (TF) pourrait être une option thérapeutique. La TF désigne l'infusion d'une suspension fécale d'un sujet sain vers le tube digestif d'un autre individu et a pour objectif de restaurer une écologie microbienne adaptée au cours de maladies où le microbiote a été déséquilibré [8, 9]. Très récemment, Vrieze *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle évaluant l'efficacité de la TF chez 18 hommes atteints du syndrome métabolique avec une amélioration des paramètres métaboliques chez les patients recevant des matières fécales provenant de donneurs masculins non obèses [10].

Microbiote et système nerveux central

Le microbiote intestinal pourrait donc jouer un rôle dans l'homéostasie métabolique globale mais aussi dans la physiopathologie des troubles du comportement alimentaire. Des anomalies du microbiote ont été mises en évidence chez des patientes atteintes d'anorexie mentale. Deux patientes auraient été traitées par TF répétées pour anorexie mentale associée à des TFI sévères, et toutes deux auraient repris du poids, l'une d'elle de façon spectaculaire [11]. Des affections neurologiques comme la maladie de Parkinson pourraient être associées à des anomalies du microbiote intestinal. Des cas d'amélioration des symptômes neurologiques ont été rapportés chez des patients atteints de maladie de Parkinson après normalisation de leurs troubles du transit par des antibiotiques tel que la vancomycine [12, 13].

En étudiant les anomalies digestives décrites fréquemment chez les enfants autistes, plusieurs équipes ont mis en évidence des anomalies du microbiote chez ces enfants. En comparant le microbiote fécal des enfants atteints d'autisme à celle de témoins sains, un nombre d'espèces de *Clostridium* significativement plus élevé a été mis en évidence dans le groupe autiste, ainsi que la présence de bactéries spécifiques chez les enfants autistes tel que *Desulfovibrio* [14]. Un essai thérapeutique a évalué l'effet de la vancomycine, active à la fois sur *Clostridium* et *Desulfovibrio*, administrée pendant 12 semaines, sur les symptômes extradigestifs de l'autisme. Il a été mis en évidence une amélioration clinique rapide et significative des symptômes extradigestifs mais aussi une amélioration des troubles du comportement. L'efficacité a cependant été perdue après arrêt de la vancomycine [15].

Conclusion

Ces connaissances mettant sur le devant de la scène le microbiote nous obligent à reconsidérer le rôle de l'intestin dans de nombreuses situations physiopathologiques. Si moduler le microbiote par des mesures "extrêmes" comme la transplantation fécale semble très prometteur, nous devons rester prudents et ne pas jouer aux apprentis sorciers. Des études rigoureuses sont nécessaires pour définir le cadre et les modalités de ces traitements.

Bibliographie

1. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN *et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005;10;308:1635-1638.
2. Qin J, Ruiqiang L, Raes J *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010;464:59-65.
3. Mayeur C, Gratadoux JJ, Bridonneau C *et al.* Faecal d/l lactate ratio is a metabolic signature of microbiota imbalance in patients with short bowel syndrome. *PLoS ONE*, 2013;8.
4. Joly F , Mayeur C, Bruneau A, Noordine ML *et al.* Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome. *Biochimie*, 2010 Jul;92:753-761.
5. Gummesson A, Carlsson LM, Storlien LH, *et al.* Intestinal permeability is associated with visceral adiposity in healthy women. *Obesity* (Silver Spring), 2011;19:2280-2282.
6. Cani PD, Osto M, Geurts L *et al.* Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*, 2012;3:279-88.
7. *Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006;444:1027-1031.
8. *Borody TJ, Campbell J.* Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012;41:781-803.
9. *Smits LP, Bouter KE, de Vos WMet al.* Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology*, 2013; 145:946-953
10. Vrieze A, Holleman F, Serlie MJ *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 2013;144:250.
11. Armougom F, Henry M, Vialettes B *et al.* Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and methanogens in anorexic patients. *PLoS ONE*, 2009;4:e7125.
12. Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol*, 2004;251:18-23.
13. Borody TJ, Torres M, Campbell J *et al.* Treatment of severe constipation improves Parkinson's Disease (PD) symptoms. *Am J Gastroenterol*, 2009;S999.
14. Finegold S, Molitoris D, Song Y *et al.* Gastrointestinal microflora studies in lateonset autism. *Clin Infect Dis*, 2002;35:S6-S16.
15. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER *et al.* Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol*, 2000;15:429-435.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Les protéines en excès sont-elles réellement susceptibles d'altérer la fonction rénale ?

→ **T. ULINSKI**
Hôpital Trousseau, Service de Néphrologie pédiatrique, PARIS.

En néphrologie pédiatrique, de multiples circonstances nécessitent une limitation des apports protéiques. Schématiquement, trois situations peuvent être distinguées :
– l'insuffisance rénale chronique, l'objectif étant alors d'éviter l'augmentation de l'urée, d'autres toxines et l'acidose ;
– la réduction néphronique (avec fonction rénale normale) avec l'objectif d'éviter l'hyperfiltration et les mécanismes d'hémoconcentration. En cas de réduction néphronique, les glomérules restants travaillent davantage, entraînant une hyperfiltration par simple adaptation physiologique. Cependant, la prolongation exagérée de cette hyperfiltration peut entraîner des lésions glomérulaires, une protéinurie, puis potentiellement une fibrose interstitielle avec majoration de la perte néphronique. Ce cercle vicieux peut conduire à terme à une altération progressive de la fonction rénale avec insuffisance rénale chronique ;
– la réduction des capacités de concentration urinaire (situation similaire à celle du diabète insipide), le catabolisme des protéines en excès (et donc un apport plus important de solutés) est alors susceptible de majorer les pertes d'eau.

En pratique, en cas de réduction néphronique chez l'enfant, on utilise les antagonistes du système rénine-angiotensine (ARA-2) pour diminuer l'hyperpression glomérulaire et l'hyperfiltration glomérulaire, et on limite les apports protéiques à environ 100 % des besoins.

