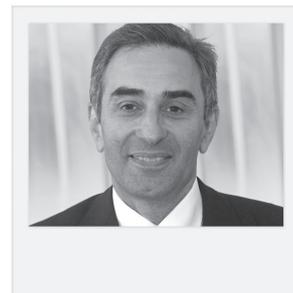


# Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?



→ P. TOUNIAN

Nutrition et  
Gastroentérologie  
pédiatriques,  
Hôpital Trousseau, PARIS.

L'année 2016 a été particulièrement riche en nutrition pédiatrique. De nombreuses publications ont ainsi permis de sérieuses avancées, notamment dans les domaines de la prévention de l'allergie, du dépistage des hypercholestérolémies, de l'innocuité des protéines chez le nourrisson, de la physiopathologie et du traitement de l'obésité. D'autres ont, en revanche, indûment semé le doute sur l'efficacité des laits hypoallergéniques (HA), l'intérêt des laits de croissance et la sécurité des aliments spécifiques destinés aux jeunes enfants.

## L'efficacité des laits HA remise en cause

Toutes les sociétés savantes et la majorité des experts en nutrition pédiatrique recommandent, chez les nourrissons à risque atopique, l'utilisation d'un lait HA (aux protéines partiellement hydrolysées) pour prévenir la survenue de manifestations allergiques ultérieures. Ils insistent toutefois sur l'importance de prescrire exclusivement ceux qui ont fait la preuve de leur efficacité dans cette indication.

En analysant 37 études réunissant au total 19 000 enfants, des auteurs concluent que la prescription de laits HA pour prévenir la survenue de manifestations allergiques chez les enfants à risque n'est pas justifiée [1]. En regroupant l'ensemble des résultats obtenus dans les différents travaux,

ils montrent que les effets globaux ne sont pas significatifs. Ils accusent également les auteurs des quelques travaux favorables aux laits HA de conflits d'intérêts, un argument indigne pour des scientifiques et habituellement réservé aux non-érudits à court d'idées ou aux individus aveuglés par leurs convictions idéologiques.

Cette publication, largement commentée par les opposants aux laits HA, permet en fait de simplement confirmer que tous les laits HA ne se valent pas. Il est vrai que de nombreuses formules à protéines partiellement ou extensivement hydrolysées n'ont pas montré d'efficacité dans la prévention de l'allergie. Les regrouper avec celles, moins nombreuses, qui se sont révélées efficaces conduit inexorablement à un résultat global négatif. Ce dernier ne doit cependant pas remettre en cause l'intérêt des rares laits HA qui ont fait la preuve de leur efficacité.

**On peut donc continuer à prescrire des laits HA chez les nourrissons à risque atopique, en prenant soin de choisir uniquement ceux qui ont démontré leur efficacité.**

## L'intérêt de l'introduction précoce des aliments à fort potentiel allergisant confirmé

Un très beau travail rapporté dans le "Quoi de neuf en nutrition" de 2015 avait montré que l'introduction pré-

coce de l'arachide chez les nourrissons à risque permettait de prévenir, de manière presque parfaite, l'apparition ultérieure d'une allergie à l'arachide. Compte tenu de la difficulté de donner de l'arachide aux jeunes enfants, se posait la question d'un effet rebond éventuel en cas d'intervalle libre prolongé sans ingestion d'arachide. Une partie du doute a été levée par les mêmes auteurs qui n'ont pas constaté de recrudescence d'allergie à l'arachide chez les enfants qui avaient interrompu son ingestion pendant une année [2].

Il était également nécessaire de reproduire cet effet pour le confirmer. D'autres auteurs l'ont fait chez des nourrissons allaités [3]. 1 303 nourrissons exclusivement allaités ont été randomisés pour recevoir ou pas entre 3 et 6 mois, 6 aliments à fort potentiel allergisant (lait, arachide, œuf cuit, sésame, poisson, blé). L'existence d'une allergie à l'un de ces 6 aliments était recherchée par un test de provocation orale à 1 et 3 ans. Bien qu'une tendance en faveur d'une moindre incidence de l'allergie dans le groupe ayant bénéficié d'une introduction précoce des aliments se

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

dessinait, elle n'était pas significative en intention de traiter. Compte tenu de la difficulté du protocole, les auteurs ont réalisé une analyse perprotocole en excluant dans chaque groupe les nourrissons qui n'avaient pas correctement suivi le protocole. Des différences très significatives apparaissaient alors en faveur d'une moindre incidence des allergies dans le groupe avec introduction précoce pour au moins l'un des 6 aliments (2,4 vs. 7,3 %,  $p = 0,01$ ), l'arachide (0 vs. 2,5 % ;  $p = 0,003$ ) et l'œuf (1,4 vs. 5,5 % ;  $p = 0,009$ ).

