

OBJECTIF

la lettre de l'Institut Danone

nutrition

TRIBUNE

Le lait est-il
mauvais ?

Pr M. VIDAILHET

DOSSIER

Le syndrome
métabolique
existe-t-il
chez l'enfant ?

Dr Béatrice DUBERN



La prévention de l'insuffisance de minéralisation osseuse et l'obtention d'un pic de densité minérale osseuse (DMO) maximal chez les jeunes adultes, sont devenus un objectif majeur de Santé publique pour prévenir les ostéoporoses sévères du grand âge. Pourtant, certains s'obstinent à mettre en garde contre de prétendus dangers que feraient courir lait et produits laitiers, bien qu'eux seuls assurent les apports recommandés en calcium (Ca) chez l'enfant et l'adolescent. Ils s'avèrent aussi une source particulièrement précieuse de protéines et de calcium pour les personnes âgées.

Chez l'adolescent, aux besoins très élevés en raison d'une croissance osseuse et d'une augmentation de DMO importantes, deux grands instituts américains (NSF et NIH) estiment que les recommandations devraient être portées à 1300-1500 mg de Ca par jour entre 11 et 24 ans, ce qui est bien supérieur aux Apports Nutritionnels Conseillés français (1200 mg/jour). Une étude interventionnelle de J-P. Bonjour chez des jeunes filles prépubères démontre la supériorité du phosphate de calcium du lait qui, outre l'augmentation de DMO attendue, entraîne en plusieurs sites une augmentation des volumes osseux avec une rémanence de ces effets plus de trois ans après l'arrêt de la supplémentation. Les autres sels de calcium ne donnent pas les mêmes résultats : le lait, en apportant calcium, phosphate et protéines, apparaît comme l'aliment approprié pour une croissance osseuse optimale.

LE LAIT EST-IL MAUVAIS ?

Sur quels arguments s'appuient les opposants au lait ? Le nombre considérable de travaux montrant les effets bénéfiques du lait et des laitages amène à rapprocher les positions de ses ennemis de celles des opposants aux vaccinations qui s'obstinent dans un combat absurde. Les intolérances aux protéines du lait de vache ne concernent que 2 à 5 % des nourrissons et disparaissent en règle générale avant deux ans. Les intolérances au lactose, secondaires, génétiquement déterminées, frappent de façon très variable les populations : 5 à 10 % des Européens, mais 90 à 100 % de certaines populations asiatiques et africaines où elles épargnent les populations pastorales. Le déficit secondaire en lactase, qui en est responsable, n'apparaît qu'après l'âge du sevrage, n'est pas complet et permet de consommer une certaine quantité de lait. Les fromages affinés, pratiquement dépourvus de lactose, les yaourts en règle générale bien tolérés, voire les laits dé lactosés, permettent de satisfaire aux apports souhaitables.

Rien, malgré le grand nombre d'études déjà publiées, ne permet d'attribuer au lait un rôle particulier dans les risques de diabète, de polyarthrite chronique, de sclérose en plaques ou d'athérosclérose... Les laits et laitages du commerce, très contrôlés sur le plan des contaminants microbiologiques et chimiques (aflatoxine, pesticides, métaux lourds, radionucléides...), constituent donc non seulement des aliments très utiles, mais aussi très sécurisés.

Pr M. VIDAILHET
Hôpital d'Enfants
CHU Nancy

DOSSIER

Le syndrome métabolique existe-t-il chez l'enfant ?

Chez l'adulte, la présence d'un syndrome métabolique est liée à une augmentation notable du risque d'accidents cardio-vasculaires. L'accroissement récent de la prévalence de l'obésité chez l'enfant pose la question de l'identification et de la prise en charge des facteurs de risque vasculaire en pédiatrie. Il est indispensable de pouvoir dépister ces facteurs dans trois populations d'enfants particulièrement exposées : les enfants obèses, les enfants nés avec un petit poids de naissance, et les enfants nés avec un poids de naissance élevé de mère diabétique.

Dr Béatrice DUBERN
Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP,
Paris



FOCUS

Le syndrome métabolique ou syndrome d'insulinorésistance (anciennement appelé syndrome X) est une entité clinicobiologique. Pour le définir chez l'adulte, on utilise, en pratique courante, les normes du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) qui retiennent la présence d'au moins trois anomalies parmi cinq : obésité abdominale, hypertension artérielle, hypertriglycéridémie, hypoHDL-cholestérolémie, intolérance au glucose avec insulinorésistance (tableau 1).