Toutefois, en dehors de ces situations clairement identifiées comme pathologiques, quelles sont les conséquences d'un apport protéique augmenté chez un enfant sans pathologie rénale ? Trois effets délétères potentiels sont envisageables.

L'hyperfiltration glomérulaire

Un premier risque pourrait être celui de l'hyperfiltration glomérulaire. De façon aiguë, lorsque l'apport protéique est augmenté, le métabolisme des acides aminés et la filtration glomérulaire augmentent en conséquence de manière tout à fait physiologique (réserve fonctionnelle physiologique). Il s'agit donc d'une réponse normale, sans aucun danger immédiat pour la fonction rénale. Mais si cette augmentation de la filtration glomérulaire se prolonge en raison d'apports protéiques élevés de manière continue, peut-elle à long terme altérer la fonction rénale de rein initialement "sains" ?

Une étude menée chez 1 624 femmes (cohorte *Nurses' Health Study*), âgées de 42 à 68 ans et suivies pendant 11 ans, est très rassurante. Dans le groupe de femmes ayant une insuffisance rénale modérée (GFR = 55-80 mL/min), la fonction glomérulaire s'altérait plus rapidement chez les 20 % de femmes dont la consommation protéique était augmentée. En revanche, dans le groupe de femmes ayant une fonction rénale normale (GFR > 80 mL/min), la consommation protéique n'était pas corrélée à l'évolution de la filtration glomérulaire [2].

Une autre étude arrive à la même conclusion [3]. Alors qu'une restriction protéique peut être appropriée lorsqu'il existe une pathologie rénale, il n'existe aucune preuve de l'effet délétère d'un apport élevé en protéines sur la fonction rénale de sujets ayant un rein "normal". Mais qu'est-ce qu'un rein "normal" ?

Chaque rein contient en moyenne 1 million de néphrons, mais il existe une grande disparité interindividuelle. Il a été retrouvé de 400 000 à 1,3 millions de néphrons dans des séries autopsiques. Le nombre de néphrons est en partie déterminé génétiquement et corrélé au poids de naissance et à la taille des parents. Le débit de filtration glomérulaire est un bon marqueur quantitatif de la fonction rénale dans la mesure où il est corrélé au nombre de néphrons fonctionnels.

Étant donnée cette grande variabilité interindividuelle, comment peut-on

Néphrons fonctionnels	100 %	50 %	25 %	12 %	5 %	0
DFG (mL/min/1,73 m²)	120-100	90-80	60-50	30-25	15-10	0

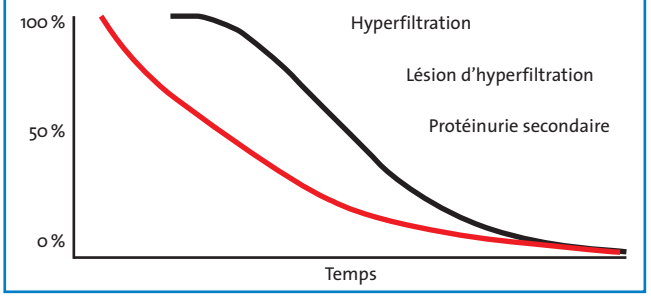


Fig. 1 : Progression schématique de l'IRC.

Âge (sexe)	DFG moyen ± ET (mL/min/1,73 m²)
1re semaine (♀ et ♂)	41 ± 15
2-8 semaine (♀ et ♂)	66 ± 25
2 mois-2 ans (♀ et ♂)	96 ± 22
2-12ans (♀ et ♂)	133 ± 27
13-21 ans (♀)	140 ± 30
(♂)	126 ± 22

M1 - 12 Croissance des néphrons

< M18 capacité de concentration urinaire réduite

Risque de déshydration

Fig. 2 : Débit de filtration glomérulaire (DFG) normal chez l'enfant et l'adolescent (d'après [5]).

déterminer les sous-groupes à risques ? Cela est *a priori* impossible dans la mesure où on ne peut pas compter les néphrons.

En fait, on ne peut donc pas parler de rein "normal" ou de rein "anormal" car il existe très probablement une "zone intermédiaire" difficile à définir. La susceptibilité à un "stress rénal" pourrait ainsi être différente entre les individus, y compris ceux ayant une créatininémie dans les limites de la normale, dans la mesure où même avec moins de 50 % de néphrons fonctionnels, la créatininémie peut rester parfaitement normale.

Il est, par conséquent, difficile de définir les patients à risques en mesurant uniquement la créatininémie (***fig. 1***). En revanche, il existe des situations où le nombre de glomérules est diminué, sans altérer la fonction rénale, et donc avec une créatininémie normale. Il s'agit des prématurés (< 30 semaines d'aménorrhée) ou des enfants ayant un retard de croissance intra-utérin. Dans la mesure où il existe potentiellement un risque d'hyperfiltration glomérulaire chez ces enfants pouvant conduire à une insuffisance rénale chronique à long terme [4], il semble justifier d'éviter les excès protéiques dans ces situations.

Le risque de déshydratation

L'excrétion urinaire de l'azote induit une majoration des pertes hydriques. Les capacités de concentration urinaire et le débit de filtration glomérulaire étant faible au cours des 6 premiers mois de vie [5] (***fig. 2***), une grande perte hydrique extrarénale (gastroentérite aiguë par exemple) peut majorer le risque de déshydratation.

En néphrologie pédiatrique, un dysfonctionnement tubulaire altérant les capacités de concentration urinaire peut se rencontrer en cas d'hyperfiltration glomérulaire (insuffisance tubulaire relative) ou en cas de dysplasie tubulaire (insuffisance tubulaire primitive). Les urines sont alors très diluées et ces troubles de la concentration urinaire peuvent entraîner une hémoconcentration pathologique.

Dans ces deux situations, il semble prudent d'éviter tout excès protéique pour réduire le risque de déshydratation aiguë sévère.

Le risque d'ischémie parenchymateuse

D'un point de vue purement physiopathologique, dans une situation de déshydratation chronique au cours des premiers mois de la vie, les tubules consomment plus d'énergie pour l'excrétion des solutés.