C'est donc sans surprise qu'une méta-analyse, regroupant l'ensemble des travaux ayant cherché à évaluer l'influence de l'âge d'introduction des aliments à fort potentiel allergisant sur le risque ultérieur de manifestations allergiques, confirme que l'introduction précoce de l'œuf et de l'arachide réduit le risque d'allergie subséquente à ces mêmes aliments [4].

**L'ensemble de ces résultats devraient faire évoluer les recommandations en matière de diversification en préconisant l'introduction précoce, entre 4 et 6 mois, des aliments à fort potentiel allergisant, y compris chez les nourrissons allaités.**

### Présence de substances toxiques dans les aliments pour enfants de moins de 3 ans

Un rapport de l'Anses, largement repris dans la presse grand public, a mentionné la présence de substances jugées préoccupantes dans les aliments destinés aux enfants de moins de 3 ans [5]. Neuf substances potentiellement toxiques (arsenic inorganique, plomb, nickel, toxines T2/HT2, déoxynivalénoles et ses dérivés, dioxines, polychlorobiphényles, acrylamide, furane) ont été retrouvées à des concentrations supérieures aux valeurs toxiques de référence chez l'enfant de moins de

3 ans. Si la publication d'un tel rapport contribuera peut-être à renforcer encore davantage la sécurité sanitaire des aliments pour enfants en bas âge, son élaboration et sa médiatisation ont été particulièrement maladroites pour deux raisons principales.

Une telle annonce risque de détourner les parents des aliments spécifiques pour enfants au profit de produits standard pour lesquels les seuils tolérés de substances dangereuses sont bien supérieurs, lorsqu'ils existent. Elle pourrait également favoriser le remplacement du lait de croissance (qui faisait partie des produits visés) par du lait de vache et accroître ainsi la prévalence de la carence martiale.

Les risques encourus de surexposition à ces substances sont purement théoriques. Jamais aucune toxicité avérée n'a été décrite chez les nourrissons consommant les produits pour enfants. Compte tenu des normes très strictes imposées à ces aliments en matière de substances dangereuses décelables, les dépasser un peu ne permet probablement pas d'atteindre les valeurs véritablement toxiques.

Est-ce le manque de visibilité qui a conduit les toxicologues à émettre cet avis anxiogène pour sortir de l'anonymat ? Est-ce le contexte de craintes phobiques autour de l'alimentation, largement promues par des marchands de peur opportunistes, qui a suscité une saisine de l'Anses ?

**Toujours est-il que les pédiatres doivent rassurer les parents de leurs patients et vite oublier ce rapport alarmant.**

### Modification de la législation européenne régissant les laits de croissance

La composition des laits de croissance était soumise à une réglementation

relative aux aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge qui définissait les différents nutriments qu'ils devaient contenir, ainsi que leur concentration respective, pour pouvoir s'attribuer une telle appellation. Le 20 juillet 2016, la Commission Européenne a abrogé cette disposition et décidé que les préparations pour enfants en bas âge seront désormais classées comme des denrées alimentaires normales fortifiées en certains nutriments et devront respecter les règles horizontales pertinentes en vigueur de la législation européenne relative aux denrées alimentaires [6]. Cette évolution regrettable s'est faite sous la pression de plusieurs pays de l'union européenne non convaincus, à tort, de l'intérêt des laits de croissance.

Cette évolution confèrera davantage de souplesse dans la composition de ces préparations et permettra ainsi aux industriels d'éviter certaines modifications peu ou pas utiles (réduction des contenus en protéines, sodium et calcium) pour se concentrer sur celles qui sont davantage justifiées (ajouts de fer et d'acides gras essentiels). La réduction des coûts de fabrication ainsi obtenue pourrait également permettre une diminution du prix de vente souvent avancé comme un frein pour les familles, bien qu'il n'existe pas de moyens moins onéreux pour donner du fer correctement absorbable.

