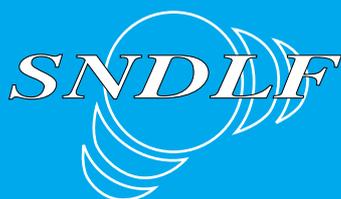


Société de Nutrition et de Diététique de Langue Française



volume 36

2001

hors série 1

Cah. Nutr. Diét., 2001, 36, 2S1-2S163

cahiers de nutrition et de diététique

Collège des Enseignants de Nutrition

632303

Indexés dans, indexed in *Chemical Abstracts*, *EMbase* (Excerpta Medica) et *Pascal* (INIST/CNRS)

 MASSON

2nd cycle

Liste des auteurs

A. Avignon
P. Barbe
A. Basdevant
J.-L. Bresson
C. Colette
T. Constans
J. Cosnes
P. Crenn
J. Delarue
D. Fouque
M. Gerber
H. Gin
F. Guebre-Egziabher
B. Guy-Grand
X. Hébuterne
M. Krempf
D. Lalau
F. Lamisse
B. Lesourd
A. Martin
J.-C. Melchior
B. Messing
L. Monnier
P. Moulin
J.-M. Oppert
T. Piche
D. Quilliot
D. Raccah
D. Rigaud
C. Simon
J.-L. Schlienger
P. Vague
K. Vahedi
P. Valensi
B. Vialettes
O. Ziegler

Comité de rédaction

J.-L. Bresson
J. Delarue
M. Romon
C. Simon

Coordination

J.-L. Bresson

SOMMAIRE

- 7** Besoins nutritionnels (16, 21, 24, 34, 110, 111, 179)
 - Besoins et apports nutritionnels conseillés
 - Besoins nutritionnels au cours de la grossesse et de la lactation
 - Conseils nutritionnels, évaluation des apports et prescription d'un régime
 - Alimentation du sportif

- 26** Risques liés à l'alimentation (73)
 - Les risques toxicologiques
 - Les toxi-infections alimentaires

- 41** Alimentation et cancer (139)

- 48** Alcoolisme (45)

- 57** Sémiologie des troubles du comportement alimentaire de l'adulte - Anorexie et boulimie (42)

- 63** Obésité de l'enfant et de l'adulte (267)

- 73** Diabète de type II (17, 233)
 - Physiopathologie
 - Prise en charge
 - Diabète et grossesse

- 88** Athérosclérose (128, 129, 130)
 - Physiopathologie, évaluation du risque cardio-vasculaire, prévention nutritionnelle
 - Facteurs nutritionnels de l'HTA
 - Les hyperlipoprotéïnémies
 - Sédentarité, activité physique et prévention du risque

- 111** Evaluation de l'état nutritionnel (110)

- 117** Dénutrition (110, 295)

- 126** Troubles nutritionnels du sujet âgé (61)

- 133** Amaigrissement (110, 295)

- 137** Alimentation entérale et parentérale (110)

- 150** Anémies nutritionnelles (222, 297)

- 157** Nutrition et insuffisance rénale (179, 253)

PROGRAMME DE LA RÉFORME DU DEUXIÈME CYCLE

Arrêté du 10/10/2000 (JO 17/10/2000)

Première partie : enseignement transversal

Module 2. De la conception à la naissance

Item 16. Grossesse normale. Besoins nutritionnels d'une femme enceinte

- Expliquer les particularités des besoins nutritionnels d'une femme enceinte.

Item 17. Principales complications de la grossesse

- Savoir diagnostiquer et connaître les principes de prévention et de prise en charge du diabète gestationnel.

Item 21. Prématurité et retard de croissance intra-utérin : facteurs de risque et prévention

- Expliquer les principaux facteurs de risque et savoir expliquer les éléments de prévention de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin.

Item 24. Allaitement

- Argumenter les techniques et les bénéfices de l'allaitement maternel.

Module 3. Maturation et vulnérabilité

Item 34. Alimentation et besoins nutritionnels du nourrisson et de l'enfant

- Expliquer les besoins nutritionnels du nourrisson et de l'enfant.
- Prescrire le régime alimentaire d'un nourrisson.
- Argumenter les principes de la prévention et de la prise en charge de l'obésité de l'enfant.

Item 42. Troubles du comportement alimentaire de l'enfant et de l'adulte

- Donner des conseils d'hygiène alimentaire.
- Savoir diagnostiquer une anorexie mentale et une boulimie.
- Argumenter les principes de la prise en charge des troubles du comportement alimentaire.

Item 45. Addictions et conduites dopantes (alcool)

Module 5. Vieillesse

Item 56. Ostéoporose

- Savoir diagnostiquer une ostéoporose.
- Argumenter les principes de traitement et la surveillance (au long cours).

Item 61. Troubles nutritionnels chez le sujet âgé

- Savoir diagnostiquer un trouble nutritionnel chez le sujet âgé.
- Apprécier les signes de gravité et le pronostic.
- Argumenter les principes du traitement et la surveillance (au long cours).

Module 7. Santé, environnement, maladies transmissibles

Item 73. Risques sanitaires liés à l'eau et à l'alimentation ; toxi-infections alimentaires

- Préciser les principaux risques liés à la consommation d'eau et d'aliments dans les pays développés et en voie de développement.
- Préciser les paramètres de qualité des eaux d'alimentation et les méthodes de contrôle.
- Savoir diagnostiquer une toxi-infection alimentaire et connaître les principes de prévention.
- Adopter une conduite pratique devant une toxi-infection familiale ou collective.

Item 110. Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte. Evaluation de l'état nutritionnel. Dénutrition

- Exposer les besoins nutritionnels de l'adulte, de la personne âgée, de la femme enceinte.
- Evaluer l'état nutritionnel d'un adulte sain et d'un adulte malade.
- Argumenter la prise en charge d'une dénutrition.
- Mener une enquête alimentaire et prescrire un régime diététique.

Item 111. Sports et santé. Aptitude aux sports chez l'enfant et chez l'adulte. Besoins nutritionnels chez le sportif

- Exposer les besoins nutritionnels chez le sportif enfant et chez le sportif adulte.

Module 9. Athérosclérose - hypertension - thrombose

Item 128. Athérome : épidémiologie et physiopathologie
– Expliquer l'épidémiologie et les principaux mécanismes de la maladie athéromateuse et les points d'impact des thérapeutiques. Préciser l'évolution naturelle.

– Savoir réaliser la prise en charge au long cours d'un malade polyathéromateux.

Item 129. Facteurs de risque cardio-vasculaire et prévention
– Expliquer les facteurs de risque cardio-vasculaire et leur impact pathologique.

– Prendre en charge les hyperlipoprotéïnémies.

– Appliquer la prévention primaire et secondaire des facteurs de risque cardio-vasculaire et les stratégies individuelles et collectives.

Item 130. Hypertension artérielle de l'adulte

– Expliquer l'épidémiologie, les principales causes et l'histoire de l'hypertension artérielle de l'adulte.

– Savoir appliquer le traitement et la prise en charge au long cours de l'hypertension artérielle.

Module 10. Cancérologie

Item 139. Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers

– Expliquer et hiérarchiser les facteurs de risque des cancers les plus fréquents.

– Expliquer les principes de prévention primaire (tabac) et secondaires (dysplasie du col utérin).

Module 11. Synthèse clinique et thérapeutique

Item 179. Prescription d'un régime diététique

– Prescrire un régime diététique en fonction de la pathologie et du contexte clinique.

Deuxième partie : maladie et grands syndromes

Item 222. Anémie par carence martiale

– Savoir diagnostiquer une anémie par carence martiale.
– Savoir appliquer le traitement et la surveillance de l'évolution.

Item 233. Diabète de type I et II de l'enfant et de l'adulte. Complications

– Savoir diagnostiquer un diabète chez l'enfant et l'adulte.

– Apprécier les signes de gravité et le pronostic.

– Savoir diagnostiquer et traiter une décompensation acido-cétosique.

– Argumenter les principes du traitement et la surveillance.

Item 253. Insuffisance rénale

Item 267. Obésité de l'enfant et de l'adulte

– Savoir diagnostiquer une obésité chez l'enfant et l'adulte.

– Apprécier les signes de gravité et le pronostic.

– Accompagner le patient et sa famille dans sa démarche de contrôle pondéral.

– Connaître les facteurs favorisant l'obésité de l'enfant et de l'adulte et les mesures de prévention ou argumenter les principes du traitement et de la surveillance.

Troisième partie : orientation diagnostique

Item 295. Amaigrissement

– Devant un amaigrissement : argumenter les hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Item 297. Anémies

AVANT-PROPOS

La rédaction des Cahiers – organe de la SNDLF – a le plaisir de mettre à la disposition de ses lecteurs les textes de ce numéro hors série réalisé à l’initiative du Collège des Enseignants de Nutrition dans le but de fournir un “poly” à vocation nationale à l’usage des étudiants en médecine de 2^e cycle.

Les différents chapitres suivent au plus près les nouveaux programmes. Ces textes, non signés, ont été rédigés par des enseignants de nutrition de diverses facultés de médecine françaises, sous l’égide d’un comité de rédaction spécifique présidé par Jean-Louis Bresson et comprenant Jacques Delarue, Monique Romon et Chantal Simon.

Ce “poly” témoigne du désir des responsables de l’enseignement médical de la nutrition d’homogénéiser leur enseignement et de fournir aux étudiants un guide complétant leurs cours.

Les auteurs et le comité de relecture doivent en être remerciés.

La réalisation matérielle de ce numéro n’a été possible que grâce à l’aide de l’Institut Roche de l’Obésité.

Ces textes sont accessibles gratuitement, sous Word et en PDF, sur les sites Internet suivants : e2med (Masson), AFN-SNDLF et Roche Pharma.

*Bernard GUY-GRAND
pour la Rédaction des Cahiers*

Besoins nutritionnels (1)

Besoins et apports nutritionnels conseillés

Besoins nutritionnels au cours de la grossesse et de la lactation

Points à comprendre

• Besoins et apports nutritionnels conseillés

Le besoin physiologique en un nutriment est la plus faible quantité de ce nutriment, sous la forme chimique la plus adaptée, nécessaire à l'organisme pour maintenir un développement et un état de santé normaux, sans perturber le métabolisme des autres nutriments.

L'apport alimentaire le plus approprié correspondrait donc à celui qui serait tout juste suffisant, compte tenu de la biodisponibilité, pour couvrir le besoin physiologique en ce nutriment, évitant de solliciter à l'extrême les mécanismes de régulation et d'entraîner une déplétion ou une surcharge des réserves.

Il est aujourd'hui impossible d'évaluer en routine le besoin physiologique en un nutriment chez un individu donné. Cette difficulté tient au fait que sa valeur diffère d'une personne à l'autre et que nous ne disposons d'aucun marqueur suffisamment précis et fiable pour prédire ces variations. En conséquence, il n'est pas possible de définir, pour chaque individu, l'apport alimentaire qui lui serait le plus approprié.

En pratique, on cherche à déterminer la quantité de nutriments qu'il faudrait apporter pour couvrir les besoins de presque tous les individus d'une population donnée afin de la protéger, dans son ensemble, du risque de carence. On appelle cette valeur "apport de sécurité" ou "apport nutritionnel conseillé" (ANC). Par définition, les ANC sont donc supérieurs aux besoins de la plupart des membres de la population qu'ils visent, sans que l'on puisse préciser l'ampleur de la différence chez un individu donné. En aucun cas, ils ne doivent être assimilés à la quantité de nutriment que chaque individu devrait consommer, même si le terme d'apport "recommandé" a pu prêter à confusion par le passé. Ces valeurs ne permettent pas non plus de juger de la façon dont l'apport alimentaire d'un individu donné couvre ses besoins. Les ANC ne constituent donc qu'un guide utile pour l'alimentation de collectivités.

• Besoins nutritionnels au cours de la grossesse et de la lactation

Les recommandations d'apport en énergie les plus généralement publiées sont dépourvues de toute réalité physiologique. Intervenir sur la quantité d'énergie spontanément consommée par la femme enceinte n'est donc pas justifié, excepté, naturellement, en cas de gain pondéral insuffisant ou excessif.

Quant aux autres nutriments, tout indique actuellement que des mécanismes spécifiques d'adaptation permettent à des femmes bien nourries, en bonne santé, ayant à leur disposition une alimentation variée, de mener une grossesse normale à son terme, sans autre ressource que celle que procure l'augmentation spontanée de leur consommation alimentaire. Il n'existe, en particulier, aucune justification à une supplémentation systématique en vitamines et oligo-éléments. Dans ces conditions, seul un complément d'acide folique (prévention des défauts de fermeture du tube neural), de vitamine D (prévention des tétanies néonatales) ou de fer (traitement de l'anémie par carence en fer) peut être utile.

Seules certaines situations, exposant à des risques bien définis, justifient une intervention sous la forme de suppléments plus complexes.

Pour approfondir

Estimation des besoins

Evaluation à partir des apports

Une des approches les plus anciennes consiste à prendre pour référence la consommation spontanée d'énergie et de nutriments de groupes de sujets apparemment en bonne santé.

La première faiblesse de cette méthode est précisément de préjuger de la bonne santé des membres du groupe étudié. L'autre est d'admettre *a priori* que le régime qu'ils consomment est dénué de tout effet indésirable à long terme. Cette supposition appelle de sérieuses réserves, notamment parce que : 1) l'alimentation des premières années de la vie pourrait laisser une "empreinte métabolique" favorisant, à long terme, l'apparition d'hypertension, de diabète, etc. ; 2) chez l'adulte, les différences de risques de maladies, notamment cardio-vasculaires, selon les différentes régions d'Europe recouvrent aussi d'importantes dif-

férences de modes de vie et d'habitudes alimentaires. Enfin, la mesure de la consommation alimentaire demeure très imprécise chez l'enfant comme chez l'adulte, et il n'est pas possible d'en tirer d'information fiable pour certains nutriments, tels les minéraux, les vitamines ou les oligo-éléments.

Cependant, la méthode reste très utilisée chez le nourrisson allaité exclusivement au sein : 1) de nombreuses raisons conduisent à considérer le lait de femme comme l'aliment complet qui lui est le mieux adapté ; 2) il est possible de mesurer avec une bonne précision la quantité de lait consommée par des nourrissons en bonne santé, ainsi que sa teneur en nutriments, puis d'en déduire la quantité moyenne apportée pour la prendre en référence ("modèle du lait de femme"). En réalité, cette méthode ne mesure pas les besoins et aboutit à des valeurs qui les surestiment. D'autre part, les estimations faites au cours de l'allaitement maternel ne sont pas directement transposables aux préparations pour nourrissons, dans la mesure où la biodisponibilité de nombreux nutriments est sensiblement plus élevée dans le lait de femme que dans les préparations dérivant du lait de vache.

La méthode factorielle

La méthode factorielle se fonde sur la somme des besoins de maintenance et de croissance, et, pour l'énergie, de ceux liés à l'activité physique.

Le besoin de maintenance représente généralement les pertes obligatoires par la peau, les phanères, les urines, les selles, etc. Dans certains cas, les pertes obligatoires peuvent conduire à sous-estimer le besoin de maintenance. C'est le cas pour les protéines. D'autre part, la couverture du besoin de maintenance ne dépend pas seulement du niveau d'apport du nutriment considéré : elle peut être affectée par d'autres nutriments. Ainsi, la quantité d'énergie consommée interfère avec la couverture du besoin en protéines, en favorisant l'adaptation aux faibles apports.

La méthode des bilans

La méthode des bilans consiste à évaluer précisément la différence entre les apports et les pertes d'un nutriment donné, le besoin étant couvert lorsque cette différence est nulle. Plus généralement, elle permet d'obtenir des informations sur l'utilisation nette d'un nutriment. C'est une technique extrêmement exigeante, qui présente des erreurs systématiques (surestimation des apports et sous-estimation des pertes), plus ou moins importantes selon le soin qu'on y apporte, conduisant à sous-estimer les besoins.

Ses résultats dépendent aussi du temps nécessaire pour atteindre l'équilibre du bilan après une modification des apports. Par exemple, si les réserves de l'organisme sont très importantes par rapport aux apports quotidiens (comme dans le cas du calcium, du phosphore ou du magnésium), un temps très long, probablement des mois, s'écoulera avant d'atteindre un nouvel équilibre. En dépit de ses limites, la plupart des informations fiables a été obtenue grâce à cette technique. Elle permet, au moins, de vérifier l'adéquation des apports habituels et, à des niveaux d'apports faibles ou nuls, de mesurer les pertes obligatoires de nutriments. Combinée à l'usage de traceurs non radioactifs, elle permet de mieux caractériser l'absorption ou les vitesses d'échange entre les différents compartiments. Avec ces raffinements, la méthode des bilans demeure un outil de choix pour l'étude des besoins, tant que de nouvelles méthodes n'auront pas été parfaitement validées.

La prévention des carences

L'estimation du besoin peut aussi s'appuyer sur les données cliniques, biologiques ou épidémiologiques relatives à une carence spécifique. La prévention du scorbut dans la Royal Navy est le premier et, sans doute, le plus frappant exemple de cette démarche. Des expériences beaucoup plus récentes ont confirmé qu'il est possible de prévenir ou de traiter le scorbut avec des doses aussi faibles que 10 mg/j. Cependant, des

apports beaucoup plus élevés sont nécessaires pour éviter l'apparition des signes cliniques, en 4 à 6 semaines, chez des volontaires sains recevant un régime carencé (technique de déplétion-réplétion). De même, seuls des apports plus élevés permettent de compenser les pertes de vitamine C liées à son catabolisme au cours d'un régime normal.

Assimiler le besoin en un nutriment à la quantité minimum qu'il faut en fournir pour corriger ou juste éviter la carence conduirait donc à des apports insuffisants.

Réalisation des mesures et interprétation

L'évaluation des besoins repose sur des mesures (des apports, des pertes...) dont l'objectif est de définir avec précision la distribution réelle des besoins (moyenne et écart type) au sein d'une population. Naturellement, il n'est possible d'étudier qu'un sous-groupe de sujets qui ne doit pas comporter de biais de sélection et être d'un effectif suffisamment important pour représenter de façon satisfaisante la population visée.

A l'échantillonnage du nombre se superpose celui du temps : la durée des mesures doit être d'autant plus longue que la variabilité d'un jour à l'autre du paramètre mesuré est élevée. Le coefficient de variation (écart type/moyenne) est habituellement de l'ordre de 15 %. Malheureusement, la distribution statistique des besoins n'est pas toujours connue avec la précision souhaitable, voire n'est pas définie pour certains nutriments ou certaines classes d'âges. Par exemple, le besoin en protéines a fait l'objet de nombreuses études chez le jeune enfant et l'adulte, mais seuls deux articles portent sur la vingtaine d'années qui sépare ces deux groupes. Dans ces conditions, le besoin moyen est estimé par interpolation, en considérant que le besoin d'entretien est constant et proportionnel à la masse maigre et le besoin pour la croissance proportionnel à sa vitesse. Tous ces calculs admettent implicitement que la distribution des besoins obéit à une loi normale. Cette hypothèse n'est pas toujours vérifiée : le besoin en fer de la femme en période d'activité génitale s'en écarte notablement.

Les évaluations du besoin devraient être interprétées en tenant compte des capacités individuelles d'adaptation à des apports très différents. Le manque d'information dans ce domaine limite notre aptitude à évaluer l'influence respective des facteurs alimentaires, digestifs et systémiques sur le devenir des nutriments. Ces facteurs déterminent pourtant leur "biodisponibilité", c'est-à-dire l'efficacité avec laquelle ils sont absorbés et utilisés par l'organisme. Cette information est évidemment nécessaire pour passer d'un besoin physiologique à un apport alimentaire de référence. L'influence de l'hôte sur la biodisponibilité est généralement négligée et le terme désigne le plus souvent les seuls effets du régime ou des aliments sur l'absorption des nutriments. Ils peuvent être très importants, comme en témoigne la différence d'absorption du fer hémérique et minéral. Cela implique que la biodisponibilité ne peut être évaluée qu'*in vivo* et qu'il est hasardeux de généraliser des résultats obtenus dans des conditions très précises.

Deux exemples : besoins en énergie et en protéines

Besoin en énergie

Le besoin énergétique de l'adulte est très variable d'un individu à l'autre, même au repos (métabolisme de base ou MB, d'un facteur 2 et plus). Cela est essentiellement lié à des différences de composition corporelle, puisque les variations de masse maigre expliquent 60 à 80 % de la variance interindividuelle du MB (dans une population normale, la masse maigre est étroitement corrélée à la taille). Le sexe et la masse grasse ne rendent compte que de 2 % environ de ces différences. Le MB correspond à l'énergie nécessaire à l'entretien des gradients électrochimiques, au renouvellement des constituants cellulaires, au fonctionnement des fonctions intégratives (ventilation, circulation, système nerveux...), à jeun et avant toute activité.

L'activité physique constitue l'autre source majeure de variations interindividuelles de la dépense énergétique. Pourtant, il est presque impossible d'évaluer avec précision sa contribution

au cours de la vie quotidienne d'un individu donné. Les mesures réalisées sur des groupes de sujets pratiquant une activité précise (plus d'une centaine de modes d'activité différents ont ainsi été étudiés) n'apportent qu'un ordre de grandeur, dans la mesure où leurs valeurs diffèrent sensiblement selon les conditions. Le plus grand progrès, dans ce domaine, vient de la possibilité de quantifier la dépense énergétique des 24 heures (DE24) par une technique élégante et très peu contraignante pour les sujets qui s'y prêtent : la dilution de $^2\text{H}_2^{18}\text{O}$. Elle ne donne pas un accès direct à la dépense due à l'activité, mais on estime que l'essentiel de la différence entre DE24 et MB lui est imputable. La dépense d'activité peut alors être chiffrée sous la forme d'un multiple du MB : le niveau d'activité physique (NAP), qui résulte de la division de la dépense énergétique des 24 heures (DE24) par le MB. Ainsi, le NAP d'un homme sédentaire sera d'environ 1,5, alors que celui d'un sujet physiquement très actif pourra dépasser 2. La DE24 peut donc varier de 1 800 kcal chez une femme n'ayant aucune activité physique à 3 400 kcal chez un homme ayant une activité physique très importante.

Le besoin de maintenance correspond à l'apport énergétique pour lequel le poids reste constant, c'est-à-dire à un apport d'énergie égal à la dépense.

Chez le nourrisson et l'enfant, le besoin pour la croissance est estimé d'après la relation existant entre le gain pondéral ($y = \text{g/jour}$) et la quantité totale d'énergie consommée ($x = \text{kcal/jour}$). Dans un groupe de nourrissons, la pente de la droite de régression de la vitesse de croissance pondérale en fonction de la consommation d'énergie représente le besoin énergétique pour la croissance. Il est de 5 kcal par gramme de gain pondéral. Grâce à une combinaison de techniques, il est possible de distinguer le coût de synthèse des nouveaux tissus (1,5 kcal/g), de l'énergie qu'ils contiennent (3,5 kcal/g). En valeur relative, le coût énergétique de la croissance est très élevé au cours des premières semaines de vie (de l'ordre de 30 % de la dépense énergétique totale), mais ne représente plus que quelques pour cent de la dépense à 5 ans. D'autre part, l'intersection de la droite avec l'axe des abscisses correspond à la consommation énergétique à croissance nulle, c'est-à-dire à la dépense de maintenance.

Chez l'adulte, le besoin énergétique représente la moyenne du besoin pour la maintenance du groupe de sujets pris en référence. Chez l'enfant, c'est la moyenne du besoin de maintenance plus celle du besoin de croissance du groupe d'enfants pris comme référence.

Besoin en protéines

Chez l'adulte jeune, la masse protéique est stable, ce qui implique que synthèse et protéolyse soient, en moyenne, égales. Toutefois, le catabolisme des acides aminés essentiel ne s'annule pas complètement lorsque le régime est appauvri en l'un des deux ou en période de jeûne. Un apport quotidien égal à leur oxydation résiduelle est donc nécessaire pour permettre à la synthèse en protéique de compenser la protéolyse. Il faut y ajouter la quantité d'acides aminés essentiels qui échappent au recyclage, soit parce qu'ils sont entrés dans une voie de transformation (par exemple, tryptophane vers la sérotonine), soit parce qu'ils ont été incorporés dans des protéines définitivement perdues (peau et phanères...). Ceci est également vrai pour les acides aminés non essentiels. Ces deux postes ne représentent qu'une très faible part de la quantité totale d'acides aminés incorporés chaque jour dans les protéines (de l'ordre de 200 à 300 g/j¹), l'essentiel provenant de la protéolyse.

Chez l'enfant, au contraire, la croissance se traduit par une augmentation de la masse cellulaire, donc de la masse protéique totale. Cette déposition protéique dépend donc d'un apport d'acides aminés essentiels en quantité égale à ce qui est incorporé dans l'organisme. Le besoin pour la croissance est donc la quantité d'azote et d'acides aminés essentiels qui permet, lorsque le besoin de maintenance est couvert, d'assurer l'accroissement de la masse maigre. Chez le prématuré ou le nouveau-né, l'une des voies permettant normalement la synthèse

d'acides aminés non essentiels peut être immature. Dans ce cas, la synthèse protéique est transitoirement dépendante de l'apport de cet acide aminé, conditionnellement essentiel.

De nombreuses analyses de la qualité des aliments consommés selon l'âge, le sexe ou les niveaux socio-économiques étaient disponibles dès le XIX^e siècle en Europe, comme aux Etats-Unis. On a cru pouvoir conclure de ces informations qu'un apport protéique de 118 à 125 g/j¹ constituait "une limite en dessous de laquelle il ne faut pas descendre, si l'on souhaite maintenir force et santé" chez l'adulte. Ce n'est que pendant le premier quart du siècle dernier qu'il a été prouvé que ces valeurs sont en fait très supérieures au besoin minimum (estimé à moins de 60 g/j¹ en 1911), démontrant que l'étude de la consommation spontanée n'est pas un outil approprié à la détermination du besoin.

La méthode factorielle permet de prédire le besoin en protéines à partir de la mesure des pertes obligatoires d'azote. La détermination des pertes minima urinaires et fécales est réalisée chez des sujets sains recevant un régime dépourvu de protéines, mais fournissant énergie et micro-nutriments en quantités normales. Elles sont remarquablement reproductibles d'une étude à l'autre et s'élèvent à 53 mg/kg¹/j¹ (41-69 mg N/kg¹/j¹). La quantité d'azote perdue par transpiration ou dans les phanères, sans être aussi importante, n'est pas négligeable. La perte d'azote par la transpiration dans les quantités les plus habituelles est de l'ordre de 150 mg/j¹, mais peut atteindre 500 mg/j¹ lors d'un régime riche en protéines et peut être très supérieure au cours d'un exercice intense. On l'estime en moyenne à 250 mg/j¹ (4 mg N/kg-1/j¹) auxquels il faut ajouter des pertes mineures (salive, crachat... ; 2 mg/kg¹/j¹), soit un total de 6 mg/kg¹/j¹. La somme des pertes correspond à environ 60 mg N/kg¹/j¹. Théoriquement, ces pertes devraient être couvertes par un apport équivalent de protéines (0,38 g/kg/j¹) entièrement utilisables par l'organisme, soit à peu près 27 g/j¹ pour un sujet de 70 kg. En réalité, plusieurs études ont montré qu'il est impossible de maintenir constante la masse protéique de l'organisme avec une telle ration et qu'un résultat satisfaisant ne peut être atteint qu'en la majorant de 30, voire 45 %. Il est donc apparu préférable, chez l'adulte, d'étudier directement les conditions d'équilibre du bilan azoté.

Le besoin pour la croissance peut être calculé à partir de la vitesse du gain pondéral à un âge donné, si l'on admet que sa composition est constante et comporte 16 % des protéines. L'accroissement de la masse protéique passe ainsi de 0,93 g/kg¹/j¹ à 1 mois à moins de 0,2 g/kg¹/j¹ entre 9 et 12 mois. A mesure que le besoin pour la croissance diminue avec le ralentissement du gain pondéral, le besoin de maintenance augmente en proportion de la masse protéique, ce qui fait que la somme des besoins de croissance et de maintenance est constante pendant les 2 ou 3 premières années de la vie.