Une hypoxémie, voire une ischémie du parenchyme rénal, est donc imaginable en cas d'excrétion accrue de déchets azotés provenant d'une consommation excessive de protéines. Cette hypothèse est cependant purement spéculative dans la mesure où il n'existe aucune preuve ni aucune étude sur ce sujet.

Conclusion

Si un excès d'apports protéiques au-delà des besoins recommandés est probablement préjudiciable chez les enfants souffrant d'une pathologie rénale identifiée (comme une insuffisance rénale chronique, une hypodysplasie rénale ou un diabète insipide néphrogénique), le problème est différent chez ceux n'ayant pas de pathologie rénale.

La limitation des apports protéiques pourrait être bénéfique en cas de réduction néphronique avec fonction rénale normale (prématurés, retard de croissance intra-utérin) ou lorsque les capacités de concentration urinaire sont réduites (dans les 6 premiers mois de vie).

En revanche, dans toutes les autres situations, il n'existe à ce jour aucune preuve scientifique de l'effet délétère d'un excès d'apports protéiques sur la fonction rénale à court ou à long terme.

Bibliographie

1. Dewey KG, Beaton G, Fjeld C *et al*. Protein requirements of infants and children. *Eur J Clin Nutr*, 1996;50:S119-S147.
2. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE *et al*. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 2003;138:460-467.
3. Martin WF, Amstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab* (Lond), 2005;2:25.
4. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L *et al*. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children very preterm. *Kidney Int*, 2009;76:445-452.
5. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV *et al*. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification *Pediatrics*, 2003;111:1416-1412.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Troubles fonctionnels intestinaux et intolérances alimentaires : mythe ou réalité ?

→ **J.-P. CHOURAQUI**
Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques, Clinique Universitaire de Pédiatrie, Hôpital Couple-Enfant, CHU de GRENOBLE.

Définition et origine des troubles fonctionnels intestinaux

Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) sont extrêmement fréquents chez l'enfant, comme chez l'adulte, et s'expriment de manière très variable selon l'âge. Ils représentent en pratique courante un problème difficile et déroutant. Les difficultés rencontrées au quotidien concernent à la fois la reconnaissance de l'entité concernée, de son étiologie et la prise en charge pour soulager l'enfant et diminuer l'inquiétude familiale.

Ils se définissent comme des symptômes gastro-intestinaux chroniques ou récurrents regroupés en différentes entités selon l'âge et redéfinis lors de la dernière conférence de Rome III en 2006 (***tableau I***) [1, 2]. Ces entités ont en commun de n'avoir aucune étiologie organique ou métabolique retrouvée et de se manifester chez des enfants par ailleurs en bonne santé apparente et ayant une croissance staturo-pondérale normale.

Les hypothèses envisagées pour expliquer la symptomatologie constatée sont alternativement ou simultanément celles qui font la part belle à une perturbation de la motricité intestinale, une hypersensibilité viscérale, une hyperperméabilité intestinale, un déséquilibre de l'alimentation, une dysbiose notamment post-infectieuse et à des facteurs psychologiques et émotionnels.

Troubles fonctionnels intestinaux et alimentation

Les liens entre alimentation et TFI sont diversement appréciés, amenant trop souvent à limiter voire exclure certains aliments, notamment de manière abusive les produits laitiers et/ou le gluten, avec souvent un effet délétère sur la croissance [3].

Moins de 5 ans	Plus de 5 ans
G1. Régurgitations	H1. Vomissements et aérophagie
G2. Rumination	H2. Douleurs abdominales :
G3. Vomissements cycliques	a. dyspepsie fonctionnelle
G4. Coliques	b. intestin irritable
G5. Diarrhée fonctionnelle (DCNS)	c. migraine abdominale
G6. Dyschésie	d. douleurs abdominales fonctionnelles
G7. Constipation fonctionnelle	H3. Constipation et incontinence

TABLEAU I.

L'ingestion d'aliments peut théoriquement influencer la réponse du système nerveux entérique et des voies ascendantes de trois façons : d'une part, par la stimulation motrice et la distension liée à l'arrivée du bol alimentaire (telles le réflexe gastro-colique) puis à la production éventuelle de gaz par le microbiote ; d'autre part, par la stimulation de récepteurs sensoriels mécaniques ou chimiques sous l'action de produits de dégradation ; enfin, certains composants alimentaires peuvent être à l'origine d'inflammation, de stimulation de cellules immunes ou de modification de récepteurs [4].

>>> Rôle d'une allergie alimentaire

La relation entre allergie alimentaire vraie et TFI est très discutée et relativement peu fréquente [3, 4].

>>> Rôle du gluten

Un certain nombre d'arguments, en pathologie adulte et semble-t-il chez l'enfant, mettent en exergue la possibilité d'une hypersensibilité au gluten, différente de l'entéropathie cœliaque, éliminée sur la négativité de la sérologie et en cas de doute la normalité de la biopsie [5-7], avec une amélioration des symptômes sous régime d'exclusion. Toute la question est de savoir si c'est le gluten qui est en cause ou le blé qui, par ailleurs, contient des FODMAPs [4].