La prévalence du syndrome métabolique varie selon les populations étudiées. Il concerne près de 25 % des adultes aux États-Unis alors qu'en France, seuls 10 % d'entre eux sont touchés, suggérant le rôle de l'environnement mais aussi de facteurs génétiques.

Chez l'enfant, il n'existe pas à ce jour de définition simple du syndrome métabolique en raison de la variation des normes avec l'âge et la taille, de l'absence de courbes de croissance du tour de taille et d'études en cohorte. Cependant, il est indispensable de pouvoir dépister les facteurs de risque vasculaire constituant le syndrome métabolique dans trois populations à risque : les enfants obèses, les enfants nés avec un petit poids de naissance et les enfants nés de mère diabétique avec un poids de naissance élevé.

L'ENFANT OBÈSE

Il n'existe pas, à ce jour, chez l'enfant obèse de données épidémiologiques reliant présence d'un syndrome métabolique et risque cardiovasculaire.

Cependant, en utilisant la définition du NCEP ATP III adaptée à la pédiatrie, on a constaté que la prévalence du syndrome métabolique était proche de 5 % chez les adolescents américains. En cas d'obésité, elle augmentait jusqu'à 20 %, voire 50 % en cas d'obésité sévère. En utilisant la même définition et en l'adaptant aux valeurs de référence françaises, la prévalence du syndrome métabolique était de près de 14 % chez deux cents enfants âgés de $11,8 \pm 2,2$ ans explorés pour obésité sévère (Z-score de l'indice de masse corporelle supérieur à + 3 déviations standard) à l'hôpital Armand-Trousseau. Dans ce groupe, les anomalies les plus fréquemment rencontrées étaient une répartition androïde de la masse grasse, mesurée par absorptiométrie biphotonique, et un HDL-cholestérol inférieur au 5^e percentile (figure 1).

Les variations de prévalence du syndrome métabolique d'un pays à l'autre révèlent donc non seulement la nécessité d'établir des normes et une définition chez l'enfant en fonction du

Il existe un syndrome métabolique en cas de présence d'au moins 3 des 5 critères suivants :

Critères	
Obésité abdominale (tour de taille) Hommes Femmes	≥ 102 cm ≥ 88 cm
HDL-cholestérol Hommes Femmes	< 1,04 mmol/l < 1,29 mmol/l
Triglycérides	≥ 1,7 mmol/l
Pression artérielle	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 6,1 mmol/l

Tableau 1 : Définition du syndrome métabolique selon le NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel).

risque vasculaire, mais aussi le rôle probable d'autres facteurs, tels que génétiques et/ou environnementaux, comme dans les populations adultes.

L'ENFANT AVEC UN PETIT POIDS DE NAISSANCE

Chez les enfants nés avec un petit poids de naissance (inférieur au 3^e percentile pour le terme), le risque de syndrome métabolique, en particulier à l'âge adulte, existe avec une relation clairement établie entre petit poids de naissance et risque vasculaire ultérieur. En effet, de nombreuses étu-

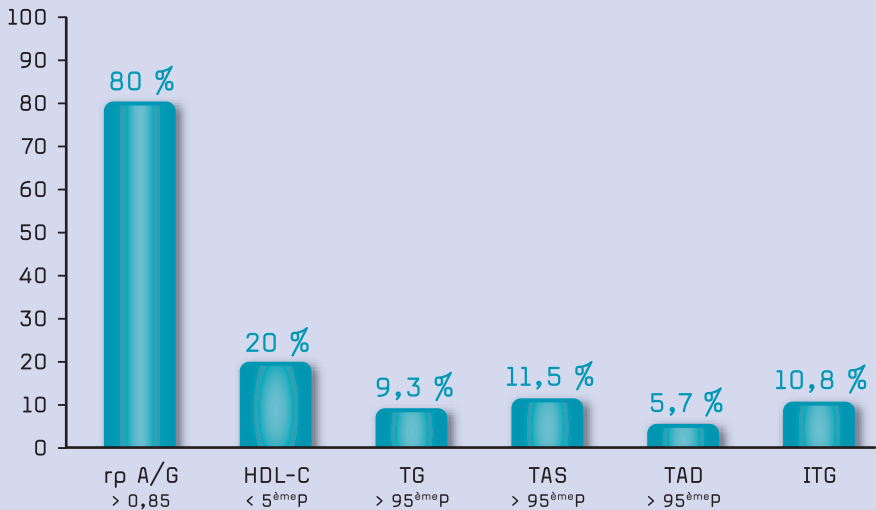
des ont montré une association entre le retard de croissance intra-utérin et un risque significativement accru de syndrome métabolique, de maladies cardio-vasculaires, de diabète de type 2 et d'obésité à l'âge adulte. Ainsi, le risque de développer un syndrome métabolique est dix fois plus élevé chez les sujets avec un poids de naissance inférieur à 2,5 kg, comparé à ceux dont le poids de naissance est normal. Enfin chez les enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin, de probables déterminants génétiques interviennent : une insulino-résistance pré-