La méthode des bilans permet de déterminer la quantité d'azote fixée ou perdue par l'organisme par différence entre la quantité apportée et la quantité éliminée. Une différence nulle représente le point d'équilibre chez l'adulte, alors que chez l'enfant il correspond à la différence positive qui accompagne la vitesse de croissance jugée la plus satisfaisante. En pratique, un groupe de sujets reçoit de façon séquentielle pendant des périodes de 1 à 3 semaines (méthode courte), ou de plusieurs mois (méthode longue), différentes quantités de protéines, l'apport énergétique étant soigneusement maintenu constant. Le besoin minimum de chaque sujet correspond à la plus faible des rations permettant d'atteindre le point d'équilibre recherché. Les premières difficultés, mais non les moindres, concernent évidemment la mesure précise des entrées et des pertes. La construction d'une courbe dose-réponse à l'aide de plusieurs niveaux d'apport permet de minimiser les variations intra-individuelles. Toutefois, il persiste des erreurs systématiques, surestimant les apports et sous-estimant les pertes, qui expliquent que le bilan azoté d'un adulte normal à l'équilibre soit positif alors qu'il devrait être nul. Une interpolation est souvent nécessaire pour cerner au plus près la quantité minimum de protéines couvrant exactement le besoin. Il faut alors prendre garde au fait que la relation entre bilan azoté et apports n'est pas linéaire et

que la pente du bilan d'azote diminue très sensiblement à mesure que la ration protéique s'approche du besoin, comme si l'efficacité d'utilisation des protéines était maximum tant que l'apport est insuffisant et diminuait sensiblement lorsqu'il approche ou dépasse le besoin.

Les résultats sont aussi influencés de façon sensible par l'apport énergétique. Pour une même quantité de protéines alimentaires, l'augmentation progressive de l'apport d'énergie améliore le bilan azoté jusqu'à un maximum, caractéristique de la ration protéique utilisée, au-delà duquel il reste stable. Ainsi, l'équilibre du bilan azoté d'un groupe de sujets a été assuré avec $0,74 \text{ g/kg}^1 \cdot \text{j}^{-1}$ de protéines et 45 kcal/kg^1 , tout aussi bien qu'avec $0,49 \text{ g/kg}^1 \cdot \text{j}^{-1}$ et une ration énergétique portée à $57 \text{ kcal/kg}^1 \cdot \text{j}^{-1}$. A l'intérieur de certaines limites, le bilan azoté varie donc en plus ou en moins de 0,2 à 0,3 g d'N par ration énergétique. Cet effet peut évidemment conduire à sous-estimer le besoin, critique habituellement faite aux premières mesures réalisées chez l'adulte.

La compilation de l'ensemble des données disponibles permet d'admettre que le besoin moyen en protéines de haute valeur biologique de $0,6 \text{ g/kg}^1 \cdot \text{j}^{-1}$, chez l'homme et la femme, avec un coefficient de variation de l'ordre de 12 %.

Elaboration des ANC

ANC en énergie

L'apport énergétique conseillé pour une population adulte en bonne santé est basé sur la moyenne des besoins quotidiens de maintenance d'un groupe de sujets normaux représentant la population visée, considérant que l'objectif principal est de maintenir leur poids stable à long terme. Cependant, dans l'espoir d'aboutir à un conseil plus personnalisé, les dépenses mesurées (MB et DE24) ont été analysées en fonction des principales caractéristiques (taille, poids, etc.) des sujets étudiés, pour aboutir à des équations permettant de prédire le MB ou la DE24 d'un sujet donné, d'après sa taille, son poids, etc. Pour séduisante qu'elle soit, cette méthode fait courir des risques non négligeables d'erreur :

- si le sujet concerné n'est pas rigoureusement comparable au groupe de sujets pris en référence, l'erreur de la prédiction est d'autant plus importante qu'il s'en écarte ; on dit que ces équations sont population-dépendantes ;
- elle néglige délibérément le fait que les caractéristiques physiques des individus ne rendent compte que de 60 à 80 % de la variation interindividuelle du MB ;
- elle néglige aussi les difficultés considérables liées à l'estimation du niveau d'activité d'un individu donné, puis à l'évaluation de son coût réel.

A ces erreurs s'ajoutent celles qui sont liées à l'évaluation de l'ANC lui-même dans le groupe de référence. Ainsi, l'alimentation du nourrisson paraît aisée à quantifier, surtout lorsqu'il ne consomme que du lait, particulièrement au biberon. Pourtant, les apports nutritionnels recommandés, élaborés d'après ces données, se sont avérés 15 à 25 % plus élevés que leur besoin énergétique réel !

Compte tenu de la variabilité interindividuelle du besoin (cf. plus haut), matérialisée par une distribution plus ou moins étalée autour de la moyenne, des grandes incertitudes inhérentes aux techniques de "prédiction", on comprend bien que l'ANC pour l'énergie n'offre qu'un repère d'intérêt général et ne constitue pas une valeur uniformément applicable à tout individu.

ANC en protéines et autres nutriments

Le raisonnement suivi pour établir les ANC en protéines, comme pour chacun des autres nutriments, est différent.

L'objectif prioritaire est ici d'éviter toute carence dans l'ensemble de la population visée, d'où le terme "apport de sécurité". Il est intuitivement évident qu'il faut dépasser le besoin moyen pour l'atteindre. L'ANC représente alors le besoin moyen auquel on ajoute la valeur de 2 écarts-types de sa distribution pour couvrir les besoins de 97,5 % de la population considérée. Si le besoin moyen en protéines est de $0,6 \text{ g/kg}^1 \cdot \text{j}^{-1}$, son coefficient de variation de 12,5 % et le coefficient d'utilisation diges-

tive de l'ordre de 94 %, l'ANC pour les protéines est donc de l'ordre de $0,8 \text{ g/kg}^1 \cdot \text{j}^{-1}$ ($\{0,6 + 2 \times 0,075\} / 0,94$), ce qui a été confirmé par l'expérience. Cela représenterait une ration d'environ 56 g/j^{-1} pour un homme de 70 kg, soit un peu plus de la moitié de la consommation spontanée dans les pays développés.

Cependant, la distribution des besoins en nutriments n'est pas toujours connue avec précision, ce qui amène à introduire des facteurs de correction majorant le résultat, presque en proportion des incertitudes.

En outre, la biodisponibilité (par exemple, du fer) n'est pas uniforme d'un aliment à l'autre et, dans tous les cas, diffère de 100 %. Il faut introduire, ici aussi, un facteur de correction destiné à tenir compte de la fraction de nutriment inutilisable ou indisponible.

Enfin, l'efficacité avec laquelle le nutriment est utilisé dans l'organisme (par exemple, fraction des protéines absorbées utilisées pour la croissance) peut justifier d'autres corrections.

On comprend que, par construction, les ANC soient supérieurs aux besoins de la plupart des membres de la population qu'ils visent, sans que l'on puisse préciser l'ampleur de la différence chez un individu donné. Ils ne doivent donc pas être assimilés à la quantité de nutriments que chaque individu doit consommer, même si le terme "apport recommandé" a pu prêter à confusion par le passé. Conscient de l'ambiguïté des mots utilisés, le comité scientifique européen a adopté une nouvelle terminologie :

- **LTI** : lowest threshold intake ou niveau d'apport auquel la plupart des individus d'une population risque une carence (besoin moyen moins 2 écarts-types) ;
- **AR** : average requirement qui correspond au besoin moyen de la population ;
- **PRI** : population reference intake ou niveau d'apport auquel les besoins de la plupart des individus d'une population sont couverts (équivalent à l'ANC).

Elle permet de mieux comprendre qu'aucune conclusion valide ne peut être tirée de la comparaison entre la consommation alimentaire d'un individu donné et les ANC quant au risque de carence, sauf lorsqu'elle est inférieure ou égale au LTI ou supérieure ou égale au PRI. Dans l'intervalle, l'incapacité de prédire les besoins de ce sujet interdit de tirer quelque conclusion que ce soit de cette seule donnée.

Situations où les ANC sont pris en défaut

La grossesse en est probablement l'un des meilleurs exemples. Les ANC au cours de la grossesse ont été, jusqu'à ces dernières années, estimés d'après les quantités de nutriments (graisses, protéines, calcium, fer, etc.) déposées dans l'organisme fœtal, le placenta et l'organisme maternel, auxquelles s'ajoutent, pour l'énergie, les coûts de maintenance de l'unité fœto-placentaire et de l'organisme maternel. Ces données sont généralement majorées pour tenir compte de la biodisponibilité et des variations interindividuelles, puis exprimées sous la forme de recommandations quotidiennes, soit uniformément réparties sur la durée de la gestation, soit adaptées à chaque trimestre en proportion de la vitesse de croissance fœtale. Les valeurs obtenues représentent donc, pour chacun des nutriments considérés, la quantité qu'il faudrait théoriquement fournir en plus de l'alimentation normale pour couvrir l'ensemble des besoins de la grossesse.

Ces résultats ne tiennent aucun compte de l'efficacité avec laquelle le placenta tire parti des réserves maternelles, ni du rôle tampon que celles-ci peuvent jouer entre les besoins du fœtus et les fluctuations des ressources alimentaires. Pourtant, le contrôle précis des transferts materno-fœtaux constitue une puissante barrière de sécurité. Ainsi, le "statut" en fer, en calcium ou en vitamine A des nouveau-nés reste, dans de larges limites, indépendant de celui de leur mère. Ce mode de calcul néglige aussi les capacités d'adaptation de l'organisme maternel, alors que le métabolisme de certains nutriments est profondément affecté par la grossesse au cours du deuxième trimestre, voire dès le premier, c'est-à-dire à un moment où les

besoins du fœtus sont encore très modestes ou négligeables. Une part importante des besoins serait donc couverte grâce à un "ajustement anticipé" du métabolisme maternel, permettant la constitution de réserves mobilisables au cours du dernier trimestre, lorsque la croissance fœtale est plus rapide. Cet ajustement anticipé permettrait à la femme de couvrir les besoins de son fœtus, sans grande modification de son alimentation. La durée de la grossesse et la particulière lenteur de développement du fœtus humain facilitent ce type d'adaptation, puisque ses exigences nutritionnelles, exprimées par unité de temps, sont les plus faibles de l'ensemble des mammifères.

ANC en énergie

Le besoin en énergie pour la grossesse peut être calculé par la méthode factorielle, en faisant la somme de la quantité d'énergie utilisée pour la croissance du fœtus et de ses annexes, de celle qui correspond aux modifications de composition de l'organisme maternel et de l'augmentation de la dépense énergétique maternelle correspondant au coût de maintenance des produits de la conception. Dans les pays développés, le coût total d'une grossesse normale a été estimé à près de 80 000 kcal, ce qui a conduit le comité d'experts de l'OMS à conseiller aux femmes enceintes d'accroître leur consommation quotidienne d'énergie de 150 kcal au cours du premier trimestre et de 350 kcal au cours des deux suivants pour faire face à cette charge supplémentaire.

En réalité, les coûts directement liés à la croissance fœtale et placentaire, au développement de l'utérus et des glandes mammaires ne représentent que 10 à 12 Mcal, soit l'équivalent de 45 kcal par jour (ou 2 % de la dépense énergétique), si l'on admet qu'ils se répartissent uniformément sur l'ensemble de la grossesse. Cela implique que l'accroissement de la masse grasse et de la dépense énergétique maternelles représentent la part la plus importante (85 %) du coût théorique total. Toute incertitude sur la valeur de ces deux postes aura donc des conséquences critiques sur l'estimation du "besoin" énergétique lié à la grossesse, donc sur les recommandations qui en découlent.

La dépense énergétique des 24 heures (DE), comme le métabolisme de base (MB) qui en représente la principale composante, augmentent de façon perceptible à partir de la 24^e semaine de gestation pour atteindre, à 36 semaines, des valeurs supérieures de 20 % (+ 290 à 380 kcal/j) à celles qui ont été mesurées avant la grossesse. L'augmentation de la maintenance n'est pas liée à un accroissement de l'activité physique, ni de son coût qui reste remarquablement constant en dépit du gain pondéral. Sur l'ensemble de la durée de gestation, l'augmentation du MB (ou de la DE) représenterait une dépense supplémentaire moyenne de 35 Mcal, soit 45 % du coût théorique total. Toutefois, il existe de très importantes variations d'un pays à l'autre et, dans un même pays, d'une femme à l'autre. En Gambie, le début de la grossesse s'accompagne d'une réduction rapide du MB, suivie d'une augmentation modeste après la 18^e semaine (de l'ordre de 105 kcal/j à 36 semaines). De ce fait, le coût lié aux variations de la DE n'atteint que le quart (6 Mcal) de ce que l'on observe dans les pays européens, l'économie réalisée au cours des premiers mois compensant presque exactement l'augmentation de la dépense en fin de grossesse. Cette capacité d'épargne en début de grossesse se retrouve aussi dans les populations européennes. Certaines femmes, notamment les plus minces, peuvent ainsi réduire de façon significative leur MB en début de grossesse, réalisant des économies substantielles sans affecter pour autant la croissance fœtale. Inversement, celles dont les réserves avant la grossesse étaient plus élevées augmentent leur MB dès son début et dans d'importantes proportions. L'augmentation de la dépense en fonction des réserves préexistantes ou de la masse grasse au cours de la grossesse s'oppose donc à un gain pondéral excessif, inutile, voire néfaste pour le développement fœtal. La nature divergente de ces deux réponses explique sans doute l'extrême dispersion du coût de la maintenance (- 13 à 65 Mcal) dans les

populations favorisées. A l'évidence, l'augmentation de la dépense qui tend à s'opposer à une surcharge énergétique ne peut être assimilée à un besoin. La prise en compte de cette réponse dans le calcul des coûts de la grossesse conduirait inévitablement à leur surestimation.

L'augmentation de la masse grasse constitue l'autre poste majeur, du seul fait de la densité énergétique des lipides (9 kcal/g) mis en réserve. Dans les populations favorisées, le gain pondéral comporte, en moyenne, près de 3 kg de graisse (à peu près 2,5 kg pour l'organisme maternel et 0,4 kg pour le fœtus), représentant 27 Mcal. Soixante pour cent du dépôt est déjà présent à la 18^e semaine et près de 90 % dès la 24^e semaine. Cet investissement est donc presque entièrement réalisé avant que la dépense énergétique maternelle n'augmente de façon significative. Toutefois, l'absence de relation entre gain lipidique maternel et poids de naissance, chez les femmes bien nourries, suggère que la constitution de ces réserves n'est pas une condition nécessaire au développement optimum du fœtus. D'autre part, l'extrême variabilité interindividuelle des dépôts lipidiques acquis lors de la grossesse rend très délicate la détermination du gain souhaitable. Il n'existe pas aujourd'hui de meilleur choix que de retenir la valeur moyenne fournie par l'observation, tout en sachant que cette dépense peut être partiellement couverte par une réduction du MB et de la DE au cours des premières semaines de la gestation.

Le calcul du coût théorique total de la grossesse ne tient donc aucun compte des capacités individuelles d'adaptation qui peuvent pourtant conduire à de substantielles économies. De plus, son résultat intègre très probablement, au moins dans les pays favorisés, les dépenses liées aux mécanismes qui s'opposent à une surcharge énergétique. Les valeurs actuellement retenues ne peuvent donc que surestimer notablement le besoin réel. D'autre part, l'extrême variabilité des réponses de la dépense énergétique et de la masse grasse à la grossesse rend illusoire toute recommandation personnalisée, dans la mesure où il n'existe aucun moyen de prédire l'évolution métabolique et comportementale individuelle.

L'étude de la consommation alimentaire offre une autre possibilité, indirecte, d'évaluer le coût énergétique de la grossesse. Le principal constat qui en ressort est que son augmentation est loin de couvrir les coûts calculés par la méthode factorielle. La même conclusion vaut pour les études où les coûts liés aux variations de la dépense énergétique et de la composition corporelle ont été simultanément mesurés. Leurs résultats révèlent à nouveau une grande dispersion, l'augmentation de la consommation énergétique allant de 50 à 230 kcal/j en fin de grossesse. Les études longitudinales indiquent que l'augmentation moyenne de la consommation d'énergie (normalisée sur l'ensemble de la grossesse) est équivalente à environ 70 kcal/j (30, 90 et 100 kcal/j pour chaque trimestre), soit un total de 20 Mcal ou 25 % du coût théorique. En tenant compte de la sous-estimation propre à ce type d'études (environ 50 kcal/j), il apparaît que l'apport énergétique est en moyenne supérieur de 120 kcal/j à celui qui précède la grossesse, soit un total de 33 Mcal de la conception au terme, ce qui ne représente toujours que 42 % du coût théorique.

Il existe donc un hiatus considérable entre le coût théorique de la grossesse et la quantité d'énergie apparemment consommée pour y faire face. Cette différence peut naturellement provenir d'erreurs résiduelles, positives et négatives, dans l'estimation des termes du bilan. Cependant, elle pourrait aussi résulter, au moins en partie, d'une adaptation physiologique, spécifique à la grossesse, qui aboutirait à une utilisation de l'énergie disponible plus efficace qu'il n'est généralement admis. Soulever cette question revient à se demander si le bon déroulement de la gestation, donc de la croissance fœtale, est directement lié aux fluctuations du régime. L'évolution des poids de naissance au cours des famines qui ont sévi à Leningrad en 1942 et dans l'ouest de la Hollande au cours de l'hiver 1944 démontre effectivement qu'un apport énergétique très faible (de l'ordre de 0,7 Mcal/j) provoque une réduction significative du poids (- 300 g) et de la taille du nouveau-né, ainsi que du poids placentaire. Toutefois, cet effet n'existe que lorsque la famine a

coïncidé avec le dernier trimestre de la grossesse, une restriction de sévérité comparable pendant le premier ou le second trimestre n'ayant aucune influence décelable. D'autre part, on ne détecte aucun changement significatif, lorsque la restriction énergétique maternelle est plus modérée, ce qui suggère que la croissance fœtale n'est affectée qu'en deçà d'une certaine limite (de l'ordre de 1,7 Mcal/j). L'existence d'un seuil critique est confirmée par les études d'intervention utilisant des suppléments alimentaires au cours de la grossesse. Ceux-ci n'affectent de façon incontestable la croissance fœtale que chez des femmes subissant une restriction alimentaire grave. Dans les pays développés, leur consommation n'aboutit qu'à des résultats équivoques ou nuls, dès lors que les femmes qui en bénéficient ne sont pas notoirement mal nourries.

Dans ces conditions, les recommandations actuelles ne sont pas seulement dépourvues de toute réalité fonctionnelle, mais elles sont critiquables dans la mesure où elles peuvent inciter les femmes enceintes à manipuler leur poids, action dont l'intérêt, ou même la faisabilité, n'ont jamais été prouvés. Inversement, s'y conformer strictement pourrait conduire à un gain pondéral sensiblement plus important, un résultat dont le rapport bénéfice-risque est vivement contesté. Intervenir sur la quantité d'énergie spontanément consommée par la femme enceinte n'est donc pas justifié, excepté, naturellement, en cas de gain pondéral excessif.

Il n'existe aucune donnée sur l'éventuel effet de la teneur en lipides du régime sur le développement fœtal et les études portant sur les conséquences de sa composition en acides gras sont très peu nombreuses. Les recommandations les plus récentes fixent la teneur lipidique maximum à 30 % de la ration énergétique, une quantité suffisante pour couvrir les besoins du fœtus, et à 55-70 % celle des sucres.

La sécrétion lactée semble assez peu affectée par les conditions nutritionnelles ambiantes. Le volume de lait produit par des femmes benglaises ou kenyans pendant les dix premiers mois n'est pas très différent de ce que l'on observe chez des Américaines bien nourries (environ 750 g/j) et ne paraît pas très sensible à l'état nutritionnel de la mère. La teneur en protéines et en lipides du lait est aussi pratiquement constante, que l'indice de Quételet (P/T2) des mères soit inférieur à 16,8 ou supérieur à 21,3, la lactation n'étant compromise que dans des situations de quasi-famine. Si l'on admet que la teneur énergétique du lait de femme mature est d'environ 610 kcal/l, cette production représente à peu près 450 kcal/j. Le coût réel dépend naturellement du rendement de la synthèse des constituants du lait. Dans la mesure où la lipogenèse *de novo* y contribue peu, le rendement moyen est élevé (de 90 à 95 %). Si l'on tient compte du transport et du stockage des nutriments venant de l'alimentation, il ne serait plus que de 85 % environ, ce qui porterait le coût de la lactation à 530 kcal/j. Il est évident qu'une partie des précurseurs du lait, notamment lipidiques, proviennent des réserves maternelles et que le rendement effectif sera intermédiaire à ces deux valeurs. Les données disponibles indiquent que le BMR n'est pas sensiblement différent de celui de femmes qui n'allaitent pas, mais ne permettent pas de juger avec certitude de l'évolution de la dépense d'activité ni de celle des 24 heures, notamment dans le sens d'une réduction. La consommation alimentaire est légèrement accrue (de 70 à 380 kcal/j), mais, comme pendant la grossesse, ne couvre pas les dépenses calculées. Ceci suggère que les estimations actuelles sont encore excessives et/ou que l'organisme maternel comble la différence, soit en adaptant ses dépenses, soit grâce à ses réserves. A ce propos, il faut souligner que l'évolution du poids corporel en fin de grossesse ou de lactation ne révèle pas de retour spontané de la masse grasse à sa valeur initiale et que le gain acquis à cette occasion constitue un facteur de risque d'obésité.

En dehors des cas où l'apport lipidique est très faible, la composition du lait reflète celle de l'alimentation. Il est donc important que celle-ci fournisse les acides gras insaturés nécessaires au développement du nourrisson. On estime que cet objectif est atteint dès lors que le régime apporte environ 0,5 % de la teneur énergétique totale sous forme d'acides gras n-3 et 3 % de n-6.

ANC en protéines

Le besoin en protéines peut être calculé par la méthode factorielle, c'est-à-dire d'après la quantité de protéines déposées dans le fœtus et ses annexes, ainsi que dans l'organisme maternel. Il a été estimé entre 925 et 992 g, soit 3,3 à 3,5 g/j répartis sur l'ensemble de la grossesse. Toutefois, la déposition des protéines ne s'effectue pas selon un rythme uniforme. De l'ordre de 0,7 g/j pendant le premier trimestre, elle atteint 3,3 et 5,8 g/j au cours des second et troisième trimestres. Les bilans d'azote suggèrent que la déposition est en fait plus importante que ne le suggère la méthode factorielle. Des études plus récentes fournissent des résultats plus proches des calculs théoriques, bien que les quantités retenues soient encore supérieures à ce qui est déposé dans les tissus du fœtus et de ses annexes. Chez l'animal, l'analyse des carcasses révèle que la déposition s'effectue essentiellement dans l'organisme maternel au cours des deux premiers tiers de la gestation, la quasi-totalité de ces protéines étant mobilisée au bénéfice des fœtus en fin de gestation. Ceci suggère que les besoins pourraient être beaucoup plus uniment répartis dans le temps que ne l'indiquent les calculs théoriques. Quoiqu'il en soit, les résultats de la méthode factorielle, corrigés en fonction de la variabilité du poids de naissance et de l'efficacité de conversion des protéines alimentaires en protéines tissulaires, permettent de prédire qu'un apport de 1,3, 6,1 et 10,7 g/j de protéines en sus du besoin de base (0,75 g/kg/j) est suffisant pour couvrir ceux de la grossesse au cours des premier, second et troisième trimestres. En tenant compte de l'accroissement du besoin de maintenance lié à l'augmentation de la masse maigre, l'apport de sécurité pour une femme de 60 kg est de 47, 52 et 61 g/j pour chaque trimestre de la grossesse.

La teneur moyenne en azote du lait mature est de 180-190 mg N, soit 1,1 à 1,2 g de protéines pour 100 ml. Connaissant le débit moyen, on aboutit à une production de protéines de l'ordre de 9 g/j. L'utilisation de cette valeur conduirait à une surestimation grossière, dans la mesure où une part importante du lait de femme (environ 20 %) n'est pas sous forme de protéines, mais d'urée. La synthèse quotidienne de protéines du lait est donc plus proche de 7 g/j et l'apport de sécurité d'environ 60 g/j pour une femme de 60 kg.

Les études de consommation alimentaire réalisées dans les pays développés font apparaître que l'apport dépasse généralement ces valeurs. Il en est de même dans notre pays, où il s'établit entre 85 à 95 g/j et est constitué en majorité de protéines animales. Dans ces conditions, toute espèce de recommandation serait futile.

ANC en fer

La plupart des études montrent que la quantité de fer absorbée, rapportée à la quantité ingérée, est beaucoup plus élevée à 36 qu'à 12 semaines, une adaptation métabolique qui est indépendante de toute anémie. Bien que l'augmentation de l'absorption induite par la grossesse soit maintenant parfaitement établie, quelques incertitudes demeurent sur son amplitude. Les diverses estimations montrent un accroissement d'un facteur 3 à 10 par rapport à l'absorption mesurée chez des femmes non carencées, qui ne sont pas enceintes ni n'allaitent. Cette dispersion, qui pourrait être liée à la biodisponibilité du fer consommé, conduit à des conclusions opposées. Les calculs basés sur les valeurs les plus élevées suggèrent qu'une alimentation adéquate suffirait amplement à couvrir l'ensemble des besoins de la grossesse, alors que ceux qui utilisent les plus faibles impliquent qu'une part plus ou moins importante de ces besoins devrait provenir des réserves maternelles. Les données les plus récentes indiquent sans ambiguïté que la couverture des besoins peut être acquise à des niveaux d'apports tout à fait comparables à ceux observés dans la population française, à la seule condition que la ration alimentaire soit suffisante (> 2 000 kcal) et variée, sans exclusion des aliments d'origine animale.

Les risques d'accouchement prématuré et de naissance d'enfants de faible poids sont respectivement 2,5 et 3 fois plus élevés chez les femmes présentant une anémie ferriprive en début de grossesse que chez celles ayant une anémie d'une autre cause,

suggérant que c'est bien la carence en fer et non l'anémie qui en est responsable. L'existence de saignements augmente aussi les risques d'accouchement prématuré et la conjonction des deux facteurs est additive, le risque étant alors multiplié par 5. La concentration de l'hémoglobine dès le premier examen prénatal est prédictive de l'issue de la grossesse. Les valeurs basses, mais aussi les valeurs élevées, sont associées à un plus grand risque de mortalité périnatale, de prématurité et de petit poids de naissance. Au contraire, l'apparition d'une anémie ferriprive au cours du dernier trimestre de la grossesse n'augmente pas les risques de prématurité ou de naissance d'enfants pesant moins de 2,5 kg. De plus, l'anémie du *post partum* n'est pas liée au statut martial au cours du troisième trimestre, ce qui ne manque pas de soulever des questions sur le bien-fondé d'une supplémentation en fer réalisée en fin de grossesse.

Compte tenu des risques de carence plus élevés chez les adolescentes, les femmes qui ont eu des grossesses répétées, celles qui ont des ménorragies importantes ou une alimentation pauvre en fer héminique (viande, poisson), et d'une manière générale les femmes appartenant à des milieux défavorisés, une supplémentation en fer à la dose de 30 mg/j dès le début de la grossesse est recommandée dans ces groupes. En dehors de ces facteurs de risques, il n'y a aucune justification à la supplémentation systématique en fer des femmes enceintes. La teneur en fer du lait de femme diminue progressivement de 0,55 mg/l, deux semaines après la naissance, à 0,4 mg/l après 6-8 semaines et environ 0,3 mg/l vers 3-5 mois *post partum*. En cas d'allaitement maternel exclusif, la perte est donc comprise entre 0,2 et 0,4 mg/j, ce qui représente une fraction minimale de l'épargne qu'assure l'aménorrhée qui y est associée. Elle est d'ailleurs compensée par l'augmentation de l'absorption qui accompagne la lactation. Ni le statut maternel en fer, ni l'administration de suppléments ne semblent affecter sa concentration dans le lait. Il n'existe donc aucun argument en faveur d'une supplémentation des femmes en bonne santé.

ANC en calcium

Avant la naissance à terme, le fœtus accumule près de 30 g de calcium et 15 g de phosphore. L'accrétion calcique se fait essentiellement en fin de grossesse (20 g de calcium et 10 g de phosphore) et on estime qu'elle est de l'ordre de 200 mg/j au cours du troisième trimestre. Les recommandations concernant l'apport calcique au cours de la grossesse varient d'un pays à l'autre et se situent entre 750 et 1 200 mg/j de calcium élément. Elles sont du même ordre de grandeur pour la lactation, afin de compenser les 200-300 mg/j sécrétés dans le lait.