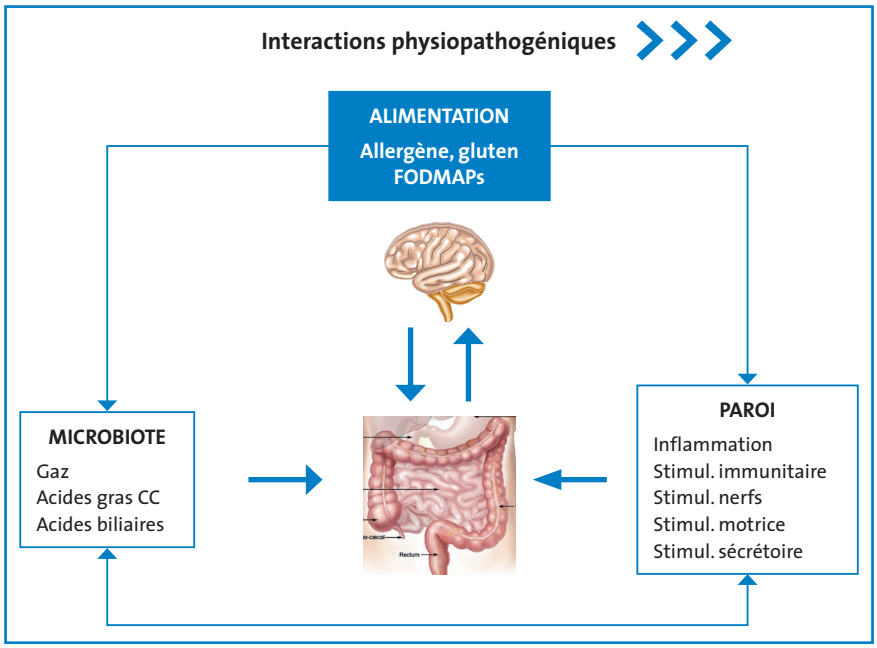


Fig. 1.

>>> Rôle des FODMAPs

Le rôle des FODMAPs (*fermentable oligosaccharides disaccharides monosaccharides and polyols*) est admis [8, 9], du moins chez l'adulte. Il s'agit d'hydrates de carbone à chaîne courte essentiellement présents dans certains légumes (ail, artichaut, betterave, chicorée, chou-fleur, échalote, fenouil, légumineuses, oignon, poireau, etc.), fruits (abricot, cerise, nectarine, pastèque, pêche, poire, pomme, prune, etc.) et céréales (blé, orge, seigle). Ils sont, chez certains sujets, rapidement fermentés entraînant la production de gaz et de dérivés osmotiquement actifs. Un régime pauvre en FODMAPs améliore les symptômes. En revanche, le rôle d'une réelle intolérance au lactose ou au fructose est beaucoup plus discuté [3, 4, 10].

En conclusion

Un certain nombre d'aliments semblent susceptibles d'interférer avec les symptômes de TFI, notamment douleurs abdominales et diarrhée. Différents mécanismes entrent en jeu, en particulier par le biais du microbiote intestinal. Les éventuels régimes d'éviction proposés doivent toujours être contrôlés en cherchant notamment la dose maximale tolérée.

Bibliographie

1. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA *et al.* Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*, 2006;130:1519-1526.
2. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D *et al.* Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*, 2006;130:1527-1537.
3. Chouraqui JP, Olives JP. Diététique des troubles fonctionnels digestifs. *In* : Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique. 2e éd. Progrès en pédiatrie. O. Goulet, M. Vidailhet, D. Turck, éds. Doin 2012:361-380.
4. Gibson PR, Barrett JS, Muir JG. Functional bowel symptoms and diet. *Intern Med J*, 2013;43:1067-1074.
5. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev*, 2014;13:472-476.
6. Fancavilla R, Cristofori F, Castellaneta S *et al.* Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*, 2014;164:463-467.
7. Husby S, Murray JA. Gluten Sensitivity: Celiac Lite versus Celiac Like. *J Pediatr*, 2014;164:436-438.
8. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*, 2013;108:707-717.
9. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE *et al.* Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014;11:256-266.
10. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C *et al.* Fructose and lactose intolerance and malabsorbtion testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013;37:1074-1083.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Doit-on avoir peur des acides gras saturés chez l'enfant ?

→ **Ph. LEGRAND**
Agrocampus-INRA, RENNES.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, les acides gras saturés sont des nutriments importants par leurs fonctions spécifiques et pas seulement comme source d'énergie. Ils sont synthétisés par la cellule à partir des glucides et consommés dans les aliments végétaux et animaux. De plus, ils ne peuvent plus être considérés comme un bloc homogène car ils diffèrent entre eux par leur structure, leur métabolisme, leurs fonctions cellulaires et même leurs effets délétères en cas d'excès.

Les acides gras saturés ne doivent plus faire peur

Chez l'enfant, plus encore que chez l'adulte, leur présence dans l'alimentation ne doit pas être crainte ni stigmatisée. Leur rôle principal est de servir de substrat énergétique afin de satisfaire les importants besoins à cet âge.

Rappelons à ce titre que les acides gras saturés représentent près de 50 % du contenu lipidique du lait de mère. Leur consommation permet également d'épargner les acides gras polyinsaturés ingérés en même temps qui, au lieu d'être oxydés à des fins énergétiques, sont utilisés pour l'élaboration des structures essentielles de l'organisme, notamment la construction neurologique.

Les effets éventuellement délétères attribués aux acides gras saturés sont en fait basés sur des opinions anciennes qui reposent surtout sur des idées préconçues car rien n'a jamais été démontré. Trois très récentes méta-analyses réalisées chez l'adulte [1, 2, 3] indiquent l'absence de lien établi entre la consommation d'acides gras saturés et le risque cardiovasculaire.

Tous les acides gras saturés ne se valent pas

Si, globalement, les acides gras saturés n'ont pas démontré leur lien avec le risque cardiovasculaire chez l'adulte, certains d'entre eux ont, en cas d'excès, un effet athérogène. Il est donc nécessaire d'établir, pour ces derniers, une limite de consommation.

L'acide palmitique est l'acide gras saturé le plus abondant sur la planète, tant dans les aliments d'origine végétale qu'animale. Il cumule de ce fait une consommation exogène importante et une synthèse endogène effectuée à partir de l'excès de glucides ingérés. Il convient donc de distinguer l'acide palmitique mais aussi, plus marginalement, les acides laurique et myristique, des autres acides gras saturés car ils peuvent être athérogènes chez l'adulte, mais seulement en cas d'excès.

Ces données ont justifié une approche nouvelle des recommandations en acides gras saturés, dans les derniers apports nutritionnels conseillés (ANC) sur les lipides élaborés par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) [4]. Il a paru prudent de limiter l'apport pour ces trois acides gras (palmitique, laurique et myristique) à 8 % de l'apport énergétique total [4].