coce a été mise en évidence chez les enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin dans certaines minorités ethniques tels les enfants indiens de 4 à 8 ans ou les enfants afro-américains de 4 à 14 ans.

L'ENFANT AVEC UN POIDS DE NAISSANCE ÉLEVÉ, NÉ DE MÈRE DIABÉTIQUE

Chez les enfants nés de mère diabétique avec un poids de naissance élevé, des études récentes ont aussi mis en évidence un risque accru de syndrome métabolique au cours de l'enfance, indépendam-

FIGURE 1 : PRÉVALENCE DES DIFFÉRENTS FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE CHEZ 200 ENFANTS OBÈSES SUIVIS À L'HÔPITAL TROUSSEAU



Légende : rp A/G : rapport masse grasse androïde / masse grasse gynoïde, mesurées par absorptiométrie biphotonique ; TG : triglycérides ; TAS : pression artérielle systolique ; TAD : pression artérielle diastolique ; ITG : intolérance au glucose, définie par glycémie à jeun < 7 mmol/l et glycémie 2h entre 7,7 et 11,1 mmol/l au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale.

ment de l'obésité. Une étude longitudinale américaine a montré que ces enfants avaient un risque trois fois plus élevé de présenter un syndrome métabolique à 11 ans, qu'ils soient obèses ou non, par rapport aux enfants de mère diabétique mais avec un poids de naissance

normal. Dans la même étude, l'obésité maternelle apparaissait comme un facteur supplémentaire de risque de syndrome métabolique dans l'enfance, suggérant le rôle de l'hyperinsulinémie in utero. Ces données doivent cependant être confirmées par d'autres travaux.

PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE

L'insulinorésistance se situe au cœur des mécanismes physiopathologiques à l'origine du syndrome métabolique. L'augmentation de la masse grasse, et en particulier de la masse grasse viscérale, est

fortement corrélée à l'insulino-résistance. En effet, le tissu adipeux périviscéral possède une très forte activité métabolique avec libération d'acides gras libres entraînant un défaut de captation du glucose dans les tissus périphériques (muscle squelettique, foie) avec hyperinsulinémie, hypertriglycéridémie et hypo-HDLcholestérolémie. Les études cliniques ont montré que la répartition abdominale de la masse grasse était positivement corrélée à l'insulinémie à jeun et à la triglycéridémie, et inversement corrélée au HDL-cholestérol, et cela indépendamment de la corpulence. De plus, les facteurs produits par le tissu adipeux tels que le $TNF\alpha$ (Tumor Necrosis Factor α), l'interleukine-6 et l'adiponectine jouent eux aussi un rôle primordial dans la physiopathologie de l'insulino-résistance (figure n°2).

Chez les enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin, la malnutrition in utero induit une altération du développement du tissu adipeux : les nouveau-nés hypotrophes présentent une quantité de masse grasse réduite à la nais-