L'absorption du calcium augmente très tôt au cours de la grossesse. Le pourcentage absorbé, de l'ordre de 33 % avant, atteint 54 % au cours du troisième trimestre de gestation, soit environ 600 mg Ca/j, une quantité largement suffisante pour les besoins du fœtus, même en tenant compte de l'accroissement de l'excrétion urinaire. L'absence de toute variation significative de la densité osseuse maternelle démontre bien que les réserves n'ont pas été mises à contribution. Au cours de la lactation, l'absorption du calcium retourne à des valeurs comparables à celles qui précèdent la grossesse, son excrétion urinaire diminue, alors que les réserves minérales osseuses, particulièrement des os trabéculaires, sont mobilisées. L'administration d'un supplément de calcium n'a aucun effet sur l'évolution de la densité osseuse, ni sur la teneur en calcium du lait. Après le sevrage, la déminéralisation osseuse se corrige spontanément et probablement complètement, comme le suggère le fait que ni la durée de l'allaitement, ni le nombre d'enfants ainsi alimentés ne constituent un facteur de risque d'ostéoporose ultérieure. Les besoins du fœtus sont donc couverts par l'augmentation de l'absorption intestinale et ceux de la lactation par la mobilisation réversible du calcium osseux et la réduction de ses pertes urinaires. Il est donc inutile de recommander aux femmes en bonne santé, enceintes ou allaitantes, d'augmenter leur apport alimentaire qui est de l'ordre de 900 à 1 100 mg/j dans notre pays.

Vers une autre approche des conseils nutritionnels

L'objectif principal des ANC reste la prévention des carences, qui ne constituent pourtant que l'un des éléments affectant les relations entre alimentation et santé. Il en est d'autres qui peuvent intervenir très tôt, dès la vie fœtale, et déterminer l'état de santé à long terme : apparition d'un diabète de type II plusieurs décennies après la naissance ou d'une ostéoporose à l'orée de la sénescence. Il faut donc s'attendre à ce que les préoccupations actuelles des ANC – connaître la quantité de nutriments la plus faible permettant de couvrir les besoins de maintenance ou de croissance – évoluent vers la recherche de la forme et du niveau d'apport les plus adaptés au maintien prolongé d'un bon état de santé, c'est-à-dire qui enrayeraient ou, au moins, ralentiraient le développement de certaines maladies.

Pour en savoir plus

Martin A. - Apports nutritionnels conseillés pour la population française. (ed). Paris, Tec et Doc, 2001.

Besoins nutritionnels (2)

Conseils nutritionnels, évaluation des apports, et prescription d'un régime

Points à comprendre

Avant d'envisager de donner des conseils nutritionnels, il est hautement souhaitable de connaître :

- le concept de besoins nutritionnels et d'apports recommandés en macro et micro-nutriments,
- les principales caractéristiques des aliments,
- les risques de carences ou d'excès alimentaires de certains groupes de la population,
- les maladies à déterminisme nutritionnel et les moyens de les prévenir.

Par ailleurs, ce conseil, s'il s'adresse à un individu, doit tenir compte de son mode de vie et de ses habitudes alimentaires, c'est pourquoi tout médecin doit savoir les évaluer, en sachant qu'il s'agit plus de s'intéresser à la typologie de consommation que de se lancer dans un calcul de calories qui sera approximatif et inutile.

A savoir absolument

Les besoins nutritionnels

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la population française, qui ont été actualisés en 2001, constituent une bonne base d'information et de réflexion pour le clinicien. Mais il ne faut pas oublier qu'ils sont destinés à couvrir les besoins de la quasi-totalité de la population et ne correspondent pas une norme individuelle. En pratique, il est admis que si les apports d'un individu se situent entre le besoin moyen, correspondant à un peu plus des deux tiers des ANC, et l'ANC, les risques de carences nutritionnelles sont faibles.

Apports énergétiques et macro-nutriments

Le bilan énergétique doit être équilibré pour que le poids et la composition corporelle restent stables : il convient donc d'adapter les entrées aux sorties (et *vice versa*). Les dépenses énergétiques de repos (DER) peuvent être estimées par diverses équations (prenant en compte l'âge, le sexe, le poids et éventuellement la taille, cf. "pour approfon-

dir"). Elles dépendent essentiellement de la composition corporelle et principalement de la masse maigre.

Les DE totales des 24 h sont calculées en fonction du niveau habituel d'activité physique (NAP) par une formule simple : $DE\ 24\ h = DER \times NAP$. Quatre niveaux de NAP [1,4 : niveau faible ; 1,6 niveau moyen ; 1,8 niveau fort ; 2 (hommes), 1,9 (femmes) : niveau très élevé] permettent de décrire avec suffisamment de précision les dépenses habituelles du sujet (ANC 2001). On voit ici que l'activité physique quotidienne joue un rôle régulateur majeur. En considérant l'évolution moyenne de la corpulence à l'âge adulte dans les pays industrialisés, on réalise combien il est difficile de réguler ce bilan énergétique : une erreur quotidienne de moins de 1 % permet d'expliquer la prise de poids de 6 kg chez les femmes et de 8 kg chez les hommes entre l'âge de 20 ans et celui de 50 ans !

• Les glucides

Les glucides devraient, en règle générale, représenter 50-55 % des apports énergétiques totaux (AET). C'est rarement le cas ! Les apports spontanés sont souvent insuffisants (39-41 % des AET dans les enquêtes françaises).

La consommation d'aliments contenant des glucides complexes, sous une forme non ou peu raffinée, devrait être favorisée pour au moins deux raisons : ils sont une bonne source d'amidon d'une part et ils sont souvent riches en micro-nutriments (oligo-éléments et vitamines) et en fibres d'autre part. Ce sont en particulier les produits céréaliers peu transformés et les légumineuses. Les études épidémiologiques ont montré que la consommation de céréales complètes et de fibres diminuait sensiblement le risque de maladies cardio-vasculaires et de diabète. Celle de fruits et de légumes est particulièrement conseillée pour diminuer le risque de cancer et le risque vasculaire.

La quantité de sucres simples (glucose, fructose, saccharose) doit-elle être limitée ? La règle de ne pas dépasser 10 % des AET ne repose pas sur des arguments scientifiques irréfutables. L'effet hyperglycémiant du saccharose (cf. la notion d'*index glycémique*) est voisin de celui du pain blanc ou de la pomme de terre. Néanmoins, les aliments riches en sucres le sont souvent aussi en lipides (barres chocolatées, pâtisseries, collations diverses) et

apportent donc beaucoup de calories sous un faible volume (densité énergétique élevée). C'est également le cas des boissons sucrées qui sont souvent consommées en grandes quantités, notamment par les enfants ou les adolescents. On dit que ces aliments sont sources de "calories vides" car ils sont pauvres en micro-nutriments (cf. notion de densité nutritionnelle). Par conséquent, même sans "diaboliser" les aliments riches en sucres simples, il ne faut pas en favoriser la consommation excessive. Cela est particulièrement vrai pour les sujets sédentaires. À l'inverse, ils sont utiles au sportif car le glucose est le nutriment de l'effort.

Les régimes hyperglucidiques (> 55 % des AET) n'ont pas d'inconvénients pour la santé. Toutefois, ils peuvent dans certains cas avoir des effets métaboliques défavorables en augmentant la concentration plasmatique des triglycérides et baissant celle du cholestérol-HDL. Ces anomalies sont favorisées par l'obésité androïde et font partie du syndrome plurimétabolique (ou syndrome X d'insulino-résistance).

• Les lipides

Les lipides alimentaires devraient fournir 30-35 % des AET. Or, les enquêtes de consommation montrent que les Français consomment en moyenne trop de lipides (38-40 % des AET). De plus, l'excès d'apport concerne particulièrement les acides gras saturés (AGS), dont la consommation est associée à un risque accru d'obésité, de maladies cardio-vasculaires et de certains cancers dans de nombreuses études épidémiologiques. Selon les ANC, il faudrait donc limiter leur consommation à environ 8 % des AET, soit 19,5 g /j chez l'homme et 16 g/j chez la femme, pour un apport énergétique respectivement de 2 200 et de 1 800 kcal/j. Les aliments en cause sont les produits d'origine animale : viande-charcuterie et produits laitiers.

En revanche, les acides gras monoinsaturés (AGMI) et les acides gras polyinsaturés (AGPI) ont des propriétés intéressantes. Leurs apports sont parfois insuffisants ! Les AGMI sont favorisés dans les dernières recommandations (ANC : 20 % des AET), car ils ne sont pas athérogènes. L'intérêt nutritionnel spécifique des 2 familles d'AGPI, la série n-6 et la série n-3 est reconnu. Les AGPI à 18 carbones sont considérés comme des acides gras essentiels car ils ne sont pas synthétisables par l'homme ou l'animal et car ils sont indispensables pour la croissance et les fonctions physiologiques. Ce sont l'acide linoléique (C 18 : 2 n-6) et l'acide alpha-linolénique (C 18 : 3 n-3). Le premier est abondant dans les huiles de tournesol et de maïs ; l'ANC est de 10 g/j chez l'homme et de 8 g /j chez la femme, soit 4 % des AET. Le second est apporté par les huiles de soja, de colza ou de noix. L'ANC est de 0,8 % des AET, soit environ 2 g/j. Ces deux acides gras sont les précurseurs d'acides gras dérivés à longue chaîne (AGPI-LC), qui ont plus de 18 carbones et qui ont également des fonctions physiologiques spécifiques. Les AGPI-LC sont considérés comme "indispensables sous conditions". Il faut donc veiller à un apport alimentaire suffisant dans certaines situations physiologiques ou pathologiques. Les personnes à risque de carences sont en France : les nouveau-nés prématurés, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes âgées, les patients souffrant de malabsorption intestinale ou d'autres pathologies graves. Pour la série n-3, il s'agit de l'acide eicosa-pentaénoïque (C 20 :5 n-3 ou EPA) et l'acide docosa-hexaénoïque (C 22 : 6 n-3 ou DHA), qui sont apportés

par la consommation de poisson, d'animaux marins et chez le nourrisson par le lait maternel. L'acide arachidonique (C 22 : 4 n-6) est le représentant des AGPI-LC de la série n-6. Les principales sources alimentaires sont la viande, l'œuf et le lait maternel.

Du fait de phénomènes de compétition entre les deux familles n-6 et n-3, le rapport C 18 : 2 n-6 / C 18 : 3 n-3 ne doit être ni trop haut ni trop bas. Il a été fixé à 5 dans les derniers ANC. Un excès d'apport de DHA entraîne par exemple une carence en acide arachidonique.

• Les protéines

Les ANC ont été revus à la baisse pour les protéines, soit 0,8 g/kg/j (à la place des 1 g/kg/j), pour des protéines de bonne qualité (œuf, lait, viande, poisson). Cela correspond à 11-15 % des AET, pour des protéines de qualité moyenne (ANC 2001). L'alimentation de la population française est habituellement riche en protéines (14 -18 % des AET ou 1,3-1,6 g/kg /j). Les effets délétères de cet excès ne sont pas clairement établis. Mais il faut souligner que les aliments riches en protéines le sont souvent aussi en lipides. Cela est particulièrement vrai pour les produits d'origine animale (viande, charcuterie, fromage). En pratique, on est donc souvent amené à proposer une diminution des apports de protéines animales, qui représentent 65 % des apports protéiques en France, au profit de la consommation de protéines végétales. Néanmoins, les protéines animales ont l'avantage d'être très digestibles et ont une teneur élevée en acides aminés indispensables. Les protéines végétales ont des propriétés variables en fonction de leur origine (céréales ou légumineuses), tant pour leur digestibilité que pour leur composition en acides aminés indispensables (de l'ordre de 40 %). Les céréales sont déficitaires en lysine et les légumineuses en acides aminés soufrés ; d'où l'intérêt de les associer, notamment dans les régimes végétariens. Les régimes végétaliens, qui excluent tous les produits animaux, sont carencés en acides aminés essentiels et en vitamine B12.

Les minéraux et les vitamines

Les éléments minéraux sont classés en 2 catégories : les minéraux majeurs ou macro-éléments (apports quotidiens de l'ordre du gramme) et les oligo-éléments ou éléments trace (apports inférieurs à une centaine de microgrammes).

Les *macro-éléments* sont le sodium, le potassium, le chlore, le calcium, le phosphore et le magnésium.

Les *oligo-éléments* sont beaucoup plus nombreux. Ce sont par exemple le fer, le zinc, le cuivre, le manganèse, l'iode...

Les études sur le statut minéral et vitaminique de la population française ont montré qu'il n'existait pas de carence majeure à deux exceptions près : 1) l'*anémie ferriprive* chez les femmes enceintes, les femmes en âge de procréer et les jeunes enfants ; 2) les *carences multiples des sujets âgés en institution*. Les déficiences moins sévères ne s'accompagnent pas de signes cliniques évidents et sont donc diagnostiquées sur des critères biologiques, parfois imprécis. Elles posent par conséquent des problèmes d'appréciation. Il n'est pas certain que leur traitement permette d'améliorer l'état de santé. Des études d'intervention sont en cours.

Les apports de vitamine A, bêta-carotène, vitamine E pour les vitamines liposolubles, de vitamines B1, B2,

B6, C et acide folique pour les vitamines hydrosolubles seraient insuffisants dans certains groupes de la population française. En ce qui concerne les minéraux, des déficits en cuivre, en sélénium et en iode ont été observés.

Retenons, en règle générale, qu'une alimentation équilibrée et donc diversifiée apporte suffisamment de micronutriments lorsque les apports énergétiques sont supérieurs à 1 500 kcal/j. Les besoins sont facilement couverts par la consommation de certains aliments courants avec une fréquence adéquate (tableau I).

Il faut particulièrement insister sur les besoins en calcium qui sont plus élevés (ANC : 1 200 mg/j) chez l'adolescent (de 10 à 18 ans) et dans la deuxième partie de la vie (femmes de plus de 55 ans et homme de plus de 65 ans) que chez l'adulte jeune (ANC : 900 mg/j).

Les apports en sodium dépassent largement les besoins physiologiques (< 4 g/j de chlorure de sodium), les Français en consommant en moyenne 7,9 g/j de NaCl. La pression artérielle est susceptible d'augmenter chez les gros consommateurs de sel, mais ce problème ne concerne que certains sujets hypertendus (répondeurs aux variations des apports de sel). Les besoins de potassium et de phosphore sont couverts par une alimentation normale. Il en va de même pour le magnésium, mais il peut néanmoins exister des carences d'apports (< 2/3

des ANC) lorsque les apports énergétiques sont insuffisants.

Eau

Le comportement dipsique est finement régulé. Pourtant les apports en eau sont souvent inadaptés. Les insuffisances d'apports sont fréquentes, notamment chez le sujet âgé. Les excès ne sont pas rares et doivent être recherchés chez l'insuffisant cardiaque ou rénal.

Rappelons que les besoins de base sont estimés à 2 600 ml/j et qu'ils sont couverts par des apports exogènes (1 300 ml pour l'eau des boissons, 1 000 ml pour l'eau contenue dans les aliments) et par la production endogène d'eau par le métabolisme.

L'évaluation de l'apport alimentaire

Les méthodes

On peut individualiser 4 groupes de méthodes utilisables pour le recueil des données nutritionnelles. Elles ont été mises au point pour les études épidémiologiques, aucune de ces approches n'apporte une image réelle de l'alimentation habituelle, mais ce sont des outils que l'on peut adapter à la pratique clinique.

Tableau I

Fréquence de consommation des aliments permettant un apport adéquat notamment en acide folique (1), calcium (2), iode (3), fer (4) et vitamine C (5) (ANC 2001)

| | |
|---|--|
| Un produit laitier (en variant laitages frais et fromages) (1.2.3) | A chacun des trois principaux repas |
| Viande ou jambon (4), poisson ou fruits de mer (3.4) et/ou de temps en temps de l'œuf (1.3), de la charcuterie chaude, du pâté de foie (1.4), ou du foie (au plus 1 fois/semaine) (1.4) | 1 fois par jour |
| Légumes** (1) cuits : haricots verts, petits pois, épinards, endives, courgettes, choux-fleurs, tomates, carottes, champignons... (frais, surgelés, ou même en conserve) Ou Pomme de terre, riz, pâtes, ou légumes secs (1.4), châtaignes, maïs, pois chiches (1), avec salade verte ou crudités (dont avocat et melon) ou potage de légumes (1.5) | 2 fois par jour |
| 1 fruit de saison (pomme, poire, fruits rouges, raisins, abricot, pêche...) (1.5) + 1 agrume (1.5), + éventuellement fruits secs (1.4) | 1 fois par jour de chaque sorte |
| Dessert sucré ou viennoiserie | Au plus 1 fois par jour |
| Du pain : varier les pains, les préférer aux céréales | A tous les repas |
| Des matières grasses variées (huiles diversifiées, beurre, crème fraîche, margarine...) | Cruées de préférence |
| De l'eau (si eaux minérales ou de source, varier les origines) | A volonté |
| Utiliser du sel enrichi en iode (3) | |

* La vitamine C facilite l'absorption du fer ; il est donc conseillé de consommer au même repas des aliments contenant ces deux nutriments.

** Les légumes surgelés sont aussi conseillés que les légumes frais pour la teneur en acide folique ; dans les deux cas, il est déconseillé de cuire trop longtemps les légumes.

► Les enregistrements alimentaires

On demande au sujet de noter les aliments et boissons consommés sur une période donnée, en précisant les quantités. L'enregistrement alimentaire apporte potentiellement des informations précises sur les aliments consommés pendant la période d'enregistrement, mais le fait de noter les aliments peut modifier à la fois le type d'aliments, leur nombre et les quantités consommées.

► Le rappel de 24 heures

Dans le rappel de 24 heures, on demande au sujet de se rappeler et de rapporter tous les aliments et boissons consommés pendant les 24 heures qui ont précédé l'entretien. Cette méthode est rapide et ne demande pas d'implication du répondant, mais du fait de la variabilité intra-individuelle de l'apport alimentaire, elle ne permet pas de caractériser l'alimentation d'un individu ; de plus, les sujets peuvent ne pas rapporter la réalité de leur prise alimentaire, soit par défaut de mémorisation, soit en raison de l'intervention de facteurs cognitifs tels que le désir d'approbation sociale.

► Les questionnaires de fréquence de consommation

Contrairement aux deux méthodes précédentes, la méthode des questionnaires de fréquence s'intéresse non pas à la consommation **réelle**, mais à la consommation **habituelle**. Elle consiste à demander au sujet de reporter la fréquence habituelle de consommation de chaque aliment d'une liste pré-établie. De nombreux questionnaires de fréquence ont été mis au point. L'utilisation d'un questionnaire répond à une population et à un but donnés. Ils peuvent être utilisés pour dépister d'éventuelles carences d'apports comme le fer ou le calcium chez la femme enceinte.

► L'histoire alimentaire

L'histoire alimentaire consiste à estimer l'apport habituel sur une période donnée. Elle est basée sur un interrogatoire détaillé de l'alimentation habituelle du sujet, auquel s'ajoute parfois un rappel de 24 heures et un questionnaire de fréquence.

Le principal avantage de la méthode de l'histoire alimentaire réside dans le fait qu'elle permet d'étudier la répartition habituelle de la prise alimentaire et les détails de l'alimentation sur une période prolongée.

Cependant, l'approche basée sur les repas qui est pratiquée dans l'histoire alimentaire est difficilement applicable chez les sujets, de plus en plus nombreux, dont la répartition de l'alimentation ne suit pas la répartition classique par repas. Elle peut amener les sujets à omettre volontairement ou non les prises alimentaires inter-prandiales et donc à accentuer la sous-estimation de l'apport alimentaire.

► Les méthodes simplifiées

Un questionnaire de fréquence complet contient plus de 100 questions. Lorsque l'on s'intéresse à un seul nutriment ou à une seule catégorie d'aliments, 15 à 30 questions peuvent suffire. Plusieurs méthodes simplifiées ont été développées. Ces instruments sont utiles dans les situations qui ne nécessitent pas la mesure de l'ensemble de l'alimentation, ou lorsqu'il n'est pas utile d'avoir une approche relativement précise. Par exemple, ces méthodes peuvent être utiles pour sélectionner des groupes à risque, pour sensibiliser les sujets à l'intérêt d'une information nutritionnelle, ou évaluer l'impact de campagne d'information. De tels instruments peuvent être utiles en clinique ou à des fins éducatives. Ces

méthodes peuvent être des questionnaires de fréquence simplifiés ou peuvent s'intéresser davantage aux attitudes par rapport à l'alimentation.

L'évaluation des apports dans le cadre d'un suivi nutritionnel thérapeutique

L'évaluation des apports doit s'intégrer dans la démarche éducative du patient, il faut distinguer la première consultation des consultations de suivi qui ont des objectifs spécifiques différents.

La première consultation

Lors du premier entretien, l'objectif de l'évaluation des apports est :

- d'évaluer les pratiques alimentaires habituelles du sujet : type d'aliments, répartition des prises alimentaires, ce qui permettra d'adapter le conseil nutritionnel ;
- de sensibiliser le patient à son alimentation. Changer un comportement est un phénomène complexe qui comprend plusieurs étapes et le premier entretien peut permettre une prise de conscience de la nécessité de certains changements ;
- de dépister d'éventuels troubles du comportement alimentaires, notamment dans le cadre d'une prise en charge pour obésité.

Deux méthodes peuvent être utilisées : l'histoire alimentaire et le carnet alimentaire. Le choix de la méthode dépend des préférences du médecin et de la manière dont est organisée la consultation, mais aussi du patient.

Dans ce contexte, il peut être utile, notamment chez l'enfant, de s'intéresser aux habitudes familiales et au comportement de la famille par rapport à l'alimentation et à l'activité.

Les consultations de suivi

Lors du suivi, l'examen de la prise alimentaire a pour but :

- d'encourager le patient en soulignant les points positifs,
- de préciser les éléments éventuellement mal compris,
- de l'aider à adapter des stratégies de contrôle des prises alimentaires.

Deux méthodes peuvent répondre à ces objectifs :

- Le rappel des dernières 24 heures

Cette méthode n'est pas un reflet exact de l'alimentation habituelle, mais elle permet de faire dire au patient ce qu'il mange, de parler de l'alimentation réelle et ainsi de permettre au soignant de percevoir la manière dont les conseils donnés ont été entendus.

- Le carnet alimentaire peut également être utile

Tenu par le patient, il permet de noter les différentes prises alimentaires de la journée et les circonstances des prises alimentaires, notamment celles qu'il n'a pas pu contrôler. La tenue quotidienne de ce carnet demande au patient un effort considérable, il n'a de sens que si le soignant accorde une attention et un temps suffisants à l'analyser, de concert avec le patient.

Dans le contexte clinique qui privilégie le dialogue, l'informatique a rarement sa place en dehors des services spécialisés ; mais elle peut être utilisée, notamment chez les sujets jeunes, pour les aider à se familiariser avec les aliments et leur composition. Le logiciel utilisé doit donc être davantage conçu pour l'éducation que pour le calcul des apports.

Quels conseils nutritionnels ?

Même s'il va s'adapter à une pathologie, le conseil nutritionnel doit répondre à des principes généraux, regroupés sous le terme usuel d'équilibre alimentaire. Ces conseils s'adressent à tous, et peuvent dans la généralité être regroupés dans les objectifs du PNNS (tableau II), dans certains cas, il va être nécessaire de les adapter dans le cadre d'une pathologie.

L'équilibre alimentaire

Définition

Le concept d'équilibre alimentaire est souvent utilisé dans la pratique clinique, car c'est un bon outil pédagogique pour faire passer des idées simples. Mais le définir n'est pas facile. Une alimentation équilibrée doit permettre d'assurer la couverture des besoins en macro et micro-nutriments, qui varient en fonction des situations physiologiques, la croissance harmonieuse chez l'enfant ainsi qu'un vieillissement physiologique dans la deuxième partie de la vie. Le but d'une alimentation saine est aussi de retarder l'apparition des maladies dégénératives à déterminisme nutritionnel.

Spontanément, aucune population n'a une alimentation équilibrée. Dans les pays industrialisés, l'abondance alimentaire conduit souvent à favoriser les excès tout en ne supprimant pas le problème des carences. Un des seuls exemples que l'on puisse citer est le régime méditerranéen des années 60.

Sur quelle période de temps faut-il équilibrer les prises alimentaires ? La période d'une semaine est probablement l'unité de temps à retenir, plus par commodité que pour des raisons scientifiques. "Équilibrer" chaque repas est néanmoins recommandé pour la restauration collective, que ce soit à l'école ou dans l'entreprise. Le jeune enfant est capable de réguler ses apports énergétiques sur une durée de quelques jours, alors que ses choix alimentaires sont très variables d'un repas à l'autre. Mais il semble que cette faculté d'adaptation soit moins efficace à l'âge adulte pour de multiples raisons. En effet, le comportement alimentaire a aussi des fonctions socio-culturelles et un déterminisme psychologique.

Le choix des aliments

- Diversifier l'alimentation

La variété et la diversité alimentaires ont des définitions précises. La diversité est assurée par la consommation quotidienne d'aliments de chacune des grandes catégories d'aliments : produits céréaliers-légumineuses, fruits-légumes, produits laitiers, viandes-poissons-œufs, ma-

tières grasses, sucres et produits sucrés. La variété correspond à la possibilité de choisir des aliments différents au sein d'une même catégorie.

Pourquoi diversifier et varier l'alimentation ? Aucun aliment, à l'exception du lait maternel, n'apporte l'ensemble des nutriments. Une alimentation monotone, limitée à quelques aliments, est donc source de carences nutritionnelles. De plus, elle est susceptible d'augmenter les risques toxicologiques si, le cas échéant, un des aliments contient des contaminants ou des substances anti-nutritionnelles. Apprendre au jeune enfant à manger de tout et lui donner la possibilité de choisir est donc important en matière d'éducation nutritionnelle. Les goûts et les préférences alimentaires sont en grande partie acquis au cours de la période d'apprentissage.

- Ajuster les fréquences de consommation de certains aliments

Aucun aliment, présumé consommable, n'est mauvais en lui-même pour l'équilibre alimentaire ou la santé ! Le plaisir alimentaire et la convivialité des repas autorisent quelques excès... L'important est d'évaluer les habitudes alimentaires. Le paramètre essentiel est la fréquence de consommation. Pris quotidiennement en dehors des repas, les aliments de type snacks, souvent riches en graisses et/ou en sucres simples, peuvent avoir un effet défavorable sur la corpulence, s'ils contribuent à déséquilibrer le bilan énergétique...

A l'opposé, la consommation d'"aliment de recharge" peut être favorisée en situation de carence ou de besoins accrus. Ce sont les produits carnés pour le fer, le zinc et les protéines, le foie riche en vitamine A, les produits laitiers pour le calcium et les protéines, les fruits de mer pour l'iode, le zinc et le sélénium...

- Savoir lire l'étiquetage nutritionnel

La notion d'apports journaliers recommandés (AJR) est utilisée pour l'étiquetage. Les AJR, qui sont moins élevés que les ANC, correspondent approximativement aux besoins moyens de la population. Ils répondent à des règles fixées au niveau européen. L'étiquetage nutritionnel est obligatoire lorsqu'une allégation nutritionnelle est faite par le fabricant, qui est alors tenu d'informer le consommateur sur la teneur en énergie, en macro et en micro-nutriments de son produit.

Rythme des prises alimentaires

La répartition des apports alimentaires au cours de la journée se fait habituellement en 3 repas principaux : le petit déjeuner couvrant environ 20-30 % des AET, le déjeuner 30-40 % et le repas du soir ou dîner (30 %). Le

Tableau II

Les neuf objectifs nutritionnels spécifiques visant des populations particulières dans le Programme National Nutrition Santé (PNNS).