Les autres acides gras saturés, en particulier les chaînes courtes et moyennes ainsi que l'acide stéarique, n'ont pas d'effet délétère connu et aurait même plutôt des effets favorables pour certains d'entre eux. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'est pas possible de fixer pour chacun d'eux des recommandations, et il est donc prudent de maintenir un apport en acides gras saturés totaux inférieur à 12 % de l'apport énergétique total [4].

Qu'en est-il chez l'enfant ?

Toutes les données précédentes ont été établies chez l'adulte. Elles sont également appliquées chez l'enfant en l'absence de données spécifiques, mais il est fort probable que les effets athérogènes décrits avec les acides palmitique, laurique et myristique ne puissent pas être transposés chez l'enfant. Seules des études prospectives à long terme, non encore réalisées, pourraient répondre

à cette interrogation. Rappelons que les acides gras saturés représentent environ 25 % de l'apport énergétique total du lait de mère.

L'huile de palme constitue la base lipidique des laits infantiles dans la mesure où, les graisses animales contenues dans le lait de vache ont été historiquement remplacées par des graisses d'origine végétale. Il faut cependant noter que l'huile de palme a une composition moins favorable en acides gras saturés (presque exclusivement du palmitique) que la matière grasse laitière qui contient tout le panel des acides gras saturés courts, à chaînes moyennes et à longues chaînes. Ce problème mérite d'être pris en compte dans les formulations à venir. Le remplacement de l'huile de palme par d'autres graisses d'origine végétale afin de contourner la peur irraisonnée que suscite cette huile, ne présente cependant pas d'intérêt majeur en termes de composition en acides gras saturés. On peut néanmoins souhaiter que la matière grasse laitière soit réintroduite à la place de l'huile de palme dans les formules infantiles.

Conclusion

Les acides gras saturés ne doivent plus faire peur ni chez l'adulte et encore moins chez l'enfant. Les excès de certains acides gras saturés (palmitique, laurique et myristique) peuvent avoir un effet athérogène chez l'adulte, mais rien ne permet aujourd'hui d'affirmer qu'un tel risque existe aussi chez l'enfant. La restriction intempestive des graisses saturées chez l'enfant n'est donc pas justifiée.

Références

1. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB *et al.* Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 2010;91:535-546.
2. O'Sullivan *et al.*, 2013.
3. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S *et al.* Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2014;160:398-406.
4. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Mars 2010. www.anses.fr

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'étude histologique du tissu adipeux a-t-elle des applications cliniques chez l'obèse ?

→ C. POITOU, L. GENSER, K. CLÉMENT
Service de Nutrition et Institut de Cardiométabolisme et Nutrition, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les connaissances sur la physiologie et la physiopathologie du tissu adipeux (TA) se sont considérablement accrues ces dernières années. De par ses fonctions métaboliques et son rôle endocrine avéré, le TA est apparu comme un organe central de l'homéostasie énergétique et métabolique. Le TA est composé de cellules adipeuses – les adipocytes – séparées par une couche de matrice extracellulaire, de vaisseaux et de cellules immunitaires (telles que les macrophages, lymphocytes, mastocytes et autres) [1].

Altération du tissu adipeux chez l'obèse et conséquences cliniques

Au cours de l'obésité humaine, apparaissent progressivement des altérations pathologiques du tissu adipeux, perturbant fortement sa biologie.

L'augmentation de la masse adipeuse est le résultat d'une augmentation de la taille ou du volume adipocytaire (VA) (hypertrophie) et du nombre d'adipocytes (hyperplasie). À masse grasse égale, il existe néanmoins une variabilité individuelle importante du VA. Or, l'hypertrophie adipocytaire est associée à une inflammation tissulaire et au risque de développement d'un diabète de type 2 et d'anomalies métaboliques [2]. Très récemment, notre équipe a montré, dans deux cohortes de sujets obèses française et allemande, que l'augmentation du VA au-delà d'un certain seuil, spécifique à chaque population, était associée à un risque augmenté de diabète de type 2, et à une moindre résolution de l'insulinorésistance après chirurgie bariatrique [3] (***fig. 1***).

En outre, l'inflammation du TA est maintenant reconnue comme un élément important des altérations tissulaires observées au cours de l'obésité, participant à l'inflammation systémique de bas grade et impliquées dans la physiopathologie des maladies cardiométaboliques [1, 4]. Par exemple le nombre de macrophages dans le TA est relié au phénotype hépatique chez l'adulte [5] et chez l'enfant obèse [6]. S'associe à l'inflammation de la fibrose, autre anomalie du TA bien décrite chez le sujet obèse [7] et reliée à des altérations métaboliques chez l'adulte et chez l'enfant [6, 8]. De plus, nos travaux ont montré que la présence d'une fibrose péri-adipocytaire augmentée dans le TA sous-cutané des patients obèses était associée à une mauvaise réponse pondérale après chirurgie bariatrique [8, 9] (***fig. 2***). La fibrose est également associée à des changements de plasticité tissulaire [8].

Enfin, l'étude de l'expression génique du TA peut apporter des informations

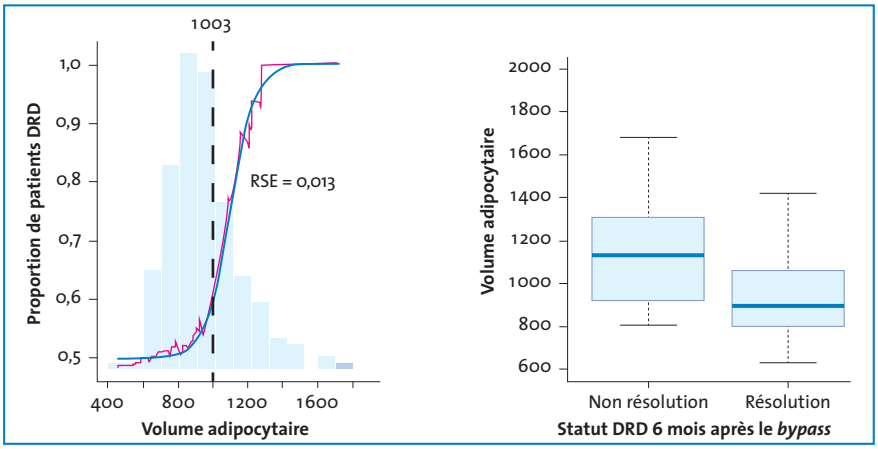


FIG. 1 : Volume adipocytaire (VA), risque métabolique et résolution après *bypass* gastrique. Le statut DRD est défini par la présence d'un diabète de type 2 et/ou une insulinorésistance au-delà du 75e percentile. **À gauche :** au-delà du seuil de 1003 pL, le VA est associé à un surrisque de DRD. **À droite :** l'augmentation du VA est associé à une augmentation (x 2.1) du risque de non résolution du DRD (d'après réf. 3).