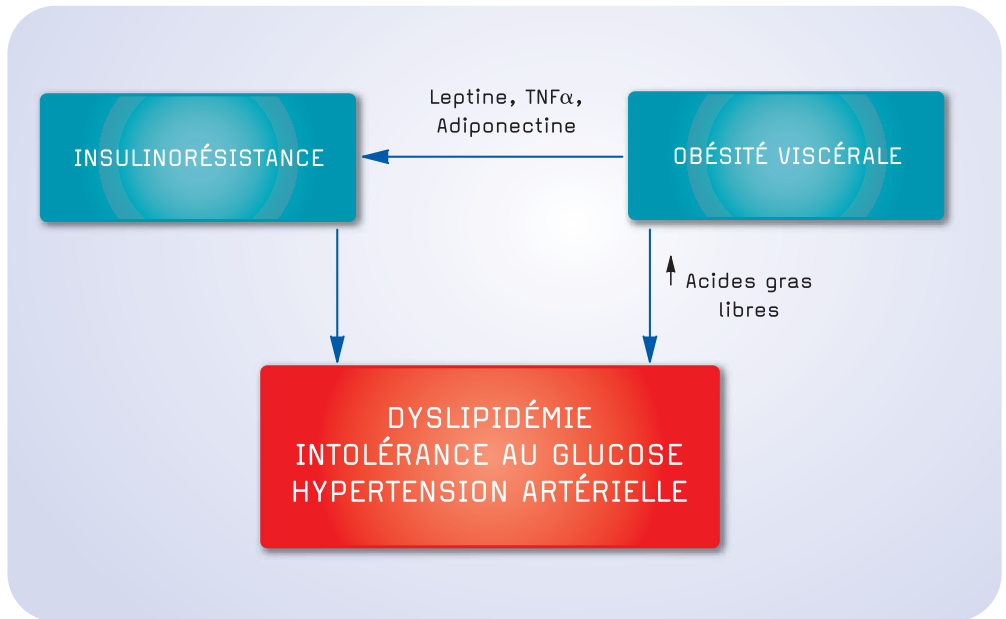
sance. Cependant, la majorité de ces enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin développent dès les premiers mois de vie une dynamique de croissance staturopondérale exagérée, dite de rattrapage, leur permettant de récupérer leur trajectoire de croissance génétiquement prévue avant l'âge de deux ans. Cette dynamique implique le développement du tissu adipeux. Deux hypothèses relient retard de croissance intra-utérin et syndrome métabolique avec insulino-résistance : soit cette association découlerait du génotype "d'épargne" dont la sélection est favorisée lors des carences énergétiques, soit elle résulterait des conséquences métaboliques et hormonales persistantes de la malnutrition in utero sur la croissance fœtale et le développement du pancréas (phénotype d'épargne). Ainsi, la "programmation fœtale", c'est-à-dire l'adaptation fœtale à un environnement intra-utérin altéré, pourrait jouer un rôle central dans l'association entre retard de croissance intra-utérin et maladies à l'âge adulte.

RISQUES À LONG TERME DU SYNDROME MÉTABOLIQUE CHEZ L'ENFANT

Chez l'adulte, la présence d'un syndrome métabolique multiplie par quatre le risque de survenue d'un accident cardio-vasculaire. Chez l'enfant obèse, la quantification de ce risque reste à ce jour difficile en raison de l'absence d'études épidémiologiques sur la survenue des événements cardio-vasculaires majeurs. Cependant, la relation est maintenant établie entre obésité dans l'enfance et risque cardio-vasculaire à l'âge adulte, indépendamment de l'évolution pondérale.

En effet, les études longitudinales ont montré que l'existence d'une obésité à l'adolescence multipliait par deux le risque de maladies coronariennes et par sept le risque d'athérosclérose à l'âge adulte, indépendamment de l'évolution pondérale à cet âge. De plus, de récentes études ont montré la présence chez l'enfant obèse de troubles de la mécanique artérielle et de la fonction endothéliale qui pourraient être les premières manifestations

FIGURE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE



d'une maladie vasculaire qui s'exprimera à l'âge adulte. Ces anomalies artérielles sont corrélées avec l'hyperinsulinémie à jeun et l'insulinorésistance et sont inversement corrélées au HDL-cholestérol. Ces données montrent donc que, dès l'enfance, la présence des composants du syndrome métabolique pourrait déterminer en grande partie le risque vasculaire lié à l'obésité.

Chez les enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin, la relation entre petit poids de naissance et risque vasculaire a, quant à elle, été établie. En effet, la malnutrition in utero et les réponses hormonales induites sont responsables d'anomalies vasculaires précoces. Par exemple, l'augmentation du cortisol plasmatique décrite chez les fœtus ayant un retard de croissance intra-utérin pourrait en

partie être responsable d'une hypertension artérielle à l'âge adulte, en raison du rôle du cortisol dans la régulation de la pression artérielle fœtale (augmentation de la sensibilité vasculaire à l'angiotensine II). De même, l'altération de l'axe hormone de croissance-IGF1 avec résistance à l'hormone de croissance jouerait un rôle en particulier sur la fonction cardio-vasculaire.