- 1) réduire la carence en fer pendant la grossesse,
- 2) améliorer le statut en folates des femmes en âge de procréer, notamment en cas de désir de grossesse,
- 3) promouvoir l'allaitement maternel,
- 4) améliorer le statut en fer, calcium et vitamine D des enfants et adolescents,
- 5) améliorer le statut en calcium et vitamine D des personnes âgées,
- 6) prévenir la dénutrition des personnes âgées,
- 7) lutter contre les déficiences vitaminiques et minérales et les dénutritions chez les personnes en situation de précarité,
- 8) lutter contre les déficiences vitaminiques et minérales et les dénutritions chez les personnes suivant des régimes restrictifs et les problèmes nutritionnels des sujets présentant des troubles du comportement alimentaire,
- 9) prendre en compte les problèmes d'allergies alimentaires.

goûter constitue un 4^e repas chez l'enfant, l'adolescent et parfois chez l'adulte. Il n'existe pas d'arguments scientifiques pour proposer un nombre idéal de repas. Leur fréquence comme leurs modalités (composition et horaires) sont essentiellement influencées par des facteurs socio-culturels et varient beaucoup d'un pays à l'autre. Le petit déjeuner ne doit pas être considéré comme obligatoire ! La prise d'une collation dans la matinée pourra éviter un jeûne de longue durée (de 19 h à midi le lendemain) et qui n'est peut-être pas idéal sur le plan physiologique. Le fractionnement organisé de l'alimentation pourrait avoir l'avantage, au moins pour certains individus, d'éviter les prises extra-prandiales, anarchiques et irrégulières, sous forme de grignotages ou de compulsions, qui peuvent constituer de véritables troubles du comportement alimentaire. Il permet alors de mieux réguler les apports énergétiques.

La structure et l'organisation des repas

Traditionnellement dans la culture française, la structure du repas est ternaire : entrée, plat garni, fromage ou dessert... Le mangeur a donc l'occasion de consommer sous forme froide ou chaude, sucrée ou salée, l'ensemble des aliments nécessaires à l'équilibre alimentaire. Mais les normes et les pratiques évoluent. Ce phénomène de transformation sociale des habitudes alimentaires ne doit pas être interprété trop rapidement comme néfaste, au profit d'"un ordre alimentaire" qui n'a pas de réelle justification scientifique. Cependant, les repas pris hors du domicile sont souvent limités à un seul plat ou à un sandwich et il est donc nécessaire d'évaluer les conséquences de ce type de pratiques sur l'équilibre nutritionnel... Le terme de repas déstructuré est purement descriptif et ne doit pas être associé à un jugement de type normatif. La prise du repas devrait être considérée comme un moment privilégié de détente et de rencontre.

Conseils spécifiques pour les maladies à déterminisme nutritionnel

L'alimentation joue un grand rôle dans la prévention et le traitement de certaines maladies fréquentes, comme l'a souligné récemment le "Programme National Nutrition Santé" (PNNS, janvier 2001). Certes, les facteurs nutritionnels ne sont pas les seuls en cause, qu'ils soient des facteurs de risque ou des facteurs de protection. Ces maladies multifactorielles résultent de l'interaction de facteurs génétiques et de facteurs d'environnement. Mais elles concernent l'ensemble de la population. La promotion de comportements favorables à la santé est un des buts affichés de ce plan. Les détails des mesures spécifiques seront donnés dans les chapitres correspondants de cet ouvrage. Nous rappellerons ici brièvement quelques messages essentiels :

- **Pour les maladies cardio-vasculaires**
 - Pour lutter contre l'hypercholestérolémie, limiter l'apport lipidique, notamment en réduisant la consommation d'AG saturés. Des Indices d'athérogénicité ont été établis en fonction de la composition en AG saturés des aliments (cf. "pour approfondir").
 - Régime anti-thrombogène : mêmes consignes. Favoriser la consommation de fruits et légumes et de poisson.
 - Régime de l'hypertension artérielle : perte de poids en cas d'obésité et contrôle des apports de sodium.
- **Pour les cancers**
 - Favoriser la consommation de fruits et de légumes.

- **Pour l'obésité**
 - Equilibrer le bilan énergétique en limitant la consommation d'aliments à densité énergétique élevée.
 - Promouvoir l'activité physique
- **Pour le diabète de type 2**
 - Les mesures sont les mêmes que pour l'obésité.
 - Afin d'éviter les pics hyperglycémiques post-prandiaux, on vise à répartir les apports glucidiques en tenant compte de l'effet hyperglycémiant des aliments évalué par l'index glycémique.

Pour approfondir, on peut consulter le site suivant : http://www.alfediam.org/alfediam_fr/recomandations/alfediam-nutrition-diabete.htm

- **Pour l'ostéoporose**
 - Veiller aux apports de calcium et de vitamine D.

Pour qui ?

A l'échelon individuel

Il est important que les conseils nutritionnels soient personnalisés. Prendre en compte toutes les caractéristiques de l'individu (âge, sexe, situation familiale, activité professionnelle, goût et préférences, pratiques religieuses...) est donc essentiel, de même que connaître son mode de vie (horaires de travail, déplacements professionnels, loisirs). L'analyse de ces facteurs et des antécédents personnels et familiaux permet d'évaluer le risque de maladies à déterminisme nutritionnel. Les messages seront donc ciblés sur certains facteurs.

L'intérêt de la prévention primaire et/ou secondaire de ces maladies sera développé ailleurs. Il n'est pas raisonnable dans l'état actuel des connaissances de soigner un patient diabétique, dyslipidémique, obèse ou coronarien sans prendre en compte sa façon de manger. Les traitements diététique et médicamenteux sont complémentaires et ont souvent des effets synergiques.

Population générale

L'alimentation de la population générale change en France comme dans d'autres pays industrialisés en fonction de déterminants socio-économiques et culturels. Parmi les facteurs les plus importants, il faut citer le vieillissement de la population et le développement de l'alimentation hors foyer. Ajoutons que l'immense majorité de nos aliments sont fabriqués par l'industrie agroalimentaire. Celle-ci peut donc avoir une influence importante sur les choix des consommateurs, selon les lois de l'offre et de la demande. L'analyse des comportements a permis récemment de décrire 6 groupes de consommateurs en fonction de leur *Typologie alimentaire* (cf. "pour approfondir").

Populations particulières, groupes à risque

Le PNNS a prévu 9 objectifs nutritionnels spécifiques, correspondant aux problèmes posés par certains groupes à risque (tableau II).

Modalités pratiques

Par qui ?

Tous les acteurs de la santé sont concernés, mais le rôle essentiel est joué par le médecin de famille (ou le

pédiatre). En effet, celui-ci intervient au niveau de la prévention comme dans le suivi à long terme des maladies nutritionnelles. Les médecins spécialistes (par exemple : le cardiologue ou le gynécologue...) ont un rôle spécifique quand il faut traiter une pathologie donnée ; ils sont donc bien placés pour convaincre le patient de modifier ses habitudes alimentaires dans un but précis.

Le diététicien est le "technicien" de l'aliment et de l'acte alimentaire. Il aide le patient à mettre en pratique les conseils généraux donnés par le médecin, en orientant sur le choix des aliments ou en expliquant des modes de préparation culinaires. Malheureusement, l'acte de diététique n'existe pas dans la nomenclature et n'est donc pas actuellement remboursé par la Sécurité sociale. La plupart des diététiciens travaillent donc au sein de centres hospitaliers. De plus en plus, en raison de l'importance de la sédentarité et de sa lutte, on est amené à le faire travailler en binôme avec un animateur médico-sportif qui aide le patient à retrouver une activité physique.

Les spécialistes en nutrition (DESC de Nutrition), qu'ils soient libéraux ou hospitaliers, interviennent en "deuxième ligne" pour traiter les cas difficiles.

Les psychologues et les psychiatres peuvent être sollicités pour prendre en charge les troubles graves du comportement alimentaire (boulimie, frénésie alimentaire, anorexie mentale...).

Comment ?

Moyens

L'éducation nutritionnelle fait partie de toutes les prises en charge, qu'elles soient préventives ou curatives. Les objectifs pédagogiques seront adaptés en fonction du contexte : connaissances des aliments et des nutriments, évaluation des prises alimentaires et des rythmes biologiques, analyse des facteurs socio-culturels.

L'éducation nutritionnelle ne peut se résumer à proposer une liste type d'aliments interdits ou au contraire autorisés. Tout personnel de santé devrait être capable de donner des conseils simples basés sur l'équilibre alimentaire. Les moyens utilisables sont multiples : discussion ouverte, utilisation de fiches, de livrets, de logiciels spécifiques, ou d'Internet... Nous donnons à titre d'exemple l'image du bateau, proposée récemment pour expliquer facilement l'intérêt des différents groupes d'aliments (figure 1).

Prescription personnalisée

Les conseils généraux ont peu de chance d'être suivis (par exemple : vous n'avez qu'à manger mieux ou manger moins...). Il faut nécessairement tenir compte des multiples facteurs déjà cités qui influencent le comportement alimentaire sans oublier les convictions philosophiques et religieuses.

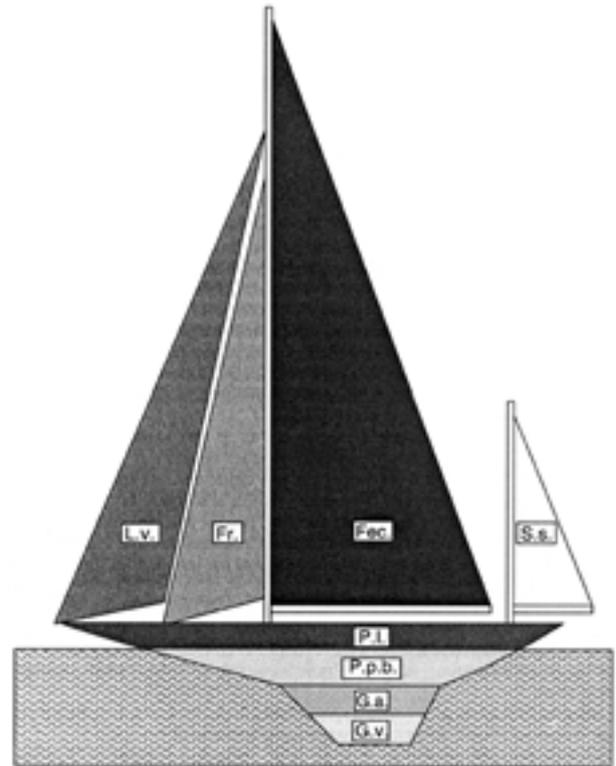
Le rôle du soignant

Le médecin doit faire preuve d'empathie (capacité intuitive de se mettre à la place du sujet), lorsqu'il aborde une prise en charge nutritionnelle. Changer sa façon de manger, c'est aussi changer sa façon de vivre. Le concept de "médecine centrée sur la personne" et non exclusivement sur la maladie prend ici tout son sens. L'objectif est d'aboutir à une gestion commune des problèmes, à un partenariat, qui permet au soigné de faire sienne la démarche thérapeutique. Il est illusoire de vouloir modifier un comportement en promulguant des interdits ! L'envie est un bien meilleur moteur que la contrainte.

Figure 1

Le bateau alimentaire (P. Sabatier, G. Pérès, A. Martin (ANC 2001).

Les différentes parties du bateau représentent les catégories d'aliments : la surface des éléments graphiques est proportionnelle à la quantité journalière conseillée.



| | |
|----------------------------|-------------------------------------|
| L.V. : Légumes verts | P.I. : Produits laitiers |
| Fr. : Fruits | P.p.b. : Produits pêche & boucherie |
| Fec : Féculents & farineux | G.a. : Graisses animales |
| S.s. : Sucres simples | G.V. : Graisses végétales |

Des connaissances dans le domaine de la pédagogie et de la communication, voire de la psychologie seront ici bien utiles.

Pour approfondir

• Calcul des dépenses énergétiques de repos

1) Equations de Black (ANC 2001)

$$\begin{aligned} \text{Femmes} & \quad \text{DER} = 0,963 \times P^{0,48} \times T^{0,50} \times A^{-0,13} \\ \text{Hommes} & \quad \text{DER} = 1,083 \times P^{0,48} \times T^{0,50} \times A^{-0,13} \end{aligned}$$

DER en MJ.J⁻¹, Poids en kg, Taille en m et Age en années.

Pour passer en kcal/j : DER MJ.J⁻¹ x 1000/ 4,1868

Cette équation surestime de 3 à 6 % la DER des personnes obèses et sous-estime de 3 à 5 % celle des sujets âgés de 60 à 70 ans actifs pour leur âge (ANC 2001).

Le groupe d'experts des ANC 2001 ont choisi cette formule comme étant la plus précise.

Pour évaluer les DE 24 h, il faut multiplier la DER par le NAP (niveau activité physique) pour lequel il existe 4 niveaux :

- inactivité : **1,4**
- activité usuelle : **1,6**
- sujets actifs : **1,8**
- sujets très actifs : **2** (hommes), **1,9** (femmes)

2) Equations de l'OMS (1985)
DER en kcal/j

| Âge | Hommes | Femmes |
|-----------|--------------------|--------------------|
| 3-10 ans | 22,7 x poids + 495 | 22,5 x poids + 499 |
| 10-18 ans | 17,5 x poids + 651 | 12,2 x poids + 746 |
| 18-30 ans | 15,3 x poids + 679 | 14,7 x poids + 496 |
| 30-60 ans | 11,6 x poids + 879 | 8,7 x poids + 829 |
| > 60 ans | 13,5 x poids + 487 | 10,5 x poids + 596 |

Valeur du NAP selon l'OMS (1985)

| Activité physique | Hommes | Femmes |
|-------------------|--------|--------|
| Faible | 1,55 | 1,56 |
| Modérée | 1,78 | 1,64 |
| Intense | 2,10 | 1,82 |

• **Densité nutritionnelle et densité énergétique**

La densité nutritionnelle d'un aliment représente le contenu en micro-nutriments indispensables par rapport à son contenu énergétique (et non pas au poids ou au volume de l'aliment). La densité énergétique correspond à la quantité d'énergie apportée par l'aliment divisée par le poids ou le volume de cet aliment.

• **Indice d'athérogénicité**

L'indice d'athérogénicité a été développé en 1991 par Southgate et Ulrich. Cet indice prend en compte les trois classes d'acides gras (AGS, AGMI, AGPI) et leurs capacités à faire varier plus ou moins la cholestérolémie. Plus l'indice d'athérogénicité est élevé, plus l'aliment analysé est athérogène. Le tableau ci-dessous donne quelques exemples.

| | Lait, beurre, fromage | Mouton | Bœuf | Porc | Poulet (viande et peau) |
|-------------------------|-----------------------|--------|------|------|-------------------------|
| Indice d'athérogénicité | 2,03 | 1 | 0,72 | 0,60 | 0,50 |

• **Typologie alimentaire**

L'observatoire des consommations alimentaires (OCA) et le CREDOC ont proposé récemment une typologie des consommateurs de plus de 18 ans. L'analyse des aliments consommés pendant une période de 7 jours, classés en 44 catégories, a permis de distinguer 6 profils de consommateurs. Les risques nutritionnels apparaissent différents selon les groupes. Ce type d'approche n'a pas de finalité clinique, mais il peut être intéressant de l'utiliser pour prendre en compte la dimension socio-logique des comportements alimentaires.

Groupe 1 : Les petites mangeuses diversifiées

Ce groupe est caractérisé par des apports énergétiques faibles et une consommation de fruits et de légumes importante. Il est constitué surtout des femmes âgées de moins de 45 ans. La prévalence de l'obésité y est faible.

Conseils nutritionnels : maintenir la diversité alimentaire, prévenir le risque de carences si les AET sont < 1 500 kcal/j.

Groupe 2 : Les gros mangeurs diversifiés

Les apports énergétiques sont importants et l'alimentation est variée. La consommation de pain, de beurre, de viande, de sauce, de sucre et de dérivés est importante. L'obésité et le surpoids sont fréquents dans ce groupe qui comporte surtout des hommes âgés de 25 à 54 ans.

Conseils nutritionnels : limiter la consommation d'aliments à densité énergétique élevée ; augmenter la consommation de fruits et légumes (densité énergétique faible), ainsi que l'activité physique.

Groupe 3 : Les mangeurs standards

Comme son nom l'indique, ce groupe est caractérisé par l'absence de choix alimentaire spécifique et par un niveau de consommation de toutes les catégories d'aliments proche de la moyenne. On y trouve beaucoup de retraités et autant de femmes que d'hommes. Les habitudes alimentaires de ce groupe pourraient être représentatives de l'alimentation traditionnelle française. Le surpoids est fréquent.

Conseils nutritionnels : renforcer l'éducation nutritionnelle sur l'équilibre alimentaire, promouvoir l'activité physique.

Groupe 4 : Les jeunes mangeurs

L'âge est compris entre 18 et 34 ans. La consommation de biscuits sucrés, de riz, de pâtes, de soda et de chocolat est importante.

Conseils nutritionnels : diversifier l'alimentation et prévenir l'obésité.

Groupe 5 : Les petites mangeuses pressées

Ce groupe est formé surtout des femmes jeunes (70 %). L'apport énergétique est faible. La consommation de viennoiserie, de pizza, de quiche est fréquente. La diversité alimentaire est limitée.

Conseils nutritionnels : prévenir les carences par l'éducation nutritionnelle et l'apprentissage de la diversité alimentaire.

Groupe 6 : Les gros mangeurs monotones

Les apports énergétiques sont importants dans ce groupe, constitués à 90 % d'hommes d'âge moyen (25-54 ans). La diversité alimentaire est faible. La consommation de boissons alcoolisées est élevée (20 % des AET). Ce groupe est caractérisé par la surconsommation de certains aliments : fromage, charcuterie, abats, pommes de terre et café. Le surpoids et l'obésité sont fréquents.

Conseils nutritionnels : prendre les mesures de prévention de l'obésité.

Pour en savoir plus

Basdevant A., Laville M., Ziegler O. - Guide pratique pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité en France. Diabetes Metab., 1998, 24 (Suppl 2), 10-42. Ou Cah. Nutr. Diét., 1999; 34, hors-série 2.

Martin A. - Coordonnateur, Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3^e éd., Tec & Doc, Lavoisier, Paris, 2001.

Rapport du Haut Comité de la Santé Publique. Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France. Enjeux et propositions. Editions ENSP, Rennes 2000.

Besoins nutritionnels (3)

Alimentation du sportif

Points à comprendre

- L'activité physique (travail, loisir, sport) correspond à tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation substantielle de la dépense d'énergie au-dessus de la dépense énergétique de repos.
- Les contractions musculaires ont pour support, au niveau des fibres musculaires, les glissements des myofilaments d'actine entre ceux de myosine, avec transformation d'énergie chimique provenant de l'hydrolyse de l'ATP en énergie mécanique et thermique. L'ATP, présent en faibles concentrations dans le muscle, doit être rapidement resynthétisé pour la poursuite de l'exercice. Pour un exercice d'une durée supérieure à quelques minutes, l'énergie nécessaire est apportée par la filière aérobie (en présence d'oxygène), principalement à partir de l'oxydation du glucose et des acides gras au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, l'oxydation des acides aminés étant quantitativement moins importante. La puissance maximale du métabolisme aérobie correspond à la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}) mesurée couramment lors d'un exercice standardisé d'intensité croissante.
- L'alimentation du sportif doit répondre aux besoins nutritionnels spécifiques qui découlent des adaptations physiologiques à l'exercice.

A savoir absolument

Besoins en énergie

Assurer ses besoins énergétiques est la première priorité nutritionnelle pour le sportif.

L'activité physique, qu'il s'agisse d'entraînement ou de compétition, augmente la dépense énergétique quotidienne (voir *Pour approfondir : Energie*). Pour répondre à ces besoins énergétiques accrus, les sportifs doivent augmenter leurs apports alimentaires en fonction de la dépense énergétique prévue. A noter cependant que pour une majorité de sujets pratiquant des activités physiques ou sportives de loisir, avec au plus 3 heures par semaine d'activité et au maximum

3 entraînements hebdomadaires, la dépense énergétique de la semaine est peu augmentée. Ce type d'activité physique n'implique donc pas un apport énergétique différent de celui recommandé pour la population générale dans le cadre d'une alimentation équilibrée et diversifiée.

La détermination des besoins énergétiques et le conseil nutritionnel du sportif se font après une évaluation des apports alimentaires (au mieux par entretien diététique) comparée à l'évaluation de la dépense énergétique, en prenant en compte le type d'activité (intensité, durée, fréquence), le degré d'entraînement et la corpulence du sujet (poids et taille, si possible mesure de la composition corporelle). Les besoins énergétiques des sportifs sont variables au cours de l'année, élevés lors de la saison de compétition, plus faibles en intersaison.

Les apports énergétiques accrus des sportifs pratiquant des activités d'intensité élevée doivent être consommés sous forme de repas et de collations. Ceux-ci doivent être riches en énergie, apporter suffisamment de protéines et de micro-nutriments et être facilement digérés et absorbés.

Certains sportifs (ex. sports à catégorie de poids) peuvent réduire leurs apports alimentaires dans le but de contrôler leur poids et de réduire leur masse grasse. Des apports énergétiques insuffisants peuvent entraîner une perte de masse musculaire, une perte de masse osseuse, une diminution de la performance et une augmentation du risque de fatigue, d'accident, de maladie intercurrente et de trouble du comportement alimentaire. Lorsqu'une perte de poids est souhaitée, elle devrait se faire avant le début de la saison de compétition et être suivie sur le plan nutritionnel. A l'inverse, un excès d'apport énergétique peut entraîner une prise de poids et de masse grasse et altérer le profil de risque cardio-vasculaire (glycémie, lipides, pression artérielle). Un suivi médical est alors nécessaire.

Besoins en macro-nutriments

Besoins en glucides

Les glucides représentent le principal substrat énergétique pour la réalisation d'activités sportives de haut niveau d'intensité élevée. Les apports en glucides sont

essentiels pour maintenir la glycémie pendant l'exercice et pour remplacer le glycogène musculaire (*voir Pour approfondir : Glucides*).

Les apports nutritionnels en glucides conseillés pour le sportif d'endurance peuvent représenter 55 à 65 %, voire 70 % de l'apport énergétique total quotidien équilibrant la dépense énergétique. Les apports recommandés en glucides varient de 5 à 12 g/kg de poids corporel par jour en fonction de l'intensité de l'activité prévue. Le type de glucides est variable en fonction du délai par rapport à l'exercice (avant ou après) : plus ce délai est long, plus les glucides seront de type complexe et à index glycémique faible ; inversement, plus ce délai est court, plus les glucides seront de type simple et à index glycémique élevé. Avant la compétition, différents régimes ont été proposés pour obtenir des taux maximaux de glycogène musculaire au départ de l'épreuve. Le principe est de "saturer" l'organisme en glucides pendant la semaine précédant l'épreuve. Ceci est obtenu par la prise de 600-800 g/jour de glucides, représentant 60-70 % de l'apport énergétique total, principalement sous forme de glucides complexes et d'index glycémique moyen à faible (pâtes surtout, riz, pommes de terre...). Parallèlement, le volume quotidien d'exercice est progressivement diminué. Ce type de régime n'est indiqué que pour des compétitions d'une durée minimum de 1,5 à 2 heures.

Pendant la compétition, des glucides simples et d'index glycémique élevé comme le glucose, le saccharose et les maltodextrines sont d'efficacité égale pour le maintien de la glycémie. Les glucides en solution sont plus efficaces que sous forme solide accompagnée d'eau. En pratique, pour des efforts de plus d'une heure, l'ingestion de boissons glucidiques est conseillée correspondant à la prise régulière, toutes les 15 à 30 minutes, de 150 à 300 ml d'une solution (30 à 100 g/l) de glucose ou de polymères de glucose ou de saccharose. A noter que la prise de glucides pendant l'effort ne paraît pas augmenter la performance pour des épreuves d'une durée inférieure à 1 heure.

Après l'effort, il est important pour le sportif de consommer des glucides le plus rapidement possible après la fin de l'exercice. En pratique, est conseillée dès la fin de l'exercice la prise de boissons contenant du glucose (à raison de 0,15 à 0,25 g/kg toutes les 15 minutes pendant 2 à 4 heures). Au-delà de 1 heure après l'exercice, des apports en glucides sous forme solide peuvent être ajoutés ; poursuivis toutes les 2 heures, sur 6 heures ou plus, ils permettront en 24 heures une régénération presque complète des réserves de glycogène musculaire et hépatique.

Besoins en lipides

Les lipides sont utilisés préférentiellement comme substrat énergétique lors d'exercices d'intensité modérée (40-60 % du VO_{2max}) et lors de l'entraînement en endurance (*voir Pour approfondir : Lipides*).

L'importance des apports en lipides dans l'alimentation du sportif découle de l'énergie, des vitamines liposolubles et des acides gras essentiels qu'ils apportent.

Les apports nutritionnels conseillés en lipides pour le sportif d'endurance correspondent à 20-30 % de l'apport énergétique total quotidien, compte tenu du fait que les apports en glucides sont nettement favorisés (cf. ci-dessus). Des apports insuffisants en lipides (< 15 % des apports) ou au contraire hyperlipidiques, de même que la prise d'un repas riche en lipides (60 %) dans les heures précédant l'exercice, n'apportent pas de bénéfice en termes de performance.

Les apports nutritionnels conseillés en acides gras essentiels pour la population générale s'appliquent aux sportifs (10 g/j d'acide linoléique, au moins 2 g/j d'acide alpha-linolénique).

Besoins en protéines

Les protéines ne représentent un substrat énergétique significatif de l'exercice que dans le cas d'exercices d'intensité élevée, de durée très prolongée et/ou lors d'une déplétion préalable des réserves de glycogène. Une éventuelle augmentation des besoins protéiques dépend également du type de sport pratiqué (endurance ou force) (*voir Pour approfondir : Protéines*).

En général, l'apport protéique nécessaire est obtenu par l'augmentation des apports énergétiques totaux nécessaire au maintien du poids chez les sujets sportifs, sans besoin de supplément en protéines ou en acides aminés. A noter que pour les sujets pratiquant une activité physique ou sportive d'intensité modérée, sur une base régulière, par ex. 3 fois une demi-heure à 1 heure par semaine, les besoins protéiques seront couverts par les apports nutritionnels conseillés pour la population correspondante.

Pour les sportifs d'endurance (ex. coureurs de longue distance), l'objectif est l'obtention d'un bilan azoté équilibré, c'est-à-dire un équilibre entre les apports et les pertes protéiques. Les apports nutritionnels conseillés en protéines dans ce cas ont été estimés à environ 1,5-1,7 fois l'apport nutritionnel conseillé pour la population générale correspondante (soit 1,5-1,7 g/kg/jour) et correspondent à 12-16 % de l'apport énergétique total quotidien équilibrant les dépenses énergétiques. Ces apports sont couverts par les aliments courants, dans le cadre d'une alimentation équilibrée et diversifiée.

Pour les sportifs de force (ex. haltérophiles), si le but est le maintien de la masse musculaire, l'objectif est l'obtention d'un bilan azoté équilibré avec des apports de sécurité estimés à 1-1,2 g/kg/j. Si le but est d'augmenter la masse musculaire, l'objectif est de positiver le bilan azoté. Il est alors possible de conseiller des apports de 2 à 3 g/kg/j pendant des périodes ne dépassant pas 6 mois et sous contrôle médical et diététique. Les 2/3 de ces apports doivent être couverts par des aliments courants, le reste par des suppléments (sans dépasser 1 g/kg/j, sous forme de protéines à haute valeur biologique). Des apports supérieurs ne permettent pas une accréation protéique musculaire supplémentaire et ne sont donc pas justifiés en termes d'efficacité.

Besoins en eau et en électrolytes

Les apports en eau et en électrolytes (NaCl) sont indispensables pour remplacer les pertes liquidiennes lors de l'exercice, principalement sous forme de sueur (*voir Pour approfondir : Eau et électrolytes*). La déshydratation diminue la performance et expose au risque d'accident (coup de chaleur).

A l'exercice, la soif n'est pas un critère fidèle de l'importance de la déshydratation et de l'efficacité de la réhydratation. Un bon moyen pour apprécier l'importance de la déshydratation est la pesée avant et après l'exercice. La diminution de la performance est proportionnelle à la déshydratation exprimée en pourcentage de poids corporel perdu. La survenue d'accidents graves, parfois mortels comme le coup de chaleur, est favorisée par une déshydratation supérieure à 4 % du poids.