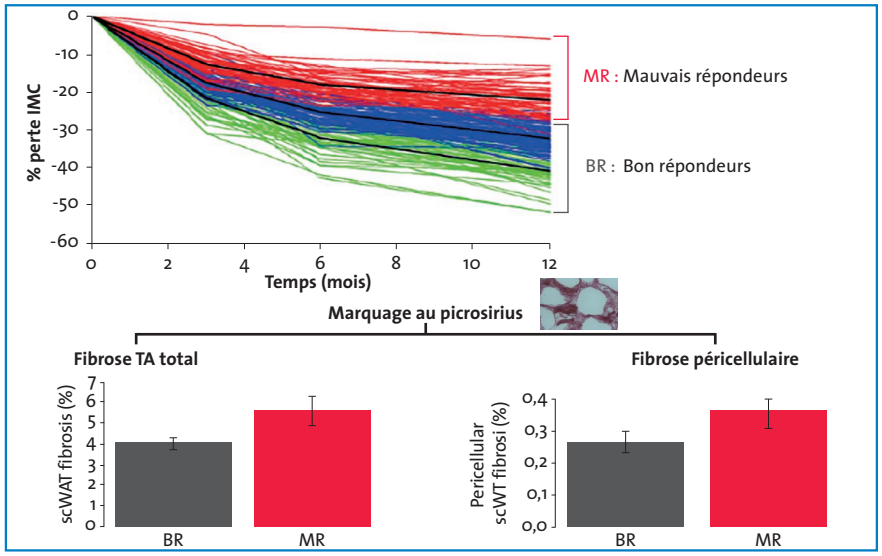


Fig. 2 : Fibrose du tissu adipeux (TA) sous-cutané et réponse pondérale après chirurgie bariatrique. La fibrose est mesurée sur le TA total **à gauche** et autour de l'adipocyte (péricellulaire) **à droite**.

intéressantes. Par exemple, dans l'étude d'intervention nutritionnelle Diogenes, les sujets qui continuaient à perdre du poids durant la phase de stabilisation après 6 mois d'une restriction énergétique n'avaient pas le même profil d'expression génique comparés à ceux qui reprenaient du poids [10].

Méthodes de prélèvement du tissu adipeux

En pratique clinique, plusieurs méthodes de prélèvement de TA sont réalisables [11]. L'aspiration à l'aiguille – technique la moins invasive, réalisable facilement au lit du malade – permet l'analyse du VA et l'étude d'expression génique de certains marqueurs, macrophagiques par exemple. Elle nécessite néanmoins la collaboration avec un laboratoire spécialisé dans l'étude du TA et la détermination d'un seuil d'hypertrophie adipocytaire, propre à chaque centre, pour en faire un outil de phénotypage et de prédiction utilisable dans le soin courant (médecine personnalisée). La biopsie chirurgicale est plus invasive mais permet une étude histologique complète (inflammation et fibrose) qui peut être réalisée de façon qualitative par un service d'anatomopathologie. Elle peut être utile dans certaines situations d'inflammation systémique (CRP élevée par exemple) non expliquées pour confirmer que le tissu adipeux en est à l'origine [4]. Néanmoins, la quantification précise des macrophages et de la fibrose n'est pas encore du domaine du soin car non automatisée. Récemment, une méthode de prélèvement miniaturisant la technique de lipoaspiration chirurgicale a été mise au point afin de limiter la morbidité de la biopsie chirurgicale et semble donner des résultats prometteurs [12].

Conclusion

Il existe une véritable pathologie du tissu adipeux chez l'obèse. Il est raisonnable de penser que, dans les prochaines années, l'analyse du TA qui apporte des renseignements intéressants en termes de structure et de fonction pourrait être intégrée dans la démarche diagnostique de nouveaux phénotypes d'obésité, permettant de fixer des objectifs thérapeutiques mais pouvant également être prédictrice des réponses interventionnelles (médicamenteuse, chirurgicale) [13].

Bibliographie

1. Poitou C, Clément K. Inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité. Bastard JP, Feve B. Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux (Springer; 2012).
2. Arner E, Westermark PO, Spalding KL *et al.* Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*, 2010; 59:105-109.
3. Cotillard A, Poitou C, Torcivia A *et al.* Adipocyte size threshold matters: link with risk of type 2 diabetes and improved insulin-resistance after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014 Apr 29.
4. Paepegaey AC, Genser L, Bouillot JL *et al.* High levels of CRP in morbid obesity: the central role of adipose tissue and lessons for clinical practice before and after bariatric surgery. SOARD sous Presse.
5. Tordjman J, Divoux A, Prifti E *et al.* Structural and inflammatory heterogeneity in subcutaneous adipose tissue: relation with liver histopathology in morbid obesity. *J Hepatol*, 2012;56:1152-1158.
6. Walker RW, Allayee H, Inserra A *et al.* Macrophages and fibrosis in adipose tissue are linked to liver damage and metabolic risk in obese children. *Obesity* (Silver Spring), 2014;22:1512-1519.
7. Sun K, Tordjman J, Clément K *et al.* Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab*, 2013;18:470-477.
8. Abdennour M, Reggio S, Le Naour G *et al.* Association of adipose tissue and liver fibrosis with tissue stiffness in morbid obesity: links with diabetes and BMI loss after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014;99:898-907.
9. Divoux A, Tordjman J, Lacasa D *et al.* Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss. *Diabetes*, 2010;59:2817-2825.
10. Márquez-Quiñones A, Mutch DM, Debard C *et al.* Adipose tissue transcriptome reflects variations between subjects with continued weight loss and subjects regaining weight 6 mo after caloric restriction independent of energy intake. *Am J Clin Nutr*, 2010;92:975-984.
11. Genser L, Vatier C, Keophyphath M *et al.* Le prélèvement de tissu adipeux : un acte médical utile dans le soin courant et en recherche clinique. *Obésité*, 2013;8:222-227.
12. Alderete TL, Sattler FR, Sheng X *et al.* A novel biopsy method to increase yield of subcutaneous abdominal adipose tissue. *Int J Obes* (Lond), 2014 May 21.
13. Basdevant A. Médecine et chirurgie de l'obésité (Lavoisier ; 2011).