CONCLUSION

Un lien direct est maintenant établi entre, d'une part, l'insulinorésistance chez l'enfant et, d'autre part, le risque vasculaire à l'âge adulte : de nombreuses études ont confirmé le rôle de l'insulinorésistance dans les lésions vasculaires précoces et sur le risque de mortalité à l'âge adulte, en particulier chez les enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin. L'accroissement de la prévalence de l'obésité infantile peut laisser craindre une

recrudescence de pathologies cardio-vasculaires au cours des prochaines décennies. Il est donc nécessaire de disposer d'une définition spécifique à l'enfant pour dépister le syndrome métabolique afin d'envisager des moyens thérapeutiques adaptés, en complément de la prise en charge diététique et de la lutte contre la sédentarité.

Dr Béatrice DUBERN
Hôpital Armand-Trousseau,
AP-HP, Paris

BIBLIOGRAPHIE

Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM et coll. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938-941 (Review)

Bonney C, Verma A, Tucker R, Vohr B. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: e290-e296

Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI et coll. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* ; 2004; 109 : 433-438

Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (suppl): 149S-156S (Review)

Tounian P, Aggoun Y, Dubern B et coll. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children : a prospective study. *Lancet* 2001 ; 358: 1400-1404

Weiss R, Dziura J, Burgert TS et coll. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004 ; 350 :2362-2374

Vitamine E, accidents cardio-vasculaires et cancers : aucun effet bénéfique... au contraire !

Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. A randomized controlled trial. The HOPE and HOPE-TOO trial investigators. JAMA 2005, 293: 1338-1347

Les vitamines anti-oxydantes s'opposent au "stress oxydatif" impliqué dans l'athérogenèse et la carcinogenèse. Parmi celles-ci, la vitamine E a été testée sans succès dans plusieurs études, peut-être en raison d'une durée de suivi des patients trop courte. Dans cette optique, l'étude HOPE TOO est une extension de l'étude HOPE, cette dernière n'ayant pas montré d'effet protecteur de la vitamine E sur les accidents cardio-vasculaires après 4,5 ans de suivi moyen.

Parmi les 267 centres participants à HOPE, 174 acceptèrent de participer à HOPE TOO. Ces centres avaient initialement inclu 7030 patients dans HOPE, dont 3994 acceptèrent de participer à HOPE TOO. La durée moyenne de suivi des patients fut de 7 ans.

Les patients ayant accepté de participer à HOPE TOO étaient comparables à ceux n'y ayant pas participé. La compliance au traitement fut bonne, comme en attestèrent le comptage des comprimés et l'élévation du taux sérique de vitamine E chez les patients en recevant. Les résultats de cette étude bien menée ont, cependant, été négatifs : aucun effet significatif de la vitamine E ne fut retrouvé, tant sur l'incidence des cancers et des

décès par cancers que sur celle des accidents cardio-vasculaires.

En revanche, les poussées d'insuffisance cardiaque et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque furent plus nombreuses dans le groupe vitamine E (14,7 %) que dans le groupe placebo (12,6 %) ($p < 0,007$), soit un risque majoré de 19 %. Cet effet indésirable, confirmé par l'échographie cardiaque, est pour l'instant mal expliqué.

Quoiqu'il en soit et comme le concluent sagement les auteurs, cette étude montre une fois de plus que les "produits naturels", même inefficaces, ne sont pas forcément sans risque !

Perception parentale du surpoids des enfants âgés de 3 à 5 ans

Parental perception of overweight in 3-5 years olds.

Carnell S. et al,

International Journal of Obesity 2005 ; 29 : 353-355

Il n'est pas facile pour des parents de prendre réellement conscience du surpoids de leur enfant, et ce, d'autant plus que l'enfant est jeune.