Mais cette modification de la législation peut à l'inverse conduire certains fabricants à proposer des préparations présumées convenir aux enfants en bas âge sur la base d'améliorations nutritionnelles sans intérêt majeur (ajout isolé de certaines vitamines, réduction de la teneur en protéines ou en sodium).

**Cette évolution de la réglementation étant actée, les pédiatres devront dorénavant être plus vigilants lorsqu'ils prescriront du lait de croissance. Il**

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

**faudra ainsi bien distinguer les laits de croissance qui continueront à offrir toutes les suppléments utiles (fer, acides gras essentiels, vitamines) de ceux qui ne seront que des laits de vache modifiés dans un but purement commercial.**

### Dépistage des hypercholestérolémies chez l'enfant

Une controverse existe sur l'intérêt d'un dépistage systématique de l'hypercholestérolémie chez tous les enfants ou simplement ciblé sur les enfants à risque définis par l'existence d'antécédents d'hypercholestérolémie chez l'un de leurs ascendants. Les partisans du dépistage systématique dès le premier prélèvement sanguin effectué pour une autre indication soulèvent la pénétrance incomplète (90 %) de l'hypercholestérolémie familiale, son expressivité variable et les mutations *de novo* possibles pour le justifier. Les adeptes du dépistage ciblé évoquent le risque de générer des diagnostics et des traitements abusifs ainsi que l'absence de certitude de l'efficacité d'un traitement débuté dès l'enfance. Des articles récents du groupe de travail des services de prévention américains [7,8] et d'un institut de prévention anglais [9] semblent plutôt soutenir la seconde position.

Le groupe américain montre qu'un dépistage systématique permet de repérer 1,3 à 4,8 dyslipidémies pour 1 000 prélèvements testés. Il mentionne également que le traitement, diététique ou médicamenteux, réduit significativement la cholestérolémie. Il précise cependant qu'il n'existe pas de preuves formelles qu'un dépistage et un traitement précoces préviennent la survenue d'événements cardiovasculaires à l'âge adulte. Et il souligne surtout qu'un screening systématique risque d'entraîner des diagnostics intempestifs

et anxiogènes conduisant à des traitements inutiles, voire délétères. Sa conclusion n'est pas explicite, mais elle stipule qu'il n'y a pas de bénéfices à long terme démontrés du dépistage systématique des enfants hypercholestérolémiques. Ce même groupe adopte la même position prudente pour le dépistage des dyslipidémies secondaires, notamment à l'obésité [10].

Le groupe anglais rapporte le dépistage de 28 enfants hypercholestérolémiques sur 10 095 prélèvements systématiques, soit un pourcentage identique à celui des Américains. Parmi eux, 8 seulement n'avaient pas d'antécédents d'hypercholestérolémie chez leurs parents et n'auraient donc pas été découverts en cas de dépistage ciblé, mais les informations manquaient pour les grands-parents. Le rendement d'un dépistage systématique est donc faible mais pas nul. Rien ne permet cependant d'affirmer que la prise en charge précoce de ces enfants permettra de prévenir efficacement la survenue de complications cardiovasculaires à l'âge adulte.

Le débat entre dépistage généralisé ou ciblé de l'hypercholestérolémie familiale ne peut pas être clairement tranché par ces travaux. **Ils semblent toutefois plutôt plaider pour un dépistage limité aux enfants à risque, c'est-à-dire ceux ayant des antécédents d'hypercholestérolémie ou d'accidents cardiovasculaires précoces (< 55 ans chez les hommes, < 60 ans chez les femmes) chez leurs parents ou grands-parents. On peut y ajouter ceux dont les antécédents familiaux ne sont pas connus.**

### Le rôle potentiel des protéines dans le développement de l'obésité infirmé

La rumeur selon laquelle un excès de protéines durant l'enfance augmente le

risque d'obésité ultérieure est tenace. Elle a notamment été entretenue par un travail multicentrique européen dont la crédibilité avait été démantelée dans le "Quoi de neuf en nutrition" de 2014 en raison des biais majeurs qu'il comportait. Un des principaux était l'utilisation d'un lait infantile dont la concentration en protéines était très supérieure aux concentrations maximales existantes sur le marché européen.