L'adjonction de NaCl à la boisson n'a pas d'effet significatif actuellement démontré sur la performance physique par rapport à l'eau seule. Cependant, elle limite la baisse de volume plasmatique pendant l'exercice et favorise la rétention du volume liquidien extracellulaire. Pendant les exercices de très longue durée (allant jusqu'à 8-10 heures, ex. triathlons de longue distance), l'apport de NaCl est impératif pour éviter l'apparition d'une hyponatrémie symptomatique (< 130 mmol/l), qui est une urgence, résultant d'un apport de sodium trop faible par rapport à la quantité d'eau ingérée.

Avant l'exercice, il est important, pour prévenir un déficit en eau, d'ingérer une boisson appropriée de façon fractionnée (500 ml dans les 2 heures précédant l'activité), surtout par temps chaud et humide.

Lors de l'exercice, la quantité de boisson à apporter doit être ajustée à la perte d'eau prévisible. Pour un exercice continu d'une durée inférieure à 1 heure, la quantité d'eau à apporter doit être au moins égale à la moitié de la perte de poids prévisible ; une compensation en sel n'est pas nécessaire. Pour un exercice de 1 à 3 heures, l'apport de boisson peut aller jusqu'à 1,5 l/h selon l'intensité de l'exercice et les conditions climatiques ; un complément en NaCl dilué dans la boisson (1,2 g/l) est conseillé. Pour un exercice de plus de 3 heures, un apport de boisson de 0,5 à 1 l/h est recommandé et un complément de NaCl dans la boisson est absolument recommandé. A noter que des concentrations de NaCl >1,2 g/l donnent un goût saumâtre à la boisson qui est alors plus difficile à ingérer.

Après l'exercice, il est important de restaurer le plus rapidement possible l'équilibre hydrominéral, surtout si le sportif doit fournir à court terme un nouvel effort. Dans ce but, il est recommandé d'apporter une quantité de boisson compensant 150 % de la perte de poids obtenue lors de l'activité. La boisson de récupération doit apporter du Na (1,2 g/l) sous forme de NaCl, en association avec d'autres sels de Na (citrate ou acétate). Les apports de sel sous forme de comprimés ou dragées sont déconseillés (aggravation de la déshydratation, troubles digestifs).

Besoins en minéraux et vitamines

L'augmentation des apports énergétiques totaux chez les sujets sportifs, dans le cadre d'une alimentation équilibrée et diversifiée apportée par les aliments courants, doit permettre de couvrir les besoins en minéraux et vitamines dans la majorité des cas, sans besoin de supplémentation spécifique.

Les sportifs à risque de déficience en micro-nutriments sont ceux qui limitent leurs apports énergétiques, en particulier dans le but de perdre du poids, ceux qui éliminent de leur alimentation un ou plusieurs groupes d'aliments, ou ceux qui consomment des régimes riches en glucides avec une faible densité en micro-nutriments.

Une déficience en fer, dont témoigne une ferritinémie abaissée, est observée chez un nombre non négligeable de femmes sportives. Elle s'observe plus rarement chez les hommes. Cette situation peut s'expliquer par des apports insuffisants en fer et par une augmentation des pertes digestives, urinaires et par la sueur, qui dépendent de l'intensité et de la durée de l'exercice. Une supplémentation n'est justifiée qu'en cas d'anémie sidéropénique prouvée. Dans ce cas, la prescription initiale est de 100 mg/j de fer ferreux pendant 1 mois. Une supplé-

mentation systématique en fer sans preuve d'une déficience par un bilan préalable est formellement déconseillée. Le statut pour d'autres minéraux importants (calcium, magnésium, zinc, cuivre, sélénium) est en général satisfaisant chez les sportifs.

La couverture des besoins vitaminiques du sportif a deux objectifs principaux : assurer un statut vitaminique satisfaisant permettant le maintien de l'état de santé et la performance ; aider à la protection cellulaire lors de l'exercice et à la réparation cellulaire lors de la récupération. Un apport supplémentaire en vitamines n'améliore pas la performance des sujets dont le statut vitaminique initial est satisfaisant.

Pour les sportifs pratiquant une activité physique ou sportive occasionnelle ou modérée (1 à 3 heures par semaine), les besoins vitaminiques sont proches de ceux établis pour la population générale correspondante. Pour les sportifs réalisant des exercices intenses et répétés, les besoins et donc les apports recommandés en vitamines dépendent du type de sport pratiqué. Pour les sports d'endurance, les besoins en vitamines "à rôle énergétique" (thiamine, riboflavine, niacine, vitamine B6) et en vitamines "anti-oxydantes" (vitamines C, E et bêta-carotène) sont augmentés. Pour les sports de force, les besoins en vitamine B6 et en vitamines "anti-oxydantes" sont augmentés. En cas de besoin, il est souhaitable d'augmenter les apports de l'ensemble des vitamines et non pas ceux d'une seule d'entre elles, en priorité par une alimentation équilibrée et diversifiée apportée par les aliments courants.

Points essentiels à retenir

- L'alimentation du sportif répond aux adaptations physiologiques à l'exercice. Elle est d'abord basée sur la prise d'aliments courants dans le cadre d'une alimentation équilibrée et diversifiée, sous forme de repas et de collations.
- La première priorité nutritionnelle pour le sportif est que son alimentation soit en quantité suffisante pour couvrir l'augmentation de ses besoins énergétiques. Les glucides représentent le principal substrat pour les activités d'intensité élevée. Les lipides représentent le substrat préférentiel pour les activités d'intensité modérée et lors de l'entraînement en endurance.
- Avant l'effort, l'objectif est d'obtenir un état d'hydratation correct et une teneur optimale en glycogène musculaire (glucides de type complexe et à index glycémique faible). Au cours de l'effort, les trois priorités sont de réhydrater, resucrer et reminéraliser, pour éviter la déshydratation et maintenir la glycémie (boissons sucrées avec NaCl). Après l'effort, l'objectif est de compenser rapidement les pertes liquidiennes et de recharger les réserves en glycogène.
- Le plus souvent, les besoins en protéines comme ceux en vitamines et minéraux sont couverts par l'augmentation des apports énergétiques.

Pour approfondir

Énergie

Lors de la contraction musculaire, l'énergie nécessaire à la resynthèse de l'ATP musculaire peut être apportée par 3 filières en fonction du type d'exercice, de son intensité, de sa durée et

du degré d'entraînement. 1) La filière anaérobie (en absence d'oxygène) alactique (sans production de lactate), mise en jeu pour des efforts intenses d'une durée inférieure à quelques dizaines de secondes (sprint), utilise la créatine phosphate musculaire dont les réserves sont très faibles, mais rapidement reconstituées. 2) La filière anaérobie lactique, mise en jeu pour des efforts intenses d'une durée supérieure à 10-15 secondes, utilise le glycogène musculaire par la glycolyse anaérobie aboutissant à la production de lactate. 3) La filière aérobie, mise en jeu pour des efforts plus prolongés, représente le système le plus important de fourniture de l'ATP, principalement à partir de l'oxydation des substrats glucidiques et lipidiques.

La dépense énergétique liée à l'activité physique représente la partie la plus variable de la dépense énergétique totale (de 24 heures). La dépense énergétique liée à l'activité physique dépend des caractéristiques de l'activité physique pratiquée (intensité, durée, fréquence) et des caractéristiques du sujet qui la pratique (niveau d'entraînement, dimensions et composition corporelle). Les besoins énergétiques peuvent doubler pour un marathon et être multipliés par 3 ou 4 lors d'une course cycliste comme le Tour de France au cours de laquelle les sportifs peuvent dépenser de 6,500 à 10,000 kcal/jour.

Glucides

Les réserves de l'organisme en glucides sont limitées (quelques centaines de grammes de glycogène musculaire et hépatique). La déplétion des réserves de glycogène musculaire est le facteur déterminant de l'épuisement du sportif. Après l'effort, le taux de resynthèse du glycogène musculaire est un facteur important de la récupération, c'est-à-dire la possibilité de s'entraîner à nouveau, voire de refaire une compétition dans de brefs délais. Le taux de resynthèse du glycogène musculaire est le plus élevé dans les deux premières heures après l'effort.

Le taux de glycogène musculaire dépend principalement des apports en glucides. Les apports en glucides sont donc essentiels pour maintenir la glycémie pendant l'exercice et pour remplacer le glycogène musculaire.

Lipides

Lors de l'exercice, en valeur relative, la proportion de la dépense énergétique dérivée de l'oxydation des lipides diminue au fur et à mesure que l'intensité de l'exercice augmente. L'inverse se produit pour les glucides. Après une période d'entraînement en endurance, la part des lipides comme substrat énergétique de l'exercice est augmentée ; parallèlement, l'utilisation du glycogène est diminuée. L'augmentation de l'oxydation lipidique s'explique plutôt par une augmentation de la capacité oxydative musculaire que par une augmentation de la mobilisation des lipides du tissu adipeux. Les fibres musculaires contiennent en effet des triglycérides en réserve dans le sarcoplasme (triglycérides intramusculaires).

Un intérêt particulier a été porté aux suppléments en triglycérides à chaîne moyenne (TCM). En effet, comparés aux triglycérides à chaîne longue, les TCM sont plus rapidement absorbés au niveau intestinal et oxydés au niveau mitochondrial. Cependant, l'ingestion de TCM n'a pas actuellement d'effet démontré sur la performance. De plus, du fait d'une tolérance digestive limitée, la contribution des TCM à la dépense énergétique est limitée à environ 7 %.

Protéines

Les mécanismes pouvant expliquer l'augmentation des besoins protéiques chez les sportifs correspondent principalement à la nécessité de réparation des micro-lésions des fibres musculaires pouvant être à l'origine de fuites extracellulaires de protéines (sports d'endurance), et à l'augmentation des apports protéiques nécessaire au gain de masse musculaire (sports de force). Les effets particuliers chez les sportifs de différents acides aminés ont été évoqués. Certains acides aminés à chaîne ramifiée (ex. leucine, isoleucine, valine) pourraient limiter la survenue de

la fatigue au cours de l'effort en interférant avec des mécanismes sérotoninergiques centraux. La glutamine pourrait limiter la déficience immunitaire lors d'un entraînement très intensif. Cependant, il n'existe pas actuellement de données établies permettant d'alléguer un quelconque effet bénéfique d'une supplémentation par ingestion d'un ou de quelques acides aminés chez le sportif.

Eau et électrolytes

Lors de la contraction musculaire, 75 % de l'énergie chimique provenant des oxydations cellulaires est transformé en chaleur et seulement 25 % sert à produire de l'énergie mécanique. La chaleur produite par les muscles est transférée à la périphérie par la circulation. Elle est éliminée à la surface de l'organisme principalement par évaporation sous forme de sueur (580 kcal par litre de sueur évaporée).

Le débit sudoral peut parfois être considérable. Il dépend surtout de l'élévation de la température interne et d'autres facteurs tels que l'entraînement, l'acclimatation à la chaleur et le niveau d'hydratation corporelle. Il est plus élevé en ambiance chaude. Les pertes hydriques peuvent ainsi s'élever à 1-3 litres par heure, parfois sur plusieurs heures. Lors d'un footing, un coureur peu entraîné peut perdre de 0,5 à 1 litre par heure. Lors de sports comme le football ou le tennis professionnel, les joueurs peuvent perdre jusqu'à 3 à 4 litres par match. L'électrolyte le plus important excrété dans la sueur, constituée en majorité d'eau, est le sodium (NaCl, 20 à 60 mmol/l).

Minéraux et vitamines

L'importance du fer chez le sportif vient de son rôle dans le transport de l'oxygène (hème de l'hémoglobine). Le taux sanguin d'hémoglobine est directement lié à la puissance aérobie maximale (VO_{2max}).

L'implication des vitamines dans l'exercice tient, d'une part, à leur participation comme coenzymes à la production d'ATP lors du fonctionnement des cellules musculaires (rôle énergétique), et, d'autre part, à leur pouvoir anti-oxydant (vitamines C, E, et bêta-carotène) qui pourrait protéger les structures et constituants cellulaires des effets des radicaux libres dérivés de l'oxygène produits pendant l'exercice.

Compléments et suppléments pour sportifs

De nombreux produits disponibles sur le marché sont supposés augmenter la performance. Pour une majorité d'entre eux, il n'existe pas de données scientifiques permettant de justifier ces allégations et de prouver leur innocuité. L'ingestion chronique de créatine (20 g/j) permet d'augmenter d'environ 20 % la quantité totale de créatine musculaire et d'améliorer la performance lors d'exercices de très haute intensité et de courte durée comme le sprint (filière anaérobie alactique). La toxicité de tels apports, qui représentent 10 fois les apports habituels, n'est pas clairement définie. La prescription et la vente de créatine est interdite par la loi en France.

Pour en savoir plus

Guilland J.C., Margaritis I., Melin B., Pères G., Richalet J.P., Sabatier P.P. - *Sportifs et sujets à activité physique intense*. In: Martin A, coordonnateur. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3^e édition. Paris: Editions Tec et Doc; 2001; pp. 337-94.

Guezennec C.Y. - *Le statut nutritionnel du sportif*. Cah. Nutr. Diét. X.

Monod H., Flandrois R. - *Physiologie du sport. Bases physiologiques des activités physiques et sportives*. 4^e édition. Paris: Masson; 1997.

Pères G. - *Nutrition du sportif*. In: Brunet-Guedj E., Genety J., éditeurs. *Abrégé de médecine du sport*. 8^e édition. Paris: Masson; 2000; pp. 274-94.

Risques liés à l'alimentation (1)

Les risques toxicologiques

Points à comprendre

- L'essentiel de la réglementation mise en place dans le domaine alimentaire au cours du siècle dernier a cherché à limiter au maximum la présence dans les aliments de contaminants qui pourraient être néfastes pour la santé de l'Homme.
- En dehors d'accidents sanitaires, les niveaux de contamination par des toxiques dans l'alimentation disponible en France sont très faibles : le calcul théorique du nombre de décès (par cancer notamment) ou de malades attribuables à la persistance de ces doses faibles est fondée sur des modèles linéaires simples, alors qu'on ignore encore beaucoup de choses sur les questions de seuil, d'effets cumulatifs, de synergie ou d'antagonismes entre ces composés.
- L'évolution des connaissances sur les modes d'action très divers des toxiques conduisent à ne plus restreindre l'étude de leurs effets à la carcinogenèse, mais à l'élargir aux effets sur de nombreux systèmes : hormones et reproduction, immunité, cognition, défense anti-oxydante, système cardio-vasculaire... De ce fait, l'évaluation toxicologique d'une molécule devient de plus en plus difficile, alors même que le nombre de molécules nouvelles présentes dans l'environnement puis dans nos aliments s'accroît.

A savoir absolument

En France, la première loi de sécurité sanitaire concernant les aliments date du 1^{er} août 1905 ; son décret d'application le plus important date de 1912 et crée la notion de liste positive, stipulant que tout ce qui n'est pas explicitement autorisé ne peut pas être ajouté dans les aliments. Par la suite, une grande partie de la réglementation a cherché à réduire au maximum la présence dans les aliments de composés potentiellement néfastes pour la santé. Au fur et à mesure de l'évolution des connaissances et des concepts, et particulièrement après 1945, plusieurs outils ont été développés dans ce but :

- la DJA, ou dose journalière admissible, concerne les molécules ajoutées intentionnellement dans les aliments pour obtenir un effet précis sur la conservation, la textu-

re, la couleur, le goût... L'évaluation des additifs est un processus long et difficile, se déroulant à l'heure actuelle au niveau européen, requérant un dossier aussi volumineux que celui nécessaire à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament : il faut démontrer aussi bien la nécessité d'utiliser un additif que l'efficacité pour le but recherché et l'absence de risque immédiat ou différé pour la santé. L'autorisation est accordée pour une dose et une catégorie de produits définis. Quelques additifs particulièrement sûrs ont une DJA non spécifiée ; ils sont alors classés sur une liste appelée « inventaire » et leur utilisation dans de nouveaux aliments ne requiert pas d'autorisation particulière. La dose utilisable est dite « quantum satis », dose nécessaire et suffisante pour obtenir l'effet recherché. Les additifs autorisés sont régulièrement réévalués en fonction de l'évolution des connaissances ;

- la DJT, dose journalière tolérable, ou la DHT, dose hebdomadaire tolérable, est utilisée pour les composés dont la présence dans l'alimentation n'est pas souhaitée, mais inévitable, notamment pour des raisons de contamination de l'environnement. Cette dose est extrapolée le plus souvent à partir d'études sur les animaux, quelquefois à partir de données sur l'Homme obtenues lors de catastrophes écologiques. On détermine la dose maximale sans effet (NOAEL, no observable adverse effect level) ou la dose minimale ayant entraîné un effet néfaste (LOAEL, lowest observable adverse effect level). Cette dose est divisée par des facteurs empiriques de sécurité, au minimum de 100 : 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'Homme, 10 pour prendre en compte la diversité à l'intérieur de l'espèce humaine et la durée de vie. Des facteurs plus élevés peuvent être utilisés, notamment lorsque les molécules sont mutagènes ou génotoxiques. La détermination de la valeur finale prend en compte le régime alimentaire global, incluant les différentes sources possibles du contaminant, soit par l'utilisation d'un « régime type », soit de façon plus précise par simulation de l'exposition utilisant des données de consommation réelles représentatives de la population française. Ces évaluations sont conduites au niveau international sous l'égide de l'OMS, au niveau européen ou au niveau français (Afssa) ;
- la LMR, ou limite maximale de résidu, concerne la quantité maximale tolérée dans un aliment précis ; elle découle

des évaluations précédentes et dépend en partie du niveau de consommation du produit considéré. C'est la valeur qui est utilisée lors des contrôles, pour rejeter ou non les lots de produits.

Les contrôles sont effectués en France par les services déconcentrés de la Direction générale de l'alimentation (DGAI) du ministère de l'Agriculture et de la Pêche sur l'ensemble de la chaîne agroalimentaire, à l'exception des produits finis livrés aux consommateurs, qui sont contrôlés par les services dépendant de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Outre des contrôles ponctuels en fonction des problèmes rencontrés, il existe des contrôles systématiques qui revêtent deux formes : les plans de surveillance, effectués par échantillonnage aléatoire, et les plans de contrôle, ciblés sur certaines catégories de produits considérés comme particulièrement à risque. Les résultats de ces plans sont régulièrement publiés par l'administration ; seuls les premiers donnent des résultats pouvant être considérés comme représentatifs de la situation réelle. Des dizaines de milliers d'analyses sont effectuées chaque année. Dans de nombreux cas, les taux de non-conformité (dépassement des LMR) sont inférieurs à 1 %.

Il existe naturellement de nombreux toxiques présents dans les produits animaux ou végétaux ; certains se comportent comme des facteurs anti-nutritionnels (chélateurs de minéraux, inhibiteurs d'enzymes, lectines...). De longue date, les espèces les plus toxiques pour l'Homme ont été éliminées de la consommation humaine, mais il persiste, chez les végétaux notamment, des dizaines de milliers de molécules différentes qui ne sont pas toutes aussi bien évaluées que les contaminants « vrais ».

L'origine des contaminants est extrêmement diverse :

- les contaminants pour lesquels une analyse bénéfice/risque peut être faite regroupent tous les « biocides » (insecticides, herbicides, fongicides, bactéricides...) et les médicaments vétérinaires, utilisés pour accroître la productivité et la qualité sanitaire des produits. Les contrôles à la source sont relativement bien maîtrisés par différents moyens : procédure d'autorisation des produits après évaluation toxicologique et d'efficacité, définition des modalités d'emploi, des délais avant abattage ou récolte, des limites maximales de résidu. Cette optimisation d'emploi fait partie des objectifs de l'agriculture raisonnée et de l'agriculture durable. Des méthodes alternatives à l'emploi de ces substances existent, notamment par l'agriculture biologique. Cette dernière répond à des cahiers des charges précis, en partie harmonisés au niveau européen, imposant une obligation de moyen, contrôlée régulièrement par des organismes agréés. Les pratiques culturales sont responsables de l'excès de nitrates (par les engrais azotés) et conditionnent aussi en partie le développement de champignons parasites responsables de la production de mycotoxines ;

- les contaminants résultant de l'utilisation frauduleuse de produits non autorisés pour des raisons diverses (activateurs de croissance, hormones...);

- les molécules résultant d'une contamination involontaire par le biais de l'environnement, liée la plupart du temps à l'activité humaine, notamment industrielle. La seule solution réside dans la diminution des émissions polluantes à la source. Chacun, par ses actes de consommation (pas seulement alimentaire) et son style de vie, porte une part de responsabilité dans cette pollution. Les composés les plus fréquemment mis en cause concer-

nent les PCB et dioxines, les métaux lourds, les hydrocarbures. On peut rattacher à la pollution de l'écosystème le développement des microalgues produisant des toxines qui seront retrouvées dans les produits de la mer (phycotoxines). L'interférence des données économiques avec les impératifs de santé publique conduit fréquemment à un mode de gestion appelé ALARA (as low as reasonably achievable), visant à réduire au maximum ces contaminants à un coût économiquement acceptable ;

- enfin, il existe des toxiques néoformés, résultant des traitements technologiques appliqués aux aliments. Les plus connus résultent des techniques de cuisson : composés de la réaction de Maillard, peroxydation lipidique, amines hétérocycliques et hydrocarbures aromatiques polycycliques. Les choix alimentaires et culinaires des consommateurs conditionnent en grande partie ce risque.

S'ajoutant à cette diversité des risques toxicologiques, plusieurs facteurs rendent de plus en plus complexes l'évaluation et la gestion de ces risques :

- le nombre de molécules potentiellement toxiques présentes dans l'environnement et susceptibles de se retrouver dans les aliments augmente régulièrement. Il n'est pas possible de tout évaluer *a priori*. Le concept de « seuil de considération toxicologique » (threshold of toxicological concern) se développe actuellement pour mieux maîtriser cette évaluation. Toutes les molécules chimiques se répartissent dans un nombre limité de classes structurales, pour lesquelles des données toxicologiques précises existent pour quelques représentants de ces classes. En fonction de ces données toxicologiques, on définit un seuil d'exposition humaine en dessous duquel le risque est considéré comme négligeable ou nul. Pour de nombreuses classes de composés, les instances internationales admettent qu'une consommation de moins de 1,5 µg par jour pour chaque molécule ne présente pas de risque inacceptable (risque inférieur à 10⁻⁵ : un cancer supplémentaire lié à ce produit pour 100 000 personnes). Cette méthode permet une meilleure gestion des ressources humaines et financières disponibles pour travailler davantage sur les molécules les plus dangereuses pour la santé ;

- le problème de l'effet à long terme sur la santé et au niveau d'une population des très faibles doses actuellement présentes dans les aliments est un problème difficile. En dehors des catastrophes sanitaires ou des intoxications professionnelles ou involontaires, il n'est pas possible d'attribuer spécifiquement à un composé une part de la morbidité ou de la mortalité constatée dans la population. Les chiffres avancés résultent la plupart du temps, sinon toujours, d'une extrapolation linéaire : connaissant la mortalité chez l'animal (ou l'Homme) à une dose donnée, on en déduit la mortalité humaine à une dose plus faible. L'utilisation de ces modèles mathématiques conduit à la notion de dose virtuellement sûre (DVS), différente de la DJA déterminée directement à partir de l'expérimentation. Cependant, cette extrapolation ne prend pas en compte la possibilité d'effets de seuil, liés par exemple aux possibilités de réparation de l'ADN ou aux moyens de défense sophistiqués de l'organisme. Il est encore plus difficile d'évaluer les effets cumulatifs sur les très longues périodes de la vie humaine, les possibilités de synergie ou, au contraire, d'antagonismes entre contaminants. Pour les métaux lourds, un problème analytique supplémentaire difficile s'ajoute, celui de la spéciation des métaux : les effets toxiques peuvent être très variables selon l'espèce chimique consi-

dérée pour ce métal. Le dosage du métal total (déjà difficile en lui-même aux très faibles doses) est alors insuffisant pour évaluer correctement le risque ;

- si l'accent a longtemps été mis sur le développement des cancers, plus facile à étudier, l'évolution des connaissances indiquent que des effets peuvent se produire sur de nombreux autres systèmes, compliquant l'évaluation : système hormonal et reproduction (d'où les études actuelles sur les « perturbateurs endocriniens » (endocrine disruptors) tels que dioxines et PCB, phyto-œstrogènes...) ; immunité, cognition, maladies cardio-vasculaires... Les doses néfastes d'un composé ne sont pas forcément les mêmes pour tous ces effets ;

- la question des conséquences économiques pour une partie des filières agroalimentaires est un problème socialement délicat à gérer, comme l'attestent les crises sanitaires récentes. Il s'ajoute la question des niveaux de sécurité différents mis en place par les pays, dont l'acuité s'accroît avec la mondialisation. La règle de l'organisation mondiale du commerce (OMC) est qu'on ne peut s'opposer à la libre circulation des produits qu'en prouvant leur danger pour la santé, la charge de la preuve étant pour celui qui s'oppose. Il faut aussi prendre en compte le coût des analyses, parfois hors de proportion avec la valeur marchande des produits ;

- le recul des limites de détection par les moyens analytiques modernes rend encore plus omniprésente la sensation de danger : quand les analyses détectent des teneurs de l'ordre de la picogramme (10^{-12}) ou de la femtogramme (10^{-15}), il est certain qu'on peut retrouver de tout dans tous les aliments. Avec la notion de seuil de considération toxicologique, cette remarque illustre la différence qu'il faut impérativement faire entre danger et risque : le danger étant défini comme ce qui peut, éventuellement, nuire à la santé humaine, les dangers sont omniprésents et innombrables ; mais il n'y a risque réel pour la santé humaine qui si l'exposition à ces dangers dépasse un certain seuil, quant à la dose et/ou au nombre de personnes concernées et/ou à la durée d'exposition. Pour les nutritionnistes, les risques les plus grands pour la santé humaine sont davantage liés aux déséquilibres trop fréquent de l'alimentation globale qu'aux traces infimes des multiples composés que l'on sait maintenant détecter (ce qui ne veut pas dire qu'il ne faut pas faire une analyse soigneuse de ces dangers et des risques éventuels qu'ils présentent !).

Points essentiels à retenir

► Si l'amélioration des connaissances indique que les dangers sont innombrables et omniprésents, les risques réels pour la santé publique et individuelle concernent un nombre relativement restreint de molécule et, globalement, l'alimentation est, sans commune mesure, moins dangereuse que l'utilisation de toxiques socialement acceptés comme le tabac et l'alcool.

► Pour la plupart de ces risques, la gestion est effectuée très en amont et le consommateur n'a pratiquement aucun rôle (d'où l'impression de subir qui participe à la genèse des crises sanitaires). Cependant, l'ensemble de ses choix de vie, individuel et collectif, a un retentissement sur le type de société qu'il désire et les conséquences logiques du type de société choisi.

► Il reste quelques cas où le consommateur peut exercer une gestion directe. Parmi les exemples les plus nets : remplacement des tuyaux de plomb de son logement, diversification des espèces de poissons (mercure), limitation des traitements trop drastiques des aliments (hydrocarbures aromatiques polycycliques), limitation de consommation du foie de cheval (cadmium).

Pour approfondir

Les toxiques naturellement présents dans les aliments

Le fait que certaines plantes ou animaux soient classés comme toxiques et donc non comestibles est connu de longue date. Il arrive toujours cependant des accidents plus ou moins graves par empoisonnement accidentel ou volontaire : les champignons viennent en tête dans nos pays ; ailleurs, il peut s'agir par exemple de neurotoxines de certains poissons ou coquillages tropicaux.

De nombreuses crucifères (chou, navet...) contiennent des thioglycosides qui ont une action goitrigène. Les graines de plusieurs végétaux contiennent des glycosides cyanogénétiques (libérant de l'acide cyanhydrique) : amande, pêche, abricot. Les alcools obtenus à partir de ces fruits peuvent ainsi être riches en acide cyanhydrique.

Les amines actives (histamine, tyramine, tryptamine, sérotonine, épinéphrine) sont rencontrées dans de nombreux aliments : banane, tomate, choucroute, fromages fermentés, vins, etc. Le système intestinal se défend bien, mais peut être débordé, par excès d'apport, inflammation associée facilitant l'absorption, traitement aux IMAO. Les épices et aromates contiennent de nombreuses substances que seule une faible consommation peut faire considérer comme alimentaires.