Une étude a été menée en Angleterre sur un échantillon de 564 familles. Les enfants recrutés dans les écoles étaient pesés et mesurés de façon standardisée, et un questionnaire était distribué aux parents. Ce questionnaire explorait leur attitude envers le poids (en terme de perception et non de chiffres) et les habitudes alimentaires de leur enfant, ainsi que le poids et la taille des parents et leur ressenti à ce sujet. La moyenne d'âge des parents était de 34,9 ans, et ce sont les mères (94,5 %) qui ont très majoritairement répondu.

Les résultats sont édifiants : seulement 1,9 % des parents d'enfants en surpoids et 17,1 % des

parents d'enfants obèses perçoivent que leur enfant est trop gros ! Et ceci n'est pas en relation avec l'âge, le poids ou le niveau d'éducation des parents.

Environ 2/3 (62,5 %) des parents d'enfants en surpoids et 3/4 (75,6 %) des parents d'enfants obèses sont inquiets pour l'avenir pondéral de leur enfant, comparé à 40 % des parents d'enfants de poids normal.

Étrange constatation que d'observer combien les parents ne voient pas la réalité du moment présent, mais sont plutôt inquiets dans la projection du "problème poids" dans l'avenir, comme s'il ne les concernait pas personnellement, mais était plutôt de l'ordre d'une responsabilité collective ! Cette distorsion peut cependant être due à un manque d'objectivité des parents vis-à-vis de leurs enfants, ou à une réticence à reconnaître ce que, en fait, ils perçoivent parfaitement.

Il y a donc encore un vaste chemin à parcourir, pour que la prévention soit efficace sur les populations concernées.

Objectif Nutrition, La Lettre de l'Institut Danone

Directeur de la publication :
Pr Jean Navarro, AP/HP, Paris.

Rédacteur en chef :
Dr Jean-Laurent Le Quintrec,
Hôpital Ste-Périne, AP/HP,
Paris.

Rédactrice en chef adjointe :
Sandrine Piredda, Danone
France, Paris.

Secrétaire de rédaction :
Amandine de Francqueville,
Danone France, Paris.

Comité de rédaction :
Dr Brigitte Boucher, Paris ;
Pr Pierre Bourlioux,
Faculté de Pharmacie, Paris ;
Pr Frédéric Gottrand, CHU Lille ;
M. Saadi Lahlou, Paris ;
Pr Fernand Lamisse, Tours ;
Dr Martine Pellae, Hôpital
Bichat, AP/HP, Paris ; Pr Daniel
Rigaud, CHU Le Bocage, Dijon.

Conception-réalisation :
PolyPrint Agence - Baton Rouge
20/22 rue Labrouste
75015 Paris.

Chef d'édition :
Jean-Charles Fauque.

Photogravure/Impression :
Diamant Graphic.
Dépôt légal : 3^e trimestre 2005.
N° ISSN : 1166357 X.

XIV^{èmes} Rencontres Scientifiques de Nutrition

L'Institut Danone organise ses **XIV^{èmes} Rencontres de Nutrition** le 24 novembre 2005, à l'Institut Océanographique, à Paris.

Cette journée de conférences et d'échanges, ouverte aux chercheurs et professionnels de la santé permettra d'aborder la thématique :

"Activité physique, alimentation et développement de l'enfant",

à travers de nombreuses conférences regroupées en deux sessions :

- Activité physique, sédentarité et alimentation : quels impacts métaboliques ?
- L'enfant et l'activité physique : quelles réalités ?

La journée sera l'occasion de récompenser les Lauréats des Prix Alimentation et Santé 2005 et de rencontrer les lauréats de l'Appel d'Offres Institut Danone / Fondation Recherche Médicale 2005.

Par ailleurs, le Pr David Barker, lauréat du Prix Danone International de Nutrition 2005, viendra exposer sa théorie sur l'influence de l'état nutritionnel in utero et de la mère sur le développement ultérieur des pathologies à long terme.

Le programme et le formulaire d'inscription sont disponibles sur Internet :

www.institutdanone.org



Créé en 1991, l'Institut Danone rassemble des scientifiques, des médecins et des personnalités du monde de la nutrition.

Il a pour mission :

- d'encourager la recherche dans le domaine de la Nutrition ;
- d'informer et de former les professionnels de santé sur tous les sujets liés à l'alimentation ;
- de participer, par des actions d'éducation et d'information, à l'amélioration de l'alimentation de l'ensemble de la population.

L'Institut Danone est une association régie par la loi de juillet 1901.

Ses publications ne contiennent aucune information à caractère commercial.