Une équipe lyonnaise a réalisé un protocole très proche en randomisant 2 groupes de nouveau-nés pour recevoir un lait infantile pauvre ou riche en protéines pendant 4 mois, mais en se limitant cette fois aux concentrations minimale et maximale des formules actuellement disponibles [11]. Après 5 années de suivi, il n'y avait pas de différence significative pour le poids entre les 2 groupes, mais la taille et surtout le périmètre crânien étaient plus élevés chez les enfants qui avaient reçu le lait le plus riche en protéines. Ce travail confirme qu'un excès de protéines ne rend pas obèse et il montre aussi que des apports protéiques trop faibles risquent de compromettre le développement cérébral.

**Espérons que cette étude contribuera à guérir la phobie des protéines qui touche les pédiatres et à limiter la compétition des industriels qui cherchent à réduire parfois intempestivement le contenu protéique de leurs formules.**

### La sélection génétique des obèses confirmée

C'est dans les îles de l'océan Pacifique (Kiribati, Samoa, Tonga) que l'on compte le plus d'enfants et d'adolescents obèses sur la planète, et la prévalence de l'obésité pédiatrique est plus importante à Malte qu'aux États-Unis. Ces deux observations étayaient l'hypothèse d'une sélection génétique des obèses au fil des millénaires grâce à

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

une meilleure résistance aux famines, et ceci d'autant plus que le métabolisme était faible, comme ce fut le cas dans les îles.

Cette hypothèse vient d'être démontrée chez les Samoans [12]. En analysant le génome de 5 174 Samoans, les auteurs ont mis en évidence une mutation faux sens (Arg457Gln) sur le gène *CREBRF* qui code pour une protéine (Crebrf) induite par le jeûne. Ce variant encore inconnu était associé à l'indice de masse corporelle (IMC) à un niveau jamais atteint par les autres variants génétiques de prédisposition à l'obésité connus jusqu'alors. *In vitro*, la forme mutée de Crebrf entraînait une diminution de la dépense énergétique cellulaire et une augmentation du stockage lipidique dans les adipocytes qui expliquaient probablement en partie son lien avec l'IMC. De surcroît, ce variant n'était pas associé aux complications métaboliques de l'obésité, voire dans certains cas protecteur contre ces mêmes complications. Tous ces éléments ont conduit les auteurs à suggérer que ce variant "d'épargne" avait probablement permis à certains Samoans de mieux résister aux famines au cours des siècles précédents grâce à un stockage plus efficace des calories ingérées. Ce variant d'épargne se transforme cependant en gène de prédisposition à l'obésité lorsque l'environnement devient obésogène.

Il est probable que d'autres découvertes similaires vont confirmer la sélection génétique des obèses dans certains endroits de la planète où les conditions de vie ont été propices à une meilleure survie des individus capables de davantage stocker l'énergie ingérée.

**Cela permettra de mieux expliquer les différences de prévalence observées entre les pays, mais également entre les ethnies (Noirs, Blancs, Amérindiens), et entérinera le rôle incontournable de la génétique dans l'obésité.**

### Avancées thérapeutiques dans l'obésité

Un régime restrictif à vie est actuellement le seul traitement médical proposé aux obèses. La lutte permanente contre leur programmation génétique à conserver un poids excessif est épuisante et explique la grande fréquence des échecs à long terme. Trouver l'origine génétique de cette programmation et la traiter représente l'une des perspectives thérapeutiques les plus séduisantes. Déjà illustrée il y a près de 15 ans par la guérison des enfants ayant une mutation du gène de la leptine après injection de cette hormone, l'élaboration d'un agoniste du récepteur de type 4 aux mélanocortines (MC4R), la setmélanotide, est une avancée thérapeutique encore plus intéressante. Lorsque la leptine se fixe sur son récepteur hypothalamique, elle provoque le clivage de la proopiomélanocortine (POMC) en  $\alpha$ -MSH qui se fixe à son tour sur MC4R et induit une inhibition de l'appétit. Il s'agit de la voie des mélanocortines. Des mutations sur les gènes codant pour les peptides en amont de MC4R provoquent une obésité précoce et majeure. Elle pourrait être vaincue par une stimulation de MC4R qui shunterait ainsi les peptides déficitaires.