Certains composés peuvent avoir des effets défavorables en complexant des éléments utiles (facteurs anti-nutritionnels) : inhibiteurs d'enzymes digestifs (soja, œuf) ; lectines, surtout dans les légumineuses crues, se liant aux chaînes glycaniques des glycoprotéines et pouvant créer des lésions intestinales ; phytates (hexaphosphoinositols) abondant dans les céréales et complexant le fer, le zinc et le calcium, mais ne posant pas de problèmes dans une alimentation suffisamment diversifiée ; antivitaminaires, agissant par complexation (avidine du blanc d'œuf et biotine, antiniacine du maïs) ou par destruction enzymatique (thiaminase de la carpe, des huîtres et des moules ; ascorbate oxydase de nombreux végétaux). Les facteurs antinutritionnels de nature protéique et certains hétérosides sont heureusement le plus souvent inactivés par une cuisson appropriée. Les végétaux synthétisent de très nombreuses molécules, que nous ingérons plus ou moins régulièrement et en quantités plus ou moins grandes, mais dont les effets sont généralement inconnus. Regardées comme inoffensives, certaines de ces molécules révéleraient peut-être des actions surprenantes, favorables ou défavorables, si elles étaient testées comme des additifs alimentaires.

Ainsi, les phyto-œstrogènes sont des isoflavonoïdes dont la structure spatiale positionne deux fonctions hydroxyles dans des positions voisines de celles rencontrées dans l'œstradiol : ils peuvent se fixer aux récepteurs des œstrogènes et présenter des effets œstrogéniques faibles. On attribue à ceux qui sont abondants dans le soja (génistéine, présentant *in vitro* un fort pouvoir inhibiteur de l'angiogenèse tumorale et daïdzéine) des effets protecteurs (maladies cardio-vasculaires, cancer) chez les Asiatiques. Là encore, avant de pousser à la supplémentation, il faudrait en savoir plus : éventuellement utiles chez les femmes ménopausées, les phyto-œstrogènes pourraient se conduire chez les autres groupes de population comme des perturbateurs endocriniens, avec des effets sur la croissance ou la fertilité masculine encore mal évalués. Ils commencent à être contrôlés dans les aliments infantiles.

Les saponines sont présentes dans la plupart des végétaux. Ce sont des hétérosides dont l'aglycone est une molécule triterpénoïde en général, souvent de nature stéroïde. En plus de propriétés détergentes et complexantes du cholestérol, ces dérivés pourraient avoir des propriétés variées encore à expertiser : de type alcaloïde (analogue à la solanine de la pomme de terre), de type cardiotonique (analogue à la digitonine) ou de type œstrogénique.

Enfin, même des composés tout à fait banals pourraient avoir des effets : un certain nombre d'acides aminés courants (aspartate, glutamate) ainsi que certains analogues ou dérivés pourraient se comporter comme des "excito-toxines" et présenter à long terme des effets délétères sur le système nerveux.

Les contaminants naturels : mycotoxines

Les mycotoxines sont sécrétées par des moisissures qui se développent au cours de stockage défectueux de nombreux produits alimentaires, notamment les fruits et les céréales. Elles contamineraient plus du quart de la production végétale mondiale, notamment dans les pays en voie de développement. La plus connue est l'aflatoxine, mise en évidence dans les tourteaux d'arachide destinés à la consommation animale (100 000 dindons tués en Grande-Bretagne en 1960). La contamination humaine est exceptionnelle, car elle est détruite par le raffinage des huiles. Cependant, cet accident a relancé la recherche sur ces toxines, qui sont très nombreuses et se classent du point de vue médical en plusieurs groupes, selon la symptomatologie dominante.

La place réelle de ces toxines est surtout grande en alimentation animale. Mais l'allongement de la chaîne alimentaire, les stockages de plus en plus prolongés (céréales) amènent à surveiller leur présence éventuelle en alimentation humaine. On en a même mis en évidence (à doses non dangereuses) dans les tisanes (des moisissures se développent lors du séchage des plantes).

Outre les contrôles par un plan de surveillance pour éliminer les lots contaminés et la décontamination éventuelle (difficile et non faisable pour l'alimentation humaine), c'est essentiellement la prévention qui devrait être améliorée par des pratiques agricoles, de transport et de stockage de bonne qualité.

Toxines neurotropes

La patuline, sécrétée par des penicillium, a des propriétés antibiotiques, mais elle a été vite abandonnée dans cette indication à cause de sa toxicité. Elle est trouvée dans les céréales, les fromages et les fruits, surtout les pommes, au niveau des zones moisies. Les jus de fruits, souvent réalisés avec des fruits de 2° choix, peuvent ainsi être contaminés, beaucoup plus que les confitures pour lesquelles la cuisson joue un rôle protecteur. Les concentrations dans les aliments sont en général insuffisantes pour donner des troubles aigus, mais l'intoxication chronique peut associer des troubles nerveux (action anti-acétylcholinestérase), une lymphopénie ; elle est cancérigène chez l'animal. La contamination des jus de pomme conduirait à dépasser la dose journalière tolérable (DJT) chez les enfants : sur ces bases, la dose limite dans les jus a été fixée à 25 µg/l.

Toxines hématotropes

Les trichothécènes sont omniprésentes dans les produits alimentaires, mais en concentrations très faibles. Ce sont des composés de la classe des sesquiterpènes, avec un squelette tétracyclique. Elles donnent parfois des intoxications aiguës dans les troupeaux, mais le plus souvent des intoxications chroniques, avec hémorragies, perte de poids, vomissements. Elles ont également des propriétés mutagènes et cancérigènes ; ayant un rôle aplasiant médullaire, elles se comportent également comme des immunosuppresseurs. Elles sont malheureusement thermostables.

Toxines hépatotropes

Elles sont principalement représentées par les aflatoxines, dont la structure dérive de la coumarine : il existe plusieurs isomères et métabolites toxiques (B1, M...). Responsables de nécroses

hépatiques, elles sont très surveillées dans l'alimentation pour bétail. Un taux de 15 µg/kg de nourriture suffit à induire des hépatocarcinomes chez le rat. Leur caractère hépatotoxique, immunotoxique, tératogène et cancérigène est reconnu chez l'animal ; ce sont les seules mycotoxines reconnues comme cancérigènes chez l'homme par le CIRC (Centre International de Recherches sur le Cancer). Pour l'aflatoxine B1 (AFB1), les doses limites pour l'homme (DJT) sont 0,15 ng/kg/j. Les études d'exposition montrent que ces valeurs sont nettement dépassées en France comme ailleurs. Le blé et le maïs étant à l'origine de 90 % de l'apport, les limites actuellement admises devraient être abaissées à 2 µg/kg de produit (1 µg pour les produits pour enfants) et à 0,05 µg/kg pour la M1 (0,03 pour les produits pour enfants).

Toxines néphrotropes

Elles sont essentiellement représentées par les ochratoxines. Elles ont été rendues responsables de la néphropathie endémique des Balkans, sans doute en association avec d'autres déficits (vitamine C, sélénium). L'exposition de la population en France semble actuellement inférieure aux limites toxicologiques. Sur plusieurs espèces d'animaux de laboratoire, elle a les mêmes effets immunotoxiques, tératogènes et cancérigènes que les aflatoxines.

Autres toxines

Les fumonisines sont produites par des champignons de type *Fusaria* se développant sur de nombreuses céréales. Les fumonisines de différents types provoquent des troubles très variés chez les animaux. A fortes concentrations, elles ont conduit chez l'homme (en Inde) à des diarrhées et vomissements. Ce risque est tout à fait improbable en France. Cependant, leur implication dans les cancers de l'œsophage et du foie conduit à les surveiller, d'autant plus que l'exposition en France est supérieure à la DJT. La limite pourrait être fixée à 3 mg/kg de produit, avec un objectif, à terme, de 1 mg/kg.

La zéaralénone, ou toxine F2, a un effet œstrogénique puissant et est génotoxique. Produite également par le genre *Fusarium*, elle aurait provoqué des « épidémies » de puberté précoce et de gynécomastie à Porto-Rico. L'association avec le cancer de l'œsophage en Chine et en Afrique du Sud a également été proposée. Les valeurs d'exposition en France, bien que peu fournies, semblent inférieures à la dose virtuellement sûre calculée à partir des effets sur la reproduction chez le singe.

Les phycotoxines

Les organismes marins et notamment les mollusques et coquillages se nourrissent de planctons et micro-algues et peuvent concentrer les toxiques produits par ces micro-organismes : toxine paralysante (PSP, limite à 80 µg/100 g de chair) ; toxine diarrhéique (DSP ; doit être absente) ; toxine amnésiante (ASP ou acide domoïque, limite à 20 µg/g de chair). La prolifération de ces micro-organismes, dans certaines conditions climatiques ou de pollution (marées vertes, rouges...) peut accroître considérablement ces risques.

Nitrites et nitrates

L'acide nitrique E250 et son dérivé le plus utilisé, le nitrite de sodium (sous forme de sel nitrité à 0,6 % pour éviter les erreurs de dosage) est autorisé en charcuterie. A l'étranger, on l'utilise pour prévenir la formation des grosses bulles dans les fromages à pâte cuite (tels que par exemple le fromage de Hollande). Comme additifs, les nitrites présentent un triple intérêt, actuellement irremplaçable :

- action anti-microbienne, particulièrement sur le *clostridium botulinum* et les staphylocoques toxigènes ;
- action sur la saveur : les nitrites exaltent l'arôme des produits charcutiers ; mais le maximum de cet effet est atteint pour des doses trois fois inférieures aux doses actuellement autorisées et qui vont sans doute être réduites (150 mg/kg de produit fini, ou 50 mg/kg pour les produits destinés à l'enfant) ;

- action sur la couleur : par combinaison avec la myoglobine, ils forment des produits stables, rose-rouge. Ils s'opposent donc au brunissement non enzymatique des viandes.

Les nitrates, moins utilisés comme additifs, sont facilement réduits en nitrites par de nombreux micro-organismes (par exemple de la salive et du tube digestif). Le problème de ces dérivés azotés est en fait très général et complexe :

- certains végétaux, notamment les légumes, accumulent spontanément les nitrates (dans l'ordre décroissant : betteraves rouges, bettes, céleri, radis, laitues), de telle sorte qu'une alimentation riche en légumes peut être responsable de 80 % des nitrates absorbés, allant même jusqu'à un dépassement net des DJA chez les végétariens. Mais tous les végétaux qui ne peuvent fixer directement l'azote atmosphérique ont besoin de nitrates pour leur croissance ;

- une autre source de nitrate est l'eau : si 80 % de la population consomme une eau dont la teneur en nitrate est inférieure à la moitié de la dose maximale admise, 2 % de la population ingère une quantité supérieure à cette dose (50 mg/l). La teneur en nitrate augmente régulièrement, et le problème s'aggrave lors des sécheresses. Ceci s'explique en grande partie par des pratiques agricoles (engrais azotés).

Les deux ions, nitrite et nitrate, sont facilement absorbés par le tube digestif et très rapidement excrétés dans les urines, si bien que les taux sanguins sont très faibles ; ils ne passent pas dans le lait, mais traversent le placenta. En dehors de la méthémoglobinémie, la toxicité des nitrates est considérée à l'heure actuelle comme pratiquement nulle pour l'homme par les différents comités scientifiques internationaux et européens. Cependant, la question de leur contribution aux déséquilibres des écosystèmes aquatiques demeure et il paraît utile de conserver la norme actuelle pour l'eau, comme indicateur simple de pollution.

L'ion nitrite peut se comporter comme un oxydant ou un réducteur. Dans la méthémoglobinémie, surtout grave chez le nourrisson, le nitrite se réduit en faisant passer l'hémoglobine de l'état Fe⁺⁺ à l'état Fe⁺⁺⁺ incapable de fixer l'oxygène. La formation des nitrites à partir des nitrates est favorisée chez le nourrisson par le pH de l'estomac, l'immaturité de la méthémoglobine réductase ou une infection entérale intercurrente. Si 20 % de l'hémoglobine est touchée, on observe cyanose, anoxie, asthénie, tachycardie, céphalées. Le traitement fait appel à la vitamine C à haute dose ou à l'oxygène hyperbare. En fait, ce syndrome semble apparaître surtout quand une petite prolifération bactérienne a eu le temps de se développer dans la préparation lactée et a permis de transformer les nitrates en nitrites avant l'ingestion même.

Les autres actions, à plus long terme, sont plus diffuses, davantage soupçonnées par extrapolation de situations expérimentales que réellement démontrées : effet anti-thyroïdien, effet sur le comportement, la reproduction, troubles vasomoteurs, hypertension (corrélation épidémiologique), diminution de la mise en réserve hépatique de la vitamine A, destruction possible des vitamines B1 et E, responsabilité dans les allergies alimentaires (par altération de la perméabilité intestinale aux trophallergènes ?).

Les nitrites peuvent se transformer en nitrosamines par combinaison avec des amines (acides aminés, par exemple). Ces nitrosamines sont, pour la plupart d'entre elles, cancérogènes chez le rat : se comportant comme des agents alkylants, elles sont utilisées dans les modèles expérimentaux de carcinogénèse. Les hautes doses de nitrosamines contenues dans la nourriture, stockée dans des conditions défectueuses chez certaines populations bien particulières, ont effectivement été corrélées avec un risque plus élevé de cancer. Cependant, le risque réel chez l'homme n'est pas démontré dans les conditions alimentaires et sanitaires occidentales normales et n'est plus admis à l'heure actuelle.

Les métaux lourds

Le mercure

Le mercure est très toxique par inhalation ou ingestion. Dans la nature, il se transforme en dérivés méthyl-mercuriels (méthyl-mercure et surtout diméthyl mercure, encore plus toxique) : le

thon blanc peut concentrer jusqu'à 10 000 fois le mercure de l'eau environnante sous cette forme sans être incommodé. La norme OMS est de 0,03 à 0,1 ppm (partie par millions, soit µg/g) selon les aliments, mais en pratique pour le poisson, les chiffres retenus sont de 0,5 ppm, sous peine de ne plus manger de poissons. La consommation de mercure en France, estimée par le croisement des fréquences de consommation des aliments et du contenu de ceux-ci en mercure, serait de l'ordre de 100 µg/semaine et serait en augmentation de 45 % depuis 1975 : cela est dû au suivi des conseils des nutritionnistes..., puisque 30 % de cette exposition provient des produits de la mer, juste au-dessus des fruits et légumes. Cependant, la dose hebdomadaire tolérable, DHT, a été fixée par l'OMS à 300 µg/semaine de mercure total (dont au maximum 200 de mercure méthylé).

La teneur du tissu nerveux central est assez parallèle à celle qu'on peut mesurer dans les cheveux. Une glycoprotéine de forte affinité pour le mercure a récemment été purifiée dans le tissu nerveux. A la longue, comme l'a montré l'exemple de Minamata au Japon, le mercure entraîne cécité, surdité, mouvements désordonnés, troubles mentaux, pouvant aboutir à la mort du sujet. Il traverse le placenta. D'un point de vue biochimique, il a une action sur le matériel génétique de la cellule et sur les enzymes ou molécules possédant des thiols dans leur site actif. Le fœtus et l'enfant sont beaucoup plus sensibles au mercure, qui pourrait conduire à des anomalies de développement neurologique : des retards psychomoteurs pourraient apparaître dès le seuil de 10 mg/g mesuré dans les cheveux maternels.

Les gros consommateurs de poisson des régions côtières françaises peuvent dépasser les DHT. Les poissons étant très divers dans leur capacité de stockage du mercure, il est conseillé de varier les espèces consommées.

Le plomb

Le plomb est normalement peu abondant dans les aliments, sauf en cas de tuyauteries en plomb ou de matériels de cuisine particuliers, ainsi qu'en atmosphère très polluée. Les rejets de plomb dans l'atmosphère ont été estimés pour le monde entier à 450 000 tonnes par an en 1990, mais l'exposition au plomb a diminué notablement au cours de la dernière décennie. Le plomb tétraéthyl utilisé comme antidétonant dans l'essence n'est retrouvé qu'à l'état de trace dans les aliments (ng/kg). Par contre, on retrouve du plomb complexé à des polysides (en même temps que le baryum ou le strontium), qui présente une faible biodisponibilité et donc une faible toxicité. Cette forme est également retrouvée dans les vins.

Le Français absorbe en moyenne 470 µg/semaine, pour une DHT de 1 500 µg/semaine. La plus grande partie de ce plomb est apportée par les légumes et les fruits (50 %), le vin, le pain et les pommes de terre ; les teneurs les plus fortes sont trouvées dans le champignon de Paris et le céleri. Le plomb est responsable de coliques, de polynévrites, d'encéphalopathies avec délire et convulsions pouvant aboutir à la mort. La plombémie est normalement inférieure à 0,4 ppm, la plombarie à 0,08 ppm. L'augmentation de l'acide delta amino-lévulinique ou ALA (précurseur de la biosynthèse de l'hème) est un indicateur précoce d'exposition au plomb, de même que l'activité érythrocytaire de l'ALA-déshydratase. L'enfant est particulièrement sensible au plomb, qui pourrait être responsable de retards de développements de l'intelligence. Les intoxications professionnelles au plomb sont faciles à retrouver et sont d'ailleurs surveillées et prévenues. Les intoxications non professionnelles exigent au contraire des enquêtes très minutieuses. Les dosages évoqués ci-dessus ont alors une grande valeur d'orientation. La limite tolérée actuellement (25 µg/l dans le sang du cordon) pourrait être supérieure en fait à celle qui donne des retards intellectuels.

Le cadmium et l'arsenic

Le rein constitue l'une des cibles principales du cadmium qui donne une néphropathie irréversible avec insuffisance rénale, parfois accompagnée d'ostéomalacie et ostéoporose. Il aug-

mente la pression artérielle. Aucun lien formel avec la survenue de cancer n'a pu être mis en évidence. Le cadmium entre en compétition avec le zinc, dont un apport suffisant peut limiter la toxicité du cadmium. L'apport hebdomadaire moyen serait de l'ordre de 30 µg/j pour une DJT de 1 µg/kg/j (fixée en 1972 et qui pourrait être abaissée), laissant une marge de sécurité très étroite. L'aliment le plus riche en cadmium est le foie de cheval, mais la spéciation et donc la toxicité réelle commence juste à faire l'objet d'études.

L'arsenic, dont la toxicité est bien connue, est abondant dans certains produits de la mer, mais il est présent sous forme d'arsénobétaïne inoffensive (analogue structural de la choline où l'arsenic remplace l'atome d'azote), alors que les oxydes présents dans certaines eaux contaminées sont très toxiques.

L'aluminium

L'aluminium se trouve à raison de 10 à 100 mg dans la ration alimentaire quotidienne. La survenue d'encéphalopathies rapportées à ce métal chez les dialysés, la corrélation (ténue) entre Alzheimer et teneur de l'eau en aluminium en Angleterre, la diffusion considérable des emballages en aluminium : tout ceci amène à réévaluer ce métal. Dans l'hippocampe de sujets atteints de maladie d'Alzheimer, on a trouvé une augmentation de la quantité d'aluminium et de silice et une diminution de la quantité de zinc et de sélénium. Ce remplacement de métaux par d'autres pourrait être en partie responsable des troubles de mémoire observés dans la maladie. Cette suspicion sur l'aluminium a conduit récemment le CSHPF à proposer des études sur les consommateurs réguliers de pansements gastriques à base d'hydroxyde d'aluminium.

Les polychlorobiphényles (PCB) et les dioxines

Les PCB ont été très utilisés dans les industries électriques, les peintures et les encres. De par leurs propriétés physiques (fluides isolants), des mélanges de PCB, connus sous le nom de pyralènes, étaient largement utilisés dans les transformateurs électriques ou les condensateurs. Interdits dans les solvants et les enduits, ils gardaient quelques applications privilégiées dans certaines installations en systèmes clos à cause de leur faible inflammabilité. Ils sont maintenant totalement interdits depuis le début des années 80, mais il persiste de nombreux appareils en contenant et des stocks coûteux à détruire.

Les PCB représentent une famille de molécules (congénères) possédant deux cycles aromatiques liés entre eux et des atomes de chlore en position et en nombre variable. Selon la position des atomes de chlore, les deux cycles peuvent se trouver dans un même plan (PCB coplanaires) ; les composés di-orthosubstitués par du chlore ne peuvent pas adopter une structure plane (PCB non coplanaires). Leur action propre est mal connue mais certaine (cancérogénèse, action sur la peau, les yeux, le foie). Les PCB coplanaires ont des propriétés biochimiques et toxicologiques voisines de celles des dioxines. Les PCB non coplanaires, selon des études récentes, pourraient avoir des actions néfastes sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes et des œstrogènes ainsi que sur le système nerveux. La dose journalière tolérable est actuellement fixée à 5 µg/kg/j, mais pourrait être revue à la baisse en fonction des données scientifiques nouvelles.

Lors de la synthèse des PCB, des dioxines sont obligatoirement formées, dont le taux est augmenté au cours de l'utilisation de ces produits. La combustion des PCB entraîne la formation de PCDF (polychlorodibenzofuranes). Des produits de ce type sont également produits lors de l'incinération des déchets urbains. Les laits les plus contaminés proviennent d'élevages proches d'incinérateurs urbains. Les conséquences en termes de santé publique des contaminations trouvées (2 à 3 pg TEQ/l au maximum) sont inconnues, d'où des mesures de précaution. Les dioxines présentent plus de deux cents isomères (75 PCDD (polychlorodibenzo-dioxines) et 135 PCDF (polychlorodibenzofuranes)) et sont très difficiles à analyser et à doser. Cette variété de structures de toxicité différente explique l'expression en équivalents toxiques (TEQ), obtenus en dosant l'ensemble des

principaux isomères et en appliquant à chacun un facteur de toxicité (TEF, toxic equivalent factor) par rapport au plus dangereux, le 2,3,7,8 TCDD (tétrachloro-dibenzodioxine ou dioxine de Seveso). Ces facteurs sont difficiles à établir dans la mesure où la sensibilité des différentes espèces de laboratoire à ces différents produits varie de 1 à 200. La norme retenue par l'OMS est de 1 à 4 pg TEQ/kg de poids corporel et par jour. Les résultats des plans de surveillance dans les aliments réalisés en France en 1997 et 1998 ont permis de calculer, à partir des consommations alimentaires des Français, une exposition moyenne et au 95^e percentile de 1,3 et 2,8 pg TEQ/kg/j (ne prenant pas en compte, faute de données, les PCB dioxine-like). Alors que les PCB peuvent être métabolisés dans l'organisme s'ils ont moins de 4 chlores, les dioxines ne sont pas métabolisées par l'organisme. Les valeurs actuellement trouvées dans les aliments pour tous ces produits de structure voisine sont généralement inférieures aux normes tolérées par l'OMS ou l'Afssa, mais ils s'accumulent dans l'organisme (8 mg/kg de tissu adipeux en France contre 1 au Canada). Les PCB ont donné lieu à une vaste intoxication collective au Japon en 68 (15 000 sujets atteints) : pigmentation de la peau et des ongles, acné sévère, larmolement, etc. 15 ans après, on retrouve un excès de morbidité dans cette population exposée par rapport à une population témoin appariée.

En France, la crise dioxine de juin 99 semblerait être liée à la contamination accidentelle par une trentaine de kg de pyralène d'un lot de 56 tonnes de graisses recyclées par un fabricant hollandais d'ingrédients pour animaux. Cet accident, qui a eu des répercussions médiatiques et économiques, mais pas de répercussions sur la santé publique, a reposé avec acuité le problème de l'alimentation animale, ainsi que la sécurité des circuits de recyclage et de valorisation de nombreux sous ou coproduits. La course aux prix les plus bas ne peut que favoriser ce genre de dérive : la sécurité alimentaire a forcément un coût.

Les biocides

Les biocides ont beaucoup contribué aux augmentations de la productivité agricole ; mais les inconvénients sont graves :

- du point de vue agricole : l'apparition de résistances entraîne une augmentation des doses sans augmentation parallèle de la productivité ;
- du point de vue sanitaire : ces produits présentent souvent une importante rémanence dans le sol ; ils s'accumulent dans les graisses et se concentrent dans les organismes au fur et à mesure qu'on remonte dans la chaîne des espèces. De plus, certains pesticides se lient de manière très forte à des protéines, par exemple dans le lait, et deviennent difficilement détectables aux méthodes classiques de dosage tout en gardant leur toxicité.

Les organo-chlorés (HCH, DDT) et les organo-phosphorés (parathion, malathion) sont parmi les produits les plus controversés. Ces deux classes sont responsables de troubles neurologiques (polynévrites et troubles centraux) ainsi que de troubles hémato-poiétiques. Le syndrome aigu, souvent de type cholinergique (action anti-acétylcholinestérase) peut être contré par atropine ou des restaurateurs de l'activité de l'enzyme (pralidoxime ou diazepam). Les intoxications les plus graves se voient chez les utilisateurs professionnels et sont du ressort de la médecine du travail. Cette utilisation pourrait en outre expliquer une surmortalité de la population agricole pour certains cancers (vessie, pancréas, rein, cerveau) alors qu'il existe une sous-mortalité par rapport aux citadins pour de nombreux autres cancers.

Les rapports alarmants de l'agence américaine de la protection de l'environnement (EPA, mai 87, janvier 89) estiment qu'au cours des 70 prochaines années, plus d'un million d'Américains mourront du fait de la présence de 28 pesticides cancérigènes dans l'alimentation, l'eau et les brouillards. 12 pesticides sur les 28 seraient responsables de 98 % des risques : manèbe, bénomyl, folpel, captafol, captane, zinèbe, chlordimeform, linuron, perméthrine. Cependant, la teneur en pesticide de nos aliments a considérablement chuté au cours de la dernière décennie, jusqu'à être indétectable dans de nombreux cas, y compris

dans les produits issus de l'agriculture traditionnelle. Comme le suggère l'expérimentation animale, il n'est pas du tout certains que ces taux résiduels, y compris des biocides en mélange, aient un quelconque effet sur la santé : pour les nutritionnistes américains, en tout cas, c'est un problème mineur par rapport aux 50 % d'obèses de la population américaine... !

Les résidus médicamenteux

Tout additif à l'alimentation animale est réglementé, comme dans le cas de l'alimentation humaine. Le médicament vétérinaire est géré par l'Agence Nationale du Médicament vétérinaire, intégrée au sein de l'AFSSA. A la différence du médicament humain, se pose le problème des résidus présents dans les viandes, pour lesquels des délais d'abattage sont prévus et des limites maximales fixées. L'intervention thérapeutique classique laisse plus de résidus dans les aliments que les additifs alimentaires médicamenteux apportés par l'alimentation animale. Deux classes de molécules posent des problèmes, les antibiotiques (autorisés) et les hormones et anabolisants (interdits).

Antibiotiques

Il existe trois utilisations des antibiotiques en élevage : comme traitement classique des infections, sous responsabilité des vétérinaires, comme aliments médicamenteux et comme facteurs de croissance à faibles doses. Les quantités utilisées à l'heure actuelle dans ces trois cas ne sont pas connues.

L'utilisation des antibiotiques à faible dose a effectivement un effet sur la croissance, avec un gain de productivité de l'ordre de 5 %, mais également un effet sur la santé des animaux : les infections seraient moins nombreuses et moins graves dans les pays utilisant ces pratiques que dans les pays où elles sont interdites, tels que la Suède et le Danemark. Il s'ensuit une moindre utilisation d'antibiotiques médicamenteux. Sous la pression des pays nordiques, une tendance européenne à l'interdiction des antibiotiques se dessine, avec pour conséquences de nouveaux problèmes sanitaires. Le problème principal soulevé par cette pratique est qu'elle place dans des conditions théoriques idéales pour sélectionner des souches résistantes voire multirésistantes aux antibiotiques (certains plasmides de multirésistance ont été retrouvés dans des souches de *Listeria* sur des croûtes de fromage), ce qui pourrait à terme poser des problèmes de santé publique. Mais la situation n'est pas simple : ces mécanismes de résistance ne sont pas toujours les mêmes que ceux qu'on rencontre dans les bactéries pathogènes humaines et on ignore tout des possibilités éventuelles de transmission de ces résistances des bactéries animales vers les bactéries pathogènes humaines. En fait, la cause majeure des résistances aux antibiotiques en pathologie humaine paraît plutôt à rechercher du côté d'un mauvais emploi des antibiotiques en thérapeutique humaine. Des efforts urgents sont à réaliser en ce domaine où aucune classe nouvelle d'antibiotique n'a été découverte depuis 20 ans...

Hormones

Les œstrogènes et les anabolisants constituent un problème complexe où les intérêts des consommateurs et des producteurs s'opposent, aussi bien en ce qui concerne la qualité de la viande qu'au point de vue de la santé. Cependant, pour le veau, il a été calculé qu'il faudrait ingérer plusieurs centaines de kilos de viande pour absorber l'équivalent d'un comprimé contraceptif. Le problème est en outre compliqué par les difficultés d'analyse de substances très voisines des substances naturellement présentes.

L'utilisation des hormones en élevage est interdite dans l'Union européenne, ce qui est à l'origine d'un important contentieux devant l'OMC avec les Américains qui les utilisent. Il est demandé aux Européens de prouver scientifiquement qu'il y a un risque pour la santé humaine à utiliser ces hormones (ce qui est loin d'être évident) alors que les Américains n'ont pas à apporter de justification scientifique à leur utilisation (il n'y en a pas d'ailleurs, en dehors de la rentabilité économique...). Ce débat est davantage un problème de choc de cultures différentes

qu'un problème de santé publique, mais les enjeux économiques à l'arrière-plan sont considérables : en attendant une meilleure définition de l'utilisation de la science dans les négociations internationales (discussion en cours au Codex Alimentarius), tous les moyens sont bons dans cette « guerre » économique...

Les composés toxiques néoformés

Si les traitements culinaires, surtout la cuisson, présentent des effets bénéfiques, tant au point de vue nutritionnel (augmentation de la digestibilité de l'amidon et des protéines) qu'au point de vue toxicologique (destruction des germes et de nombreux facteurs anti-nutritionnels), ils ont également des conséquences défavorables à ces deux points de vue. Au point de vue nutritionnel, ils peuvent éliminer (lessivage des vitamines hydrosolubles dans l'eau de cuisson) ou détruire des éléments indispensables. Au point de vue toxicologique, ils peuvent faire apparaître des composés nouveaux dont la toxicité à long terme chez l'homme est mal évaluée, même si elle est parfois démontrée chez l'animal. Paradoxalement, selon certains auteurs, les traitements industriels des aliments seraient meilleurs que les traitements domestiques, car plus judicieux et mieux contrôlés. Ceci est vrai pour les techniques les plus anciennes ("thermiques") et le devient pour les techniques plus récentes, développées en partie pour diminuer ces risques et améliorer la qualité des aliments. Certaines des réactions décrites n'ont pu l'être que par l'étude de systèmes modèles simplifiés. La chimie réelle créée par le traitement des aliments complexes est donc loin d'être entièrement connue. Pour simplifier encore, on peut ajouter que la flore intestinale intervient encore sur ces mélanges et qu'on ignore beaucoup de choses sur les résultats terminaux.

Protéines

Les réactions de Maillard sont très anciennement connues (1912). Elles conduisent au brunissement non enzymatique (caramélisation, formation de mélanoidines). Ce sont des réactions complexes, ayant lieu spontanément à froid lors de l'entreposage, mais qui sont accélérées par la chaleur. Les sulfites s'opposent à ce brunissement. Ces réactions ont lieu entre un sucre réducteur et une amine d'un acide aminé, souvent la lysine ; par une suite de réarrangements, de condensations, de polymérisations, de scissions, on obtient de très nombreux composés : des polymères bruns, responsables de colorations (croûte du pain, biscuits...); des produits de scission, volatils et odorants. Les effets sont favorables sur la couleur et l'arôme, défavorables pour la disponibilité en lysine (acide aminé souvent limitant de la qualité nutritionnelle des protéines), l'apparition possible d'arômes indésirables et l'apparition de produits éventuellement toxiques à long terme, mais mal évalués.

Le chauffage à feu vif (grillade) des protéines ou des acides nucléiques conduit à la formation de nombreux produits de pyrolyse, notamment des amines hétérocycliques très variées. Parmi celles-ci, les carbolines, dérivées du tryptophane, sont actuellement très étudiées ; en dehors de ces conditions drastiques, le tryptophane est un acide aminé relativement stable. Les carbolines ont également une origine naturelle (bananes et reines-claudes en sont très riches) ou apparaissent lors des processus fermentaires ou technologiques, notamment la cuisson et la carbonisation des viandes, le grillage des pains, la torréfaction du café (le robusta est plus riche en carbolines que l'arabica). Le risque toxique est mal apprécié ; on a décrit à doses élevées des actions sur les transports ioniques, sur les récepteurs cellulaires (benzodiazépines, dopamine ou adrénaline), la cancérogénèse. Elles pourraient aussi avoir un rôle d'inhibition enzymatique, de photosensibilisation, des propriétés hallucinogènes, etc.

Certains hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) mutagènes et cancérogènes sont très utilisés dans les modèles animaux de cancérogénèse, tels le benzo(a)pyrène. Ils sont formés lors de la cuisson des viandes ou les procédures de fumage du poisson. Mais ils existent à l'état naturel dans les légumes, les

fruits, les céréales, les huiles, parfois à des concentrations plus élevées que dans les viandes traitées (0,1 à 200 µg/kg). Ils peuvent être présents dans des produits marins à la suite d'accidents de pollution (marée noire de l'*Erika* fin 1999).

De nombreux autres produits peuvent apparaître : complexation des protéines avec les lipides peroxydés, oxydation des méthionine, racémisation des acides aminés. Parmi les plus étudiés se trouvent les ponts isopeptidiques, réalisant des liaisons covalentes entre deux protéines et diminuant la disponibilité des acides aminés : la lysino-alanine par exemple est toxique pour le rat (mais pas pour d'autres espèces animales) et peut complexer des oligo-éléments.

Lipides

Le chauffage excessif des graisses les rend non consommables par formation d'acroléine et de produits toxiques divers obtenus par coupure, polymérisation ou cyclisation des acides gras. En dehors de ces cas extrêmes spontanément non consommés à cause de l'odeur désagréable, les traitements thermiques et technologiques "normaux" conduisent à des modifications chimiques dont les conséquences à long terme sont là encore mal appréciées.

L'élaidisation est la formation d'acides gras trans dont les propriétés physiques se rapprochent de celles des acides gras saturés et dont le métabolisme est plus lent : leur passage dans la voie de β -oxydation doit faire intervenir des migrations et isomérisations de doubles liaisons. L'hydrogénation partielle utilisée dans la préparation des margarines produit de tels acides gras. Ces acides semblent encore plus néfastes que les acides gras saturés : un taux élevé d'acides gras trans augmente le cholestérol-LDL comme les saturés, mais en plus diminue le cholestérol-HDL. Les préparations actuelles des margarines de table par trans-estérification donne très peu de trans. L'utilisation abusive ou incontrôlée d'acides gras polyinsaturés pourrait avoir des effets pervers : l'élaidisation d'une seule double liaison du DHA (C22:6 n-3) peut conduire à un produit activateur des plaquettes sanguines.

La peroxydation, favorisée notamment par la chaleur et la présence de métaux, aboutit à des molécules très variées (époxydes, glycols, diacides, aldéhyde-acides, diènes conjugués, hydrocarbures) dont certaines auraient des propriétés biologiques et physiologiques.

Les techniques nouvelles

De nombreux traitements nouveaux de cuisson, stérilisation ou traitement des aliments sont apparues, essayant d'être plus « respectueux » des aliments et de concilier sécurité sanitaire, respect des propriétés nutritionnelles et organoleptiques, absence de formation de composés potentiellement néfastes : micro-ondes, hautes pressions, irradiations, champs électriques pulsés... Par rapport aux traitements thermiques traditionnels, il est beaucoup plus difficile effectivement de trouver à la suite de ces traitements des composés chimiques spécifiques qui permettraient de retrouver le traitement subi.

Les risques « volontaires » : les additifs alimentaires

Les additifs sont définis réglementairement comme des substances normalement non consommées en tant que denrées et non utilisées comme ingrédients majeurs d'une préparation, pouvant avoir ou non une valeur nutritive, se retrouvant dans le produit final consommé et pouvant être introduites à n'importe quel stade (production, fabrication, emballage, transport, stockage).

L'emploi des additifs est justifié par différentes raisons, économiques, technologiques, organoleptiques, diététiques. Il existe également des motivations explicites de rejet, lorsque l'emploi va à l'encontre de l'intérêt du consommateur, s'il a pour objet de masquer les effets de techniques défectueuses de fabrication, s'il a pour objet d'induire en erreur le consommateur, s'il en résulte une diminution sensible de la valeur nutritionnelle de l'aliment ou lorsque l'effet désiré peut être obtenu par des

méthodes de fabrication différentes, techniquement et économiquement satisfaisantes. L'évaluation est faite au niveau européen, avec consultation des Etats membres. Les additifs sont repérés par un code à trois chiffres précédé de la lettre E. Du fait des procédures d'autorisation, seuls quelques additifs posent réellement des problèmes.

En France, 46 agents conservateurs sont utilisés, la numérotation CEE allant de E200 à E290. Beaucoup de ces composés sont "physiologiques"; par contre, d'autres posent problèmes, mais leur substitution par des composés moins "toxiques" n'est pas évidente, notamment sulfites et nitrites.

L'acide ou anhydride sulfureux SO_2 et ses sels, les sulfites, sont des agents conservateurs présentant en outre des propriétés réductrices et anti-oxydantes. Bien que d'utilisation très ancienne dans l'industrie du vin, ces molécules sont de plus en plus suspectes. Chez le rat, les sulfites pourraient entraîner des troubles de l'absorption de thiamine ; dans l'aliment même, ils pourraient être responsables de la destruction de la thiamine, voire de la genèse d'anti-thiamine. Enfin des doses excessives pourraient entraîner des dérèglements intestinaux et des pertes de calcium. Leurs effets par voie digestive sont en fait moins bien connus que leurs effets par voie aérienne. Le SO_2 est un gaz fréquent en atmosphère polluée, mais le risque d'inhalation est mieux contrôlé que celui d'ingestion : un repas bien arrosé apporte autant ou plus de sulfites qu'un mois d'inhalation. On a décrit récemment des asthmes véritables aux métabisulfites, dérivés des sulfites. La sensibilité individuelle pourrait dépendre d'un déficit en sulfite oxydase, dont la vitamine B12 est un activateur. L'association avec une candidose profonde aggrave le tableau clinique, car le candida peut réduire les sulfates en sulfites et inonder l'organisme de sulfites. Tous les asthmatiques présentent une certaine sensibilité bronchique au SO_2 . Des bandelettes de détection sont proposées aux malades sensibles aux sulfites. Correctes pour les aliments non colorés, elles sont moins bonnes pour les aliments colorés (technique indirecte moins sensible).

Les antioxydants ou antioxygènes sont des produits utilisés pour empêcher ou au moins ralentir les altérations produites par l'oxygène : brunissement des fruits et légumes (par oxydation des polyphénols ou de la vitamine C), rancissement des graisses. La liste CEE admet 31 composés (à partir de E300), qui peuvent être classés en primaires (anti-oxygènes purs) et secondaires (ayant une autre action principale). En dehors de l'acide ascorbique hydrophile (E300 et ses dérivés, plus connu sous le nom de vitamine C) et des tocophérols naturels (E306 ou vitamine E), on utilise les gallates (E310, rendus responsables de sensibilisation cutanée et de la muqueuse buccale), le BHA (E320 : butylhydroxyanisole) et le BHT (E321 : butylhydroxytoluène). Le BHT pourrait être hypercholestérolémiant, promoteur de cancérogénèse et diminuerait l'appétit. Le problème est cependant complexe, et aux doses habituellement utilisées, ces molécules ont des avantages qui compensent largement leurs inconvénients. Ces produits sont stockés en partie dans les graisses de l'organisme.

Les agents de texture forment une classe hétérogène (formée souvent de polymères d'origine biologique) dont le rôle principal concerne la texture, la consistance, la structure ou la présentation des aliments. Ils sont de plus en plus utilisés avec le développement des plats cuisinés, des desserts industriels, des édulcorants (il faut remplacer la masse apportée par le saccharose) ou des plats allégés (il faut remplacer la masse grasse). Les épaississants et gélifiants confèrent aux produits une consistance voisine d'un gel (velouté, flan...). Outre les dérivés du glucose (cellulose, dextrane), on trouve l'acide alginique E 400 et ses dérivés les alginates, l'agar E406. Les carraghénanes E407 sont des polyosides de galactane-sulfate, extraits d'algues rouges. Un hydrolysât de carraghénates utilisé comme topique digestif il y a quelques années avait été rendu responsable d'ulcérations coliques et était soupçonné d'avoir un rôle immunosuppresseur. Mais pour les carraghénates natifs, il ne semble pas y avoir d'effet toxique ni cancérogène. Les DJA sont donc assez élevées (30 g/j). Tous ces polyosides ne sont pas digérés dans l'intestin, mais leur fermentation dans le côlon conduit à la pro-

duction d'acides gras volatils (acétique, propionique ou butyrique) apportant une certaine énergie (la moitié de ce qu'apporterait un amidon de même taille).

Les Cal-O-fats ou pseudo-graisses ou graisses zéro calorie (cal-O-fat) sont non attaquées par les enzymes digestifs : polyesters de saccharose, polyglycérides (E475), polydextroses (ayant aussi un rôle édulcorant), esters diacycle de tapioca. Utilisés en grande quantité, elles peuvent avoir des effets laxatifs (analogues à ceux de l'huile de paraffine) et gêner l'absorption des vitamines ou des médicaments liposolubles comme celle du cholestérol.

Les matériaux au contact des aliments

L'allongement de la chaîne alimentaire fait que les aliments restent beaucoup plus longtemps que par le passé avec les matériaux d'emballage. La sécurité de ces matériaux est un point capital qui est évalué *a priori* par les instances scientifiques (Afssa en France). Toutes les molécules entrant dans la composition des matériaux (plastique et plastifiants, vernis, colorants), ou susceptibles d'entrer en contact avec les aliments (colles, encres...) sont examinées du point de vue toxicologique permettant la fixation d'une DJA. Ensuite, des mesures de migration dans différents types d'aliment permettent de déterminer le niveau d'exposition théorique (NET) et comparé à la DJA. Si le NET est supérieur à la DJA, la molécule n'est pas autorisée. Diverses molécules ont fait ou font l'objet de réévaluations : phtalates (assouplissant des plastiques alimentaires), BADGE (composé entrant dans la composition du vernis intérieur des boîtes de conserve), aluminium. Cette réévaluation permanente

permet d'améliorer la sécurité : l'interdiction des soudures au plomb dans les boîtes de conserve au début des années 80 a participé à la diminution générale de l'exposition au plomb des Français. L'évaluation prend aussi en compte l'aspect environnemental des emballages après usage (composés formés lors de l'incinération éventuelle, recyclage...).

Par ailleurs, d'importantes recherches sont conduites pour concevoir des emballages « actifs » améliorant la sécurité sanitaire globale et la conservation des qualités des aliments (atmosphères modifiées par des gaz alimentaires ; matériaux antimicrobiens...). Ces nouveaux emballages sont évidemment évalués avant autorisation.

Pour en savoir plus

Conseil supérieur d'Hygiène publique de France. *Les mycotoxines dans l'alimentation ; évaluation et gestion du risque. Tec et Doc Lavoisier, Paris, 1999; 478 p.*

Conseil supérieur d'Hygiène publique de France. *Plomb, cadmium et mercure dans l'alimentation : évaluation et gestion du risque. Tec et Doc Lavoisier, Paris, 1996; 237 p.*

La recherche, numéro spécial sur Le risque alimentaire. n° 339, février 2001.

Martin A. - *Les risques alimentaires. Dossiers d'enseignement. Cah. Nutr. Diét., 2001.*

Risques liés à l'alimentation (2)

Les toxi-infections alimentaires

Points à comprendre

Les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) sont définies par l'apparition d'au moins deux cas d'une symptomatologie en général digestive, dominée principalement par la diarrhée qui peut être rapportée à une même origine alimentaire. Leur fréquence et leur gravité augmentent en France. Les TIAC font partie du cadre nosologique plus général des diarrhées aiguës infectieuses. Elles répondent à un nombre limité d'étiologies et représentent une cause importante de mortalité dans les pays en voie de développement, de morbidité dans les pays industrialisés, responsables d'absentéisme au travail et à l'école. Les trois agents les plus représentés sont *salmonella*, *Clostridium perfringens* et *staphylococcus*. Leur évolution est le plus souvent rapidement favorable. Cependant, le risque de déshydratation est important, surtout chez les nourrissons, les personnes âgées ou les malades immunodéprimés. Un traitement symptomatique s'impose dans tous les cas, qu'il soit associé ou non à un traitement anti-infectieux. La réhydratation hydroélectrolytique doit toujours être débutée *per os*, sauf quand la déshydratation est majeure ou que les vomissements limitent leur ingestion. Une antibiothérapie n'est pas indispensable sauf quand il existe des signes évocateurs d'une invasion muqueuse ou que la diarrhée se prolonge au-delà de 3 jours.

A savoir absolument

Epidémiologie

Les TIAC constituent un problème de santé publique. En France, on dénombre environ 500 à 600 foyers épidémiques déclarés par an, soit 8000 à 10 000 sujets atteints. Compte tenu de l'absence fréquente de déclaration, on considère que le nombre réel d'infections pourrait être 10 fois supérieur. La majorité des épisodes gastro-entériques sont bénins et souvent spontanément résolutifs, ce qui explique que seulement 20 % des patients consultent un médecin pour leurs symptômes. Selon les données du réseau sentinelles recueil-

lies depuis 1991, on considère qu'environ trois millions de Français consultent chaque année un médecin généraliste pour diarrhée aiguë. Il existe un pic épidémique hivernal en décembre-janvier et une augmentation modérée des cas incidents en été. Les infections virales à rotavirus sont parfois responsables du pic épidémique hivernal, mais rentrent en fait rarement dans le cadre nosologique des TIAC, alors que la recrudescence estivale des diarrhées serait liée en partie à des infections bactériennes, cause principale des TIAC. Sur un plan clinique, les diarrhées aiguës affectent indifféremment l'homme ou la femme. Les enfants de moins de 4 ans sont particulièrement concernés, surtout lorsqu'ils vivent en collectivité (crèches ou maternelles). Les diarrhées sont fébriles dans environ la moitié des cas et s'accompagnent de nausées, de vomissements et de douleurs abdominales dans environ 80 % des cas. La présence de glaires dans les selles est notée dans 10 % des cas et celle de sang dans 1 % des cas. Trois à dix pour cent des diarrhées aiguës seulement donnent lieu à la prescription d'examens de selles, plus souvent l'été que l'hiver. Moins de 3 % des malades sont hospitalisés ou consultent un spécialiste. On considère que 80 % des malades guérissent spontanément en moins de 3 jours. La mortalité des TIAC n'est pas nulle et le nombre de décès causé par des TIAC en France atteindrait 1 %. En 1994, 70 enfants de moins de cinq ans sont décédés des conséquences d'une épidémie de diarrhée aiguë. Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, un décès par jour serait attribuable à une diarrhée aiguë. Les TIAC sont observées dans différents type de restauration collective comme dans les milieux scolaires ou institutionnels, les entreprises ou encore les foyers familiaux. En France, les trois bactéries les plus souvent en cause (90 % des TIAC) sont par ordre décroissant *Salmonella* (sérovar enteritidis ou typhimurium), *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*. Elles regroupent à elles seules plus de 90 % des infections documentées et les trois quarts du nombre de foyers épidémiques déclarés. D'autres micro-organismes sont plus rarement en cause. Les principaux agents microbiens responsables de TIAC, les mécanismes de la diarrhée et les modes de contamination sont résumés dans le *tableau I*.

Tableau I

Principales causes des toxi-infections alimentaires (liste non exhaustive, les trois premiers germes représentent plus de 90 % des foyers de TIAC en France)

| | Invasion muqueuse | Sécrétion d'une entérotoxine | Source de contamination |
|---------------------------|-------------------|------------------------------|---|
| Salmonelle | +++ | + | Œufs, viande, eau |
| C perfringens | 0 ou + | +++ | Viande mal cuite |
| Staphylocoque | 0 | +++ | Produits laitiers, viande |
| Shigelle | +++ | + | interhumaine |
| Campylobacter jejuni | +++ | ? | Volailles |
| E coli 'invasif' | +++ | 0 | Eau, viande, laitages non pasteurisés, interhumaine |
| Yersinia | +++ | 0 | Viande de porc, végétaux |
| Vibron cholérique | 0 | +++ | eau |
| E coli 'enterotoxinogène' | 0 | +++ | Eau, viande, laitages non pasteurisés, interhumaine |
| Virus | +++ | ? | Eau, interhumaine |

Principales étiologies de TIAC

Salmonellose

Les salmonelles possèdent plus de 2 000 sérovars individualisés au sein de la classification de Kaufman-White. Le sérovar typhimurium a été le plus étudié puisqu'il est responsable de la majorité des gastro-entérites. Ces nombreux sérotypes ont été individualisés en fonction de leur variabilité antigénique, et appelés par le nom de la ville où ils ont été isolés pour la première fois. Même si l'iléon est la cible privilégiée des infections par les salmonelles, les colites aiguës sont assez fréquentes. La plupart des cas relèvent d'une origine alimentaire. Les volailles, les viandes de boucherie, les œufs et les produits laitiers, ou les fruits de mer sont souvent incriminés. Parmi les vecteurs animaux, les tortues domestiques seraient à l'origine d'environ 15 % des salmonelloses de l'enfant. Récemment, dans une étude menée en région parisienne, les salmonelles étaient la première cause de diarrhée aiguë. D'un point de vue clinique, les symptômes apparaissent le plus souvent entre 6 et 24 heures après le repas infectant. Les premiers signes sont digestifs avec des nausées et des vomissements. Les douleurs abdominales et la diarrhée apparaissent rapidement, associées ou non à une hyperthermie. Le syndrome dysentérique signe généralement l'atteinte colique. Des signes extra-digestifs comme des céphalées, ou des myalgies peuvent être observés. La sévérité du tableau varie largement d'un individu à l'autre, les formes les plus graves pouvant mimer un syndrome pseudo-appendiculaire, identique à celui décrit dans les yersinioses. Généralement, l'épisode est spontanément résolutif en 3 à 7 jours, et si une hyperthermie est constatée, elle ne dure pas plus de 48 heures. La persistance de la diarrhée au-delà de 10 jours doit faire envisager un autre diagnostic. La mortalité des gastro-entérites à salmonelles est faible, et sur les 13 000 cas de gastro-entérites à *Salmonella enteritidis* rapportés en 1991 aux Etats-Unis, une cinquantaine de décès seulement ont été rapportés. Les hémocultures sont rarement positives au cours des gastro-entérites de l'immunocompétent (moins de 5 % des cas de gastro-entérites à salmonelles). En revanche, les bactériémies sont fréquentes chez les sujets âgés ou immunodéprimés, chez les malades porteurs d'une pathologie inflammatoire du tube digestif, ou chez les sujets dénutris. Dans ces situations, le tableau clinique est

toujours plus marqué. La majorité des gastro-entérites à salmonelles survient chez de jeunes enfants âgés de moins de 10 ans. Dans cette tranche d'âge, les formes cliniques sont parfois sévères, et le risque d'atteinte méningée est élevé. L'excrétion de salmonelles persiste souvent pendant 4 à 5 semaines après la gastro-entérite, durée qui varie en fonction du sérotype bactérien. Si le portage intestinal varie en fonction des différents sérovars, plusieurs travaux ont montré un allongement de la durée du portage intestinal par l'administration de traitements antibiotiques. Finalement, les gastro-entérites à salmonelles restent des affections bénignes, même si la mortalité de ces infections n'est pas nulle (0,4 %) (cf. "Pour approfondir" 1).

Clostridium perfringens

Cette bactérie induit une diarrhée qui survient 10 à 12 heures après l'ingestion de l'aliment contaminant. La contamination se fait le plus souvent par l'intermédiaire de viandes préparées, refroidies et consommées plus tardivement. L'évolution est généralement bénigne. Toutefois, des nécroses intéressent l'intestin grêle ont été observées. Dans ces cas, la diarrhée est volontiers sanglante et il existe des signes cliniques alarmants comme un iléus paralytique. *Clostridium perfringens* étant normalement présent dans les selles, la certitude diagnostique repose non pas sur la coproculture, mais sur la numération de bactéries dans l'aliment suspecté. L'identification du germe dans les aliments consommés et les selles des malades nécessite des conditions strictes d'anaérobiose. *Clostridium perfringens* type A est le type responsable des TIAC chez l'homme. Le sérotypage permet de caractériser la souche responsable de l'épidémie.

Staphylocoques

Le pic d'incidence des TIAC par les staphylocoques survient en période estivale. L'incubation est généralement courte et varie de 1 à 4 heures. Les symptômes sont déclenchés par l'ingestion d'aliments contenant le germe à la suite d'une manipulation des aliments par un sujet porteur d'une staphylococcie cutanée ou rhinopharyngée. Elles se distinguent sur le plan clinique par des vomissements précoces suivis d'une diarrhée abondante sans fièvre. Des signes de choc peuvent survenir. Le lysotypage de la souche et si possible l'identification de l'en-

térotaxine dans les aliments suspectés et éventuellement dans les selles ou les vomissements des sujets malades, permettent d'affirmer la responsabilité du germe. La source de l'épidémie est identifiée quand le germe est retrouvé au niveau des fosses nasales chez le personnel qui a manipulé les aliments (cf. "Pour approfondir" 2).

Conduite à tenir devant une suspicion de TIAC

Porter le diagnostic de toxi-infection alimentaire

Il est indispensable de suivre une démarche épidémiologique rigoureuse pour poser le diagnostic. Différentes étapes permettront d'aboutir à une présomption sur l'aliment responsable de la TIAC. Une confirmation sera obtenue après l'isolement du germe dans l'aliment. L'enquête épidémiologique sera structurée en plusieurs grandes étapes : affirmer l'épidémie, c'est-à-dire une augmentation inhabituelle de cas similaires groupés dans le temps et l'espace. Pour chaque malade, il faudra recueillir l'heure de début et de fin des symptômes. Bien que les tableaux cliniques soient souvent stéréotypés, certains arguments orientent d'emblée vers certains germes. Ainsi, le caractère sanglant de la diarrhée suggère une infection par des germes invasifs (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *E coli* entéro-hémorragique), son caractère aqueux plutôt vers un mécanisme toxique. L'enquête bactériologique permettra l'isolement d'un germe ou de sa toxine dans les selles ou les vomissements des malades. L'origine alimentaire est retenue sur la notion de déclenchement des symptômes chez des sujets ayant consommé simultanément le même repas. Quand un cas est défini, il faut identifier l'ensemble des cas similaires et les situer sur une échelle de temps et dans une même unité de lieu. Cette identification permet d'établir la courbe épidémique. La durée moyenne d'incubation est définie par le délai entre le premier et le dernier cas de l'épidémie. Le taux d'attaque sera calculé selon un rapport entre le nombre total de cas et le nombre de sujets présents sur le lieu de l'épidémie. Une recherche des porteurs asymptomatiques peut être effectuée dans les collectivités pour évaluer le risque de transmission secondaire entre les individus.

Identifier l'aliment responsable

L'enquête épidémiologique doit détailler les repas pris en commun dans les trois jours précédant l'apparition des signes cliniques. Quand le taux d'attaque est élevé l'interrogatoire alimentaire sera envisagé sur l'ensemble des sujets ayant consommé les mêmes repas. Un risque relatif d'infection est calculé pour chaque aliment en comparant les taux d'attaque d'infections chez les sujets ayant consommé l'aliment suspecté et chez ceux ne l'ayant pas consommé. Quand le taux d'attaque est faible, l'interrogatoire alimentaire est réalisé chez tous les cas et les témoins (n'ayant pas l'infection). La proportion d'aliments consommés sera alors comparée entre les cas et les témoins.

L'enquête microbiologique comprendra des prélèvements d'échantillons alimentaires et une recherche du portage bactérien chez les sujets exposés. L'analyse sera effectuée au sein d'un laboratoire mandaté par la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et

Sociales (DDASS). La recherche du portage chez des personnels de cuisine comprendra des coprocultures (dans le cas d'une salmonellose) ou d'autres prélèvements (nez et/ou gorge dans le cas d'une staphylococcémie). Cette recherche sera effectuée en collaboration avec les services de médecine du travail.

La suppression des aliments suspects est une première mesure indispensable pour enrayer le phénomène épidémique. Il faut ensuite identifier les procédures alimentaires défectueuses par une enquête vétérinaire sur l'ensemble de la chaîne alimentaire (production, traitement, conservation, distribution). L'objectif étant d'améliorer les procédures d'hygiène collective et individuelle des personnels travaillant aux différents maillons de la chaîne alimentaire. Enfin, toute TIAC devrait faire l'objet d'une déclaration auprès du médecin inspecteur de la DDASS et, le cas échéant, au Service Vétérinaire d'Hygiène Alimentaire. Le Centre de référence des salmonelles peut également recueillir des déclarations de TIAC.

Cas particuliers

Dans de rares cas, le germe n'a pu être isolé, les symptômes se prolongent et il existe un syndrome dysentérique complet. Dans ces situations, il faut considérer des germes plus rares, les rechercher par des prélèvements de selles en précisant les milieux à recommander. La stratégie d'exploration est guidée par l'anamnèse et l'évolution clinique. Des examens endoscopiques peuvent être contributifs avec la réalisation de biopsies et mise en culture. Ces examens s'adressent donc à des malades sélectionnés et ne sont pas recommandés dans les cas de TIAC simples.

Prise en charge thérapeutique

Réhydratation hydroélectrolytique

La réhydratation est la mesure thérapeutique essentielle devant toute diarrhée aiguë, en particulier chez les nourrissons ou les sujets âgés. On considère que les pertes d'eau à remplacer avoisinent 200 ml par selle liquide et que les pertes sodées peuvent être estimées sur la base d'une concentration fécale de 40 à 70 mmol par litre de selles. La restauration des pertes hydroélectrolytiques doit si possible être tentée *per os*, sauf quand la réhydratation est majeure d'emblée ou que les vomissements résistent aux traitements antiémétiques. En pratique, de l'eau plate, des boissons gazeuses ou des sodas associés à des aliments solides salés constituent les premières mesures thérapeutiques. Quand la déshydratation est plus importante, le recours aux solutions de réhydratation orales (SRO) permet, grâce à l'absorption active du glucose contenu dans les solutions, d'augmenter l'absorption de l'eau et des électrolytes du contenu luminal de l'intestin. Ces solutions se présentent sous la forme de sachets à reconstituer dans un volume de 200 ml d'eau. Chez l'adulte, la réhydratation sera entreprise sur une base de 1 à 2 litres le premier jour en alternant avec de l'eau simple (soit 5 à 6 sachets). La composition des SRO recommandée par l'OMS, qui peuvent être reconstituées sur ordonnance dans les pharmacies hospitalières est la suivante : glucose (20 g/L), sodium (90 mmol/L), potassium (20 mmol/L), chlore (80 mmol/L), bicarbonates ou citrates (30 mmol/L). La charge sodée des solutions pédiatriques commercialisées en France est moindre, de

l'ordre de 50 mmol/L, avec une efficacité clinique équivalente et est donc bien adaptée à l'utilisation chez le vieillard chez lequel une surcharge sodée peut parfois être redoutée. En cas de déshydratation sévère, de vomissements associés ou d'échec de la réhydratation par voie orale, la réhydratation se fera par voie veineuse.

Mesures diététiques essentielles

Dans tous les cas, il convient d'éliminer les aliments stimulant le péristaltisme intestinal : produits laitiers (en raison du déficit en lactase de la bordure en brousse), café, alcool, jus de fruits concentrés, fibres irritantes, épices, aliments gras. L'interdiction de la voie orale à cause des vomissements justifiera une hospitalisation et la perfusion intraveineuse de solutés de réhydratation enrichis en potassium. L'importance de la réalimentation est grande car il persiste après la guérison du syndrome aigu une dénutrition et parfois une malabsorption. Au décours de la diarrhée, il existe en outre un « syndrome de rattrapage » au cours duquel il convient d'augmenter quelque peu les apports énergétiques.

Antidiarrhéiques

Les ralentisseurs du transit comme le Loperamide (Imodium®) ou le diphenoxylate (Diarsed®) diminuent le volume et le nombre des exonérations. En cas de diarrhée invasive, il convient de les éviter car ils favorisent le développement de colectasies et d'iléus paralytique. La diosmectite (Smecta®) ne possède pas ces inconvénients et permet d'améliorer le confort du malade en cas de diarrhée.

Le traitement anti-infectieux

La majorité des TIAC est spontanément résolutive et ne nécessite que rarement un recours à l'antibiothérapie. D'autre part, l'antibiothérapie peut prolonger le portage asymptomatique de *Salmonella*. Il faut également connaître l'émergence récente d'épidémies de salmonelloses résistantes aux fluoroquinolones. Malgré tout, dans certains cas, une antibiothérapie probabiliste peut être débutée après avoir réalisé tous les prélèvements microbiologiques permettant l'isolement du germe (figure 1). L'indication sera discutée en fonction de plusieurs paramètres : une durée de l'infection prolongée au-delà de trois jours, un syndrome dysentérique complet (diarrhée sanglante avec syndrome septique), un terrain à risque avec un risque prévisible d'évolution fatale (valvulopathie, sujet âgé ou immunodéprimé). Les fluoroquinolones sont en général utilisées dans l'hypothèse d'une salmonellose et devant leur biodisponibilité colique.

Points essentiels à retenir

Les TIAC sont fréquentes et dépendent étroitement du niveau d'hygiène alimentaire des collectivités. Le risque de ces épisodes est conditionné par la survenue d'une déshydratation. Le recours à l'antibiothérapie est rarement nécessaire. Une procédure rigoureuse permettant d'incriminer un aliment suspecté doit être systématiquement effectuée de façon à prendre des mesures de prévention immédiates pour stopper l'épidémie. Les TIAC doivent faire l'objet d'une déclaration obligatoire auprès des organismes sanitaires.

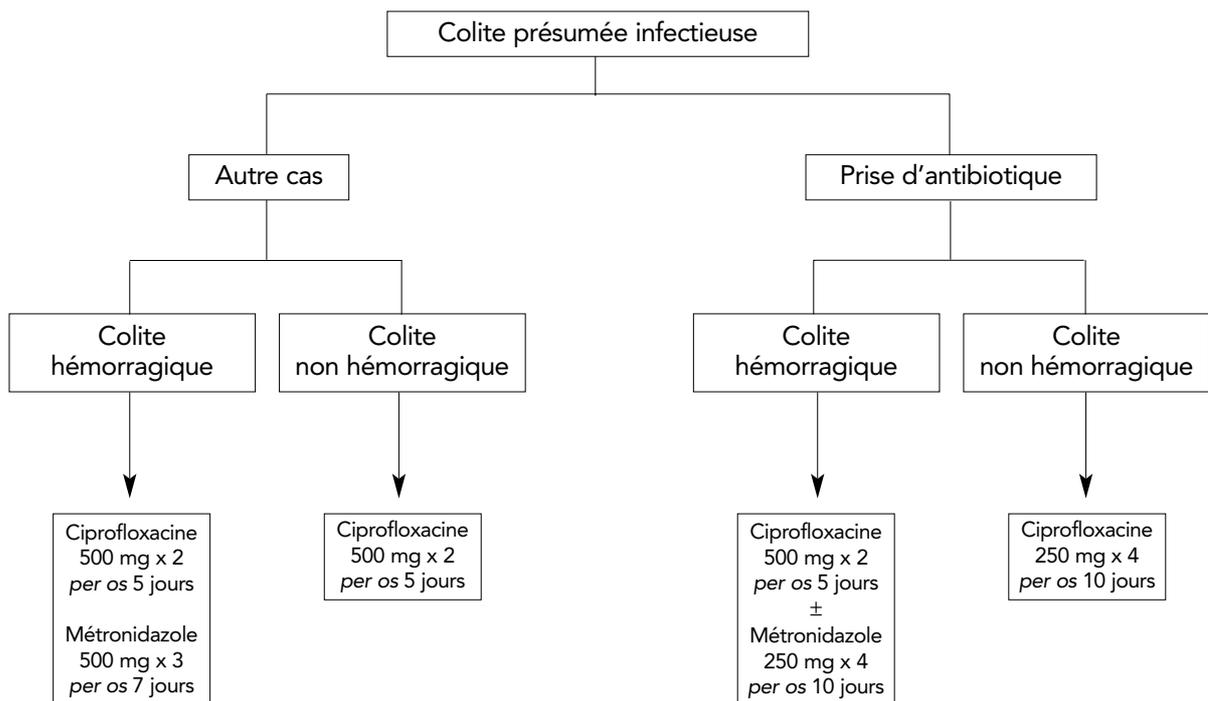


Figure 1

Antibiothérapie probabiliste à entreprendre quand il existe des signes d'alarme, que la TIAC se prolonge ou qu'une colite aiguë est découverte à l'endoscopie.

Pour approfondir

1. Salmonellose

Des études réalisées chez le volontaire sain ont montré que la dose infectante était de 10^8 germes environ. L'inoculum bactérien serait réduit en cas d'achlorrhynie comme c'est le cas au cours des traitements inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide, ou chez les jeunes enfants. Chez l'hôte, les bactéries vont adhérer à la paroi digestive et pénétrer dans la muqueuse intestinale dans les 8 à 48 heures qui suivent le repas infectant. Comme l'adhérence des bactéries peut se produire à différents niveaux du tube digestif, il a été suggéré que le type de diarrhée pourrait varier, sécrétoire au cours des atteintes jéjunales, dysentérique en cas d'atteinte colique.

2. Physiopathologie des diarrhées infectieuses aiguës

La pathogénie des diarrhées infectieuses fait intervenir deux facteurs : la virulence du germe et les moyens de défense de l'hôte. La virulence du germe est déterminée par l'inoculum nécessaire pour déclencher la pathologie. Cet inoculum est variable en fonction de l'agent pathogène : 1 à 100 pour les shigelles, 10^5 pour les salmonelles, 10^8 pour le vibron cholérique. Les moyens de défense de l'hôte comprennent plusieurs éléments : la sécrétion gastrique acide, le péristaltisme, la flore intestinale et l'immunité acquise (anticorps intestinaux IgG et IgM provenant de la circulation sanguine, IgA sécrétoires, réaction immunitaire spécifique T et B dépendante). La diarrhée résulte d'une rupture du cycle entérosystémique de l'eau. Le trouble primaire est une modification des mouvements de l'eau et d'électrolytes à travers la muqueuse intestinale (grêle et/ou côlon). Le bilan de l'eau devient négatif par une diminution de la réabsorption du sodium et de l'eau et/ou une stimulation de la sécrétion du sodium, des bicarbonates et des chlorures. Deux grands mécanismes déterminent les tableaux cliniques. Le mécanisme invasif répond à la pénétration des agents infectieux dans les cellules épithéliales. Il s'exerce essentiellement au niveau de l'iléon distal et de l'épithélium colique. Il est responsable d'un syndrome clinique de type dysentérique. Sur un plan histologique, il existe des ulcérations accompagnées d'une intense réaction inflammatoire de la *lamina propria*. Les principaux agents pathogènes qui agissent selon ce mécanisme sont les salmonelles non typhiques, les shigelles, *Clostridium perfringens*, et *E coli* entéro-pathogène. Le mécanisme entérotoxique répond à la production par les bactéries responsables, fixées à la surface de la muqueuse digestive, d'une exotoxine qui provoque une sécrétion d'eau et d'électrolytes par l'entérocyte, dont l'adényl-cyclase membranaire est stimulée. Il s'exerce essentiellement au niveau de l'épithélium de l'intestin grêle. Il induit un syndrome clinique de type cholérique. Il n'existe pas de lésion muqueuse anatomique, ni de bactériémie. Les bactéries agissant par ce mécanisme sont nombreuses, car la propriété entérotoxigène, de déterminisme plasmidique, peut être acquise par un grand nombre de germes du fait de la diffusion épidémique du plasmide : les plus fréquemment en cause sont les *Escherichia coli* entérotoxigènes, le staphylocoque doré, et le *Vibrio cholerae*. Les deux mécanismes sont intriqués quand certains germes responsables de diarrhées invasives produisent également une toxine : salmonelles, shigelles, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*.

Les salmonelles pénètrent l'épithélium au niveau des cellules M des plaques de Peyer, et l'augmentation du nombre des

bactéries associée à la production accrue de toxine induirait des thromboses et/ou des nécroses tissulaires.

Les mécanismes d'entrée des shigelles dans l'épithélium, dépendent essentiellement de la mise en œuvre d'une cascade de signaux qui induisent des réarrangements au niveau du cytosquelette, et vont favoriser l'invasion par l'intermédiaire de vacuoles d'endocytose. La régulation des réarrangements cytoplasmique ferait intervenir CD-42, un gène appartenant à la superfamille de petites GTPases. Bien que les salmonelles soient essentiellement des bactéries invasives, elles produisent aussi des toxines, et en particulier une entérotoxine thermostable comparable à celle des colibacilles. Sur le plan microscopique, le site initial de l'invasion est la cellule M. Par la suite, les bactéries migrent dans les structures folliculaires sous-jacentes, pour y être phagocytées par les macrophages présents à ce niveau. Les organismes induisent une libération massive de cytokines, et plus particulièrement de l'IL 1, rapidement suivie par l'apoptose du macrophage. Le relargage d'IL 1 favorise la migration des polynucléaires, et l'ouverture des jonctions paracellulaires, permettant aux bactéries d'accéder à la face basolatérale des entérocytes. Dans la cellule épithéliale, le mouvement intracellulaire de la bactérie s'effectue par bonds successifs grâce à la polymérisation de l'actine filamenteuse formant une véritable comète.

3. Ecarter le diagnostic de diarrhée non infectieuse

Le caractère brutal de la diarrhée suffit à éliminer quelques causes rares de diarrhée comme les diarrhées hormonales (hyperthyroïdie) ou tumorales (par production de peptides).

Une diarrhée survenant au décours d'un repas surtout si elle est accompagnée de signes cutanés (urticaire et/ou œdème de la face), oriente vers une réaction d'hypersensibilité aux aliments, qu'il s'agisse d'une vraie ou d'une fausse allergie alimentaire. Les fausses diarrhées infectieuses sont les diarrhées histaminiques liées à l'ingestion de grandes quantités d'aliments riches en histamine (fromages, boissons fermentées, certains poissons avariés : thon, maquereau, sardines, et certains légumes : tomates, épinards) ou d'aliments histamino-libérateurs (chocolat, poisson, porc). Les signes cutanés sont des érythèmes et/ou des bouffées vasomotrices. Les vraies diarrhées allergiques débutent dans les minutes suivant l'ingestion de l'allergène alimentaire. Que l'allergène soit ou non déjà identifié par le malade, une enquête allergologique est licite associée à des tests de provocation qui consistent en des réintroductions simples ou en double insu.

Les diarrhées par maldigestion des hydrates de carbone sont liées à une consommation excessive de lactose chez un adulte déficient en lactase ou d'un excès d'aliments édulcorés avec des polyols incomplètement digérés et/ou absorbés dans l'intestin grêle.

Excepté le cadre nosologique des infections intestinales post-antibiotiques, l'hypothèse d'une diarrhée par toxicité directe médicamenteuse doit être évoqué systématiquement au cours de la démarche diagnostique de toute diarrhée survenant dans un délai de quelques heures à huit semaines suivant la prise d'un nouveau médicament. Le médicament peut être répertorié comme potentiellement diarrhéogène, ce qui doit conduire à l'interruption du traitement. Dans les autres cas, il faut chercher des informations complémentaires auprès des organismes de pharmacovigilance et tenter d'établir un lien de causalité entre la prise médicamenteuse et le symptôme.

Cas clinique

Vous recevez aux urgences de l'hôpital un couple de vacanciers âgés de 50 ans qui présentent tous deux une symptomatologie digestive comprenant des vomissements incoercibles, des douleurs abdominales en cadre, évoluant par spasmes et une diarrhée constituée de 10 émissions par jour. Tous deux ont 38,5°C de température. Cliniquement vous notez une langue rôtie et un pli cutané chez vos deux patients. Manifestement, il existe une notion de repas de fruits de mer 36 heures auparavant.

1) Sur quels critères portez-vous le diagnostic de toxoinfection alimentaire (TIAC) ?

Contamination alimentaire.

2 cas.

Symptomatologie digestive.

2) Vous envisagez une hospitalisation, pourquoi ?

Impossibilité de réhydratation *per os* à cause des vomissements.

Déshydratation.

3) Quel germe suspectez-vous en priorité ? Pourquoi ?

Salmonella serovar typhimurium ou *enteritidis*

Germe le plus fréquent, présence de fièvre, repas contaminant datant de plus de 24 heures.

4) Proposez-vous une antibiothérapie empirique après avoir effectué les différents prélèvements ? Justifiez

NON.

Il n'y a pas de signes d'invasion muqueuse.

L'épisode est normalement spontanément résolutif.

L'antibiothérapie pourrait allonger le portage intestinal et la durée de l'infection.

5) Quelles sont les mesures de prévention qu'il convient de mettre en œuvre ?

Déclaration obligatoire aux autorités sanitaires.

Identification de l'aliment responsable.

Identification d'autres cas.

Enquête de la chaîne alimentaire.

Suppression préventive de l'aliment suspect.

Alimentation et cancer

Points à comprendre

Le poids des cancers de par le monde, tant du point de vue de la souffrance humaine que du point de vue de l'économie de la santé, **est énorme**. En France, il est la première cause de mortalité pour les femmes avant 65 ans, ainsi que la deuxième cause pour les hommes (tous âges) et pour les femmes de plus de 65 ans.

La part de l'hérédité des gènes de cancer est faible dans la cancérogénèse humaine, c'est dire **l'importance des facteurs environnementaux, c'est dire aussi que les cancers peuvent être prévenus**. Parmi les facteurs environnementaux, **l'alimentation joue un rôle majeur**, même si ce rôle n'est pas aussi facile à mettre en évidence que celui d'autres carcinogènes environnementaux comme le tabac ou les radiations ionisantes. On a estimé à 30 % la part de l'alimentation dans la genèse des cancers, mais avec une large marge d'incertitude (10 à 60 %). En effet, l'alimentation apporte à l'organisme une multitude de nutriments et autres micro-constituants qui auront des effets divers, certains un effet inducteur et/ou promoteur de cancérogénèse, d'autres un effet protecteur.

Enfin, le rôle de l'alimentation ne peut se comprendre sans connaître l'histoire naturelle du cancer, son **processus multi-étapes** : initiation, promotion, progression et métastases.

Le contenu de ce chapitre est basé sur des données épidémiologiques humaines, ce qui nous a paru le plus pertinent en relation avec son intitulé, et n'a pas pris en compte la multitude d'expérimentations animales ou *in vitro*, conduites le plus souvent en dehors des conditions de la physio-pathologie humaine.

A savoir absolument

Genèse de la relation alimentation/cancer

L'histoire de la relation alimentation et cancer remonte dans le temps jusqu'à la dynastie Song en Chine (960-1279 après J.-C.), où le constat de la relation causale entre

nutrition déficiente et cancer de l'œsophage était déjà avancé. Plus proche de nous, les études épidémiologiques décrivant d'une part les incidences des cancers, d'autre part la consommation de divers aliments, ont suggéré que dans certains pays (par exemple, les pays méditerranéens) consommant plus de certains aliments (par exemple, légumes ou céréales) et moins d'autres (par exemple, les produits laitiers) montraient des incidences de cancers plus faibles (*fig. 1 et 2*). D'autres études, dites écologiques, qui comparent la consommation alimentaire et la mortalité par cancers de différentes régions ou pays, ou prenant en compte l'effet des migrations, ont renforcé l'hypothèse de la relation alimentation/cancer. Pourtant, il faudra d'autres études épidémiologiques, dites analytiques (car elles apportent des éléments permettant d'établir une relation de cause à effet entre aliments et risque de cancers), études cas-témoins ou mieux prospectives, pour pouvoir préciser l'effet de certains aliments sur le risque de certains cancers.

Histoire naturelle du cancer

Pour comprendre les résultats de l'épidémiologie analytique, il faut comprendre comment les facteurs alimentaires peuvent jouer un rôle dans la cancérogénèse, et pour cela la connaissance du processus multiétapes du cancer est nécessaire.

1) *L'initiation de la cancérogénèse* correspond à une mutation d'un gène cellulaire induite par un carcinogène environnemental, ou endogène comme le stress oxydatif d'origine inflammatoire. Il est fréquent que le carcinogène chimique soit un procarcinogène et nécessite l'activation des enzymes de phase I pour devenir un carcinogène à part entière. L'ADN muté peut s'évader du processus cancérogène grâce aux enzymes de réparation de l'ADN, aux défenses antioxydantes, quand le stress oxydatif est impliqué, aux enzymes de phase II capables de détoxifier les carcinogènes.

L'alimentation peut jouer un rôle à différents niveaux de cette première phase : elle peut être un facteur protecteur, elle peut interagir avec les enzymes de phase I et II en les inhibant (enzymes de phase I) ou en les stimulant

(enzymes de phase II). Plus rarement, semble-t-il dans l'état actuel des connaissances, elle peut être cancérigène, soit par transformation de certains de ses constituants en produits mutagènes, soit par contamination avec un xénobiotique.

2) *L'étape suivante est la promotion, c'est-à-dire la dérégulation de gènes cellulaires favorisant la prolifération.* Cette étape comporte la mise en place de la signalisation cellulaire pour la synthèse des facteurs de croissance, l'utilisation d'hormones se comportant comme des facteurs de croissance au travers de récepteurs spécifiques. Un événement génétique ou épigénétique sera nécessaire pour que cette prolifération, qui peut être contenue (tumeur bénigne, dysplasie), devienne incontrôlée et passe au stade de néoplasie. L'alimentation peut éventuellement jouer un rôle protecteur en inhibant la signalisation intra-cellulaire par les antioxydants, mais elle peut aussi favoriser la synthèse des facteurs de croissance ; elle aura alors un rôle défavorable.

3) *Au stade de néoplasie, la croissance tumorale sera encore favorisée par les facteurs de croissance ; cette croissance peut être aussi négativement régulée par certains acides gras, qui entraîne la mort cellulaire, très probablement par apoptose.* Mais de fortes doses d'antioxydants vont s'opposer à cette mort programmée de cellules comportant des aberrations génétiques.

Ainsi, l'alimentation peut avoir des rôles opposés suivant les nutriments apportés et suivant l'étape considérée de l'histoire naturelle du cancer.

Alimentation et initiation des cancers

Appartiennent à ce paragraphe, les cancers pour lesquels on peut suspecter en premier lieu un carcinogène de l'environnement agissant directement sur l'épithélium pour le transformer.

Cancers liés au tabac et à l'alcool

Il s'agit des *cancers des voies aéro-digestives supérieures (oro-pharynx, larynx, œsophage) et du cancer du poumon.* Le tabac est la cause majeure des deux premiers, éventuellement aggravé par l'alcool. Il en est de même pour le cancer du poumon. Au contraire, l'alcool est le premier facteur de risque pour le cancer de l'œsophage, éventuellement aggravé par le tabac, dans les pays occidentaux ; dans certains pays en voie de développement, carence et malnutrition sont également des facteurs de risque. Il est admis que l'effet protecteur des fruits et légumes est convaincant pour ces cancers, les livres de référence (voir CNERNA, *Alimentation et cancer*) et les études récentes renforcent cette conclusion (*tableau I*).

Les facteurs de risque du *cancer de la vessie* sont en premier lieu, tabagisme, mais aussi l'exposition professionnelle (amines aromatiques et hydrocarbures polycycliques). Dans les régions tropicales et subtropicales, la bilharziose est également en cause. L'effet protecteur des fruits et légumes est qualifié de probable dans les livres de référence et les études récentes renforcent cette conclusion (*tableau I*).

L'alcool augmente le risque de *cancers du foie* (survenue du cancer sur foie cirrhotique), mais d'autres facteurs de risque sont à prendre en compte, tels les virus des hépatites B et C et la contamination par l'aflatoxine, liée à l'ali-

mentation (contamination des arachides, notamment). Etant donné son incidence relativement faible, peu d'études ont été conduites qui suggèrent seulement qu'une forte consommation de légumes peut diminuer le risque de cancer du foie.

Cancer de l'estomac

C'est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde, mais surtout dans les pays défavorisés, où l'infection par *Helicobacter pylori* joue un rôle majeur à côté de l'utilisation de saumure pour conserver les aliments. En Europe, son incidence continue à décroître doucement. La principale raison en est l'évolution des modes de conservation des aliments où le réfrigérateur et le congélateur ont remplacé fumages, salaisons et conserves. De nombreuses études ont été entreprises et elles s'accordent sur la réduction du risque de cancer de l'estomac par la consommation de fruits et légumes, dont l'effet protecteur est qualifié de convaincant (*tableau I*).

Cancer du col utérin

C'est le deuxième cancer le plus commun de la femme, son incidence diminue de par le monde, grâce au dépistage (les formes préneoplasiques de dysplasies et de cancer *in situ* sont bien identifiées), à l'amélioration de l'hygiène et aux modifications des pratiques sexuelles. En effet, le risque majeur est la contamination sexuelle par le virus du papillome. Le tabac serait également un facteur de risque. Un nombre limité d'études montrent de façon convergente une diminution du risque liée à la consommation de fruits et légumes dont l'effet protecteur est qualifié de possible.

Mécanismes impliqués dans la protection par les fruits et légumes

D'une part, le contenu des fruits et légumes, riches en micro-constituants antioxydants, d'autre part, le mécanisme de la cancérogenèse à l'œuvre dans les cancers que nous venons d'évoquer (carcinogène reconnu comme agissant au début de l'histoire naturelle du cancer) suggèrent fortement que l'effet des fruits et légumes porte sur la réduction du stress oxydatif et, plus généralement, sur la détoxification des carcinogènes xénobiotiques.

Les antioxydants de fruits et légumes ont donc fait les premiers, l'objet de recherches intenses et parmi eux les caroténoïdes et la vitamine C, puisque c'était essentiellement les légumes et les fruits jaunes, rouges, oranges (carottes et tomates, notamment) et les légumes verts qui étaient le plus fréquemment retrouvés comme protecteurs pour les cancers des VADS et du poumon, et plutôt les légumes verts et jaunes, rouges, oranges consommés crus, et les agrumes pour le cancer de l'estomac.

Cependant, les études d'intervention utilisant des suppléments contenant ces antioxydants (β -carotène, vitamine E) ont été décevants, puisqu'ils se sont montrés sans effet protecteur ou même parfois ont eu un effet délétère (plus forte incidence de cancer du poumon chez les sujets supplémentés que chez les sujets recevant le placebo).

Ces résultats indiquent que la supplémentation par une pilule contenant un nutriment ne peut remplacer un apport d'aliments où différents nutriments et constituants peuvent jouer un rôle éventuellement de façon synergique. Ils montrent également que des doses très supérieures aux doses nutritionnelles comportent des risques d'aggravation du processus cancéreux.

Tableau I
Etudes épidémiologiques portant sur la relation fruits et cancers

| Cancer sites | Authors and year | Country Design | OR (CI) | Trend | Remarks |
|-------------------|---------------------------------|---|---|------------------------|---|
| Mouth and pharynx | Franceschi <i>et al.</i> , 1999 | Italy cases: 598, controls: 1,491 | raw vegetables: H (> 31.1 g/day) vs L (8): 0.29 (0.15-0.56) cooked: H (> 4.5/week) vs L (1.5/week): 0.5 (0.3-0.7) | < 0.01 < 0.01 | |
| | Bosetti <i>et al.</i> , 2000 | Italy and Switzerland female cases: 195 female control: 1,113 | green vegetables H (frequency) vs L: 0.25 (0.15-0.44) fresh fruits H (frequency) vs L: 0.58 (0.37-0.89) | < 0.0001 0.02 | |
| Esophagus | Levi <i>et al.</i> , 2000 | Switzerland cases: 101, controls: 327 | raw and cook vegetables: H (9.5/week) vs L (< 5.5): 0.14 (0.1-0.4) fruits (other than citrus) H (11.3/week) vs L