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Produits carnés, apports en fer et excès de protéines : comment résoudre le dilemme ?

→ **P. TOUNIAN**
Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

Tout récemment, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) et le comité de nutrition de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) ont émis des recommandations concernant la prévention de la carence martiale chez le jeune enfant [1, 2]. Ils ont conclu qu'après l'âge de 1 an, la consommation de lait de vache enrichi en fer (qui correspond à notre lait de croissance) et/ou de céréales enrichies en fer (surtout utilisées dans le nord de l'Europe) et/ou la consommation suffisante de viande étaient indispensables pour permettre des apports suffisants en fer [1, 2].

Après avoir ainsi confirmé l'intérêt des laits de croissance – en dépit des rumeurs inverses qui ont circulé – ces instances ont de nouveau souligné l'importance des produits carnés pour assurer les besoins en fer des jeunes enfants.

Quelques mois plus tard, une étude prospective européenne a avalisé le lien suggéré depuis longtemps entre excès de protéines et risque ultérieur d'obésité [3].

Dans la mesure où l'augmentation de la consommation de produits carnés riches en fer entraîne inexorablement un excès d'apports protéiques, comment peut-on résoudre un tel dilemme ?

Les produits carnés sont-ils indispensables pour assurer les besoins en fer ?

En se référant aux dernières recommandations internationales, les apports recommandés en fer sont de 6 à 9 mg/j entre 1 et 3 ans [1, 2], puis ils augmentent pour atteindre 16 mg/j chez l'adolescente. Compte tenu de la grande variabilité du coefficient d'absorption du fer selon son vecteur alimentaire (***tableau I***), il serait plus judicieux de raisonner en quantité de fer absorbé. En considérant un coefficient d'absorption moyen de 12,5 %, les besoins en fer absorbé sont d'environ 1 mg/j entre 1 et 3 ans et vont jusqu'à 2 mg/j chez l'adolescente. Les équivalences présentées dans le ***tableau II*** montrent clairement que seuls le lait de croissance et les produits carnés peuvent raisonnablement assurer les besoins en fer chez l'enfant.

	Teneur moyenne en fer (mg/100 g)	Coefficient d'absorption du fer	Quantité de fer absorbé (mg/100 g)
Boudin noir	22	25-30 %	5,5-6,6
Foie de veau	6	25-30 %	1,5-1,8
Bœuf	3,5	25-30 %	0,9-1
Mouton	2	25-30 %	0,5-0,6
Volailles, porc, veau	1,5	25-30 %	0,4-0,5
Poissons	1,2	15-20 %	0,18-0,24
Œufs	2	10 %	0,2
Laits de suite/croissance	1-1,2	10-25 %	0,10-0,30
Lait de vache	0,05	10 %	0,005
Laitages	0,2	10%	0,02
Légumes secs	2,8	3 %	0,08
Épinards	2,4	2 %	0,05

Tableau I : Teneur martiale et coefficient d'absorption du fer des principales sources alimentaires.

1 mg de fer absorbé	=	• 500 mL de lait de croissance • 20 L de lait de vache • 15 g de boudin noir • 60 g de foie de veau • 100 g de bœuf • 180 g de mouton • 220 g de porc, volaille • 480 g de poisson • 1,25 kg de légumes secs • 2 kg d'épinards

Tableau II : Équivalences alimentaires en termes de fer absorbé.

En pratique, pour éviter la carence martiale, un jeune enfant devra poursuivre le lait de croissance jusqu'à ce qu'il soit en mesure d'ingurgiter quotidiennement environ 100 g de produits carnés. Plus tard, seule la consommation de deux produits carnés par jour pourra assurer un apport suffisant en fer, et cela d'autant plus que l'appétence des enfants et adolescents pour les végétaux est habituellement limitée.

Cependant, manger de la viande 2 fois par jour conduit inexorablement à un excès d'apports protéiques jusqu'à 2 à 3 fois les apports recommandés [4]. Quelles conséquences cela peut-il avoir?

L'excès de protéines est-il délétère chez l'enfant?

Depuis 1995, l'excès de protéines chez l'enfant est accusé de faire le lit d'une obésité ultérieure [5], bien que cette hypothèse ait été sérieusement controversée [6]. Les résultats de la seule étude prospective débutée en 2002 étaient très attendus, car ils étaient censés apporter une réponse définitive à cette divergence d'opinion. La conclusion de ce travail est sans équivoque pour ses auteurs, la réduction des ingesta protéiques chez le nourrisson est susceptible de prévenir la survenue ultérieure d'une obésité, confirmant ainsi le lien entre cette maladie et l'excès protéiques [3].

Dans cette étude, deux groupes de nourrissons ont été randomisés, l'un a reçu un lait infantile 1er puis 2e âge pauvre en protéines (1,25 et 1,6 g/dL) et l'autre très riche en protéines (2,05 et 3,2 g/dL). À l'âge de 6 ans, le poids et la taille moyens n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes, mais le Z-score de l'IMC et le nombre d'obèses étaient tous les deux 2 fois plus élevés dans le groupe aux ingesta protéiques importants. Ce travail semble donc limpide au premier abord.

Toutefois, une lecture plus attentive soulève de sérieux doutes. Tout d'abord, les laits riches en protéines utilisés dans cette étude n'existent pas dans la mesure où les concentrations protéiques maximales des formules actuellement disponibles sont respectivement de 1,6 (1er âge) et 1,8 g/dL (2e âge), donc très inférieures à celles du lait choisi. Mais le principal biais de ce travail est indiscutablement le nombre de perdus de vue puisque sur les 1 090 enfants initialement randomisés, seuls 448 (41 %) ont terminé l'étude! On ajoutera aussi qu'il y avait seulement 12 enfants obèses en plus (sur 448) dans le groupe surchargé en protéines (22 *vs* 10), une différence certes statistiquement significative mais scientifiquement dérisoire. On rappellera enfin que la majorité des enfants gros à l'âge de 6 ans ne le restent pas dans les années qui suivent [7].

Tous ces biais majeurs décrédibilisent totalement les résultats de cette étude qui ne peuvent donc, en aucun cas, soutenir le lien entre excès de protéines et obésité ultérieure. Et quand bien même ce lien existait, l'excès protéique n'aurait probablement pas de responsabilité propre mais agirait comme un simple révélateur de la prédisposition génétique, indispensable pour qu'un enfant devienne obèse [8].

Le risque d'obésité écarté, l'excès protéique ne pourrait-il pas altérer à terme la fonction rénale? L'article de T. Ulinski dans ce même numéro nous rassure également sur cette menace, seule une limitation des apports protéiques au cours des 6 premiers mois semblant justifiée.

Finalement, il n'existe pas à ce jour de données scientifiques solides pour affirmer le caractère délétère d'un excès de protéines durant l'enfance.

Conclusion

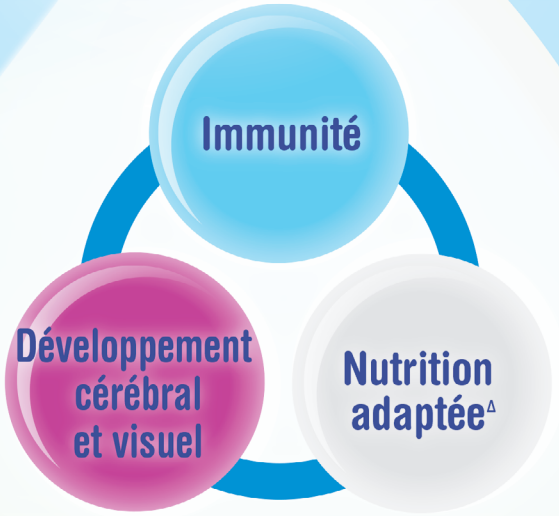
Dans la mesure où les conséquences préjudiciables d'une carence martiale sont certaines alors que celles d'un excès de protéines sont douteuses, il est préférable d'assurer les besoins en fer par une consommation suffisante de produits carnés que craindre les excès protéiques que ce comportement alimentaire induit.

Bibliographie

1. European food safety authority (EFSA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal*, 2013;11:3408.
2. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;58: 119-129.
3. Weber M *et al*. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 2014;99:1041-1051.
4. Tounian P, Sarrio F. Alimentation de l'enfant de 0 à 3 ans. Collection Pédiatrie au quotidien, 2e édition. Masson. 2011.
5. Rolland-Cachera MF *et al*. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995;19:573-578.
6. Hoppe C *et al*. Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr*, 2004;79: 494-501.
7. Whitaker RC *et al*. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*, 1997;337:869-873.
8. Tounian P. Programming towards childhood obesity. *Ann Nutr Metab*, 2011;58:30-41.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Chaque goutte de Calisma 2 au Pronutra+™ concentre toute l'expertise scientifique du Laboratoire Gallia.



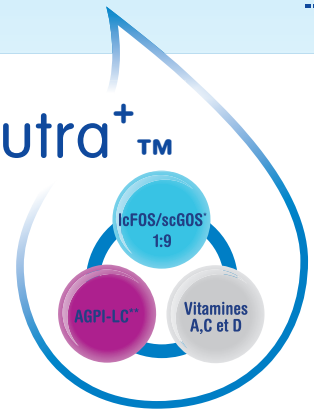
HAVAS LIFE PARIS - Avril 2014

NOUVEAU DÉCOR

FORMULE INCHANGÉE

Calisma 2 au Pronutra+™

Le Laboratoire Gallia a développé **Calisma 2** au **Pro**nutra+™ une association unique d'ingrédients inspirée de 30 ans de recherche sur le lait maternel : des oligosaccharides prébiotiques **lcFOS/scGOS* dans un rapport breveté 1:9**(1) pour stimuler le système immunitaire(2) ; des **AGPI-LC (DHA)**** pour contribuer au développement cérébral et visuel. Calisma 2 au **Pro**nutra+™ pour tous les nourrissons bien portants non allaités, dès 6 mois.



△ Conformément à la réglementation. (1) Sawatzki G, Stahl B. Carbohydrates mixture. Nutricia NV, Netherlands. BREVET, 2012, EP 1105002 B2, 92 p. (2) Scholtens P *et al.* Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. J Nutr 2008;138(6):1141-7. * lcFOS/scGOS : Fructo-oligosaccharides à longues chaînes/Galacto-oligosaccharides à courtes chaînes. ** AGPI-LC : Acides Gras Poly-Insaturés à Longues Chaînes. DHA : Acide Docosa-Hexaénoïque.

Le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson : il est le mieux adapté à ses besoins spécifiques. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement au sein. L'allaitement mixte peut gêner l'allaitement maternel et il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter. En cas d'utilisation d'une formule infantile, lorsque la mère ne peut ou ne souhaite pas allaiter, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation et de suivre l'avis du corps médical. Une utilisation incorrecte pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Les implications socio-économiques doivent être prises en considération dans le choix de la méthode d'allaitement. BSA - RCS Villefranche-Tarare 301 374 922. **Document réservé aux professionnels de santé.**

PLUS DE 30 ANS DE RECHERCHE SUR LE LAIT MATERNEL
LABORATOIRE Gallia