Des auteurs allemands et français ont injecté de la setmélanotide à 2 patientes de 21 et 26 ans ayant une mutation du gène de *POMC* et pesant 155 kg (IMC = 54) et 153 kg (IMC = 49). Elles ont perdu respectivement 51 kg en 42 semaines et 20,5 kg en 12 semaines grâce à une diminution importante de la faim et avec un bronzage de la peau comme seul effet indésirable [13]. L'évaluation thérapeutique de cette nouvelle molécule se poursuit en France et en Allemagne chez tous les obèses ayant une mutation sur les gènes codant pour les peptides de la voie des mélanocortines.

**Le développement de molécules adaptées aux mutations génétiques de**

**chaque obèse représente de toute évidence l'un des principaux espoirs thérapeutiques pour ces patients.**

La France était l'un des rares pays qui ne recommandait pas la chirurgie bariatrique avant 18 ans. Grâce à la refonte des recommandations de la Haute Autorité de Santé, cette fois avec de véritables experts, cette chirurgie est enfin autorisée depuis janvier 2016 [14]. Les indications sont cependant limitées aux adolescents âgés de plus de 15 ans ayant un IMC > 35 avec une comorbidité sévère (diabète, apnée du sommeil sévère, hypertension intracrânienne, stéatohépatite sévère) ou un IMC > 40. Sont exclus ceux dont le stade de Tanner est inférieur à IV, ceux dont les capacités pour intégrer les mesures thérapeutiques et diététiques post-opératoires sont insuffisantes et ceux ayant des troubles psychiatriques ou du comportement alimentaire non contrôlés. Une préparation pluriprofessionnelle de l'adolescent d'au moins 12 mois dans un centre spécialisé à compétence pédiatrique sera également indispensable avant d'envisager la chirurgie.

**Cette évolution nécessaire des recommandations va permettre aux centres de référence de poursuivre en toute quiétude leurs programmes de chirurgie bariatrique de l'adolescent, mais également prévenir les dérives qui étaient parfois constatées.**

### Bibliographie

1. BOYLE RJ, IERODIAKONOU D, KHAN T *et al.* Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016;352:i974.
2. DU TOIT G, SAYRE PH, ROBERTS G *et al.* Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*, 2016;374:1435-1443.
3. PERKIN MR, LOGAN K, TSENG *et al.* Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*, 2016;374:1733-1743.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

4. IERODIAKONOU D, GARCIA-LARSEN V, LOGAN A *et al.* Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2016;316:1181-1192.
5. Anses. Etude de l'alimentation totale infantile. Septembre 2016.
6. Rapport de la commission au parlement européen et au conseil sur les préparations pour enfants en bas âge. 31 mars 2016.
7. LOZANO P, HENRIKSON NB, DUNN J *et al.* Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 2016;316:645-655.
8. US Preventive Services Task Force. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2016;316:625-633.
9. WALD DS, BESTWICK JP, MORRIS JK *et al.* Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med*, 2016;375:1628-1637.
10. LOZANO P, HENRIKSON NB, MORRISON CC *et al.* Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Multifactorial Dyslipidemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 2016;316:634-644.
11. PUTET G, LABAUNE JM, MACE K *et al.* Effect of dietary protein on plasma insulin-like growth factor-1, growth, and body composition in healthy term infants: a randomised, double-blind, controlled trial (Early Protein and Obesity in Childhood (EPOCH) study). *Br J Nutr*, 2016;115:271-284.
12. MINSTER RL, HAWLEY NL, SU CT *et al.* A thrifty variant in CREBRF strongly influences body mass index in Samoans. *Nat Genet*, 2016;48:1049-1054.
13. KÜHNEN P, CLÉMENT K, WIEGAND S *et al.* Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med*, 2016;375:240-246.
14. Haute Autorité de Santé. Définition des critères d'éligibilité pour la réalisation d'une chirurgie bariatrique chez les moins de 18 ans. Janvier 2016.

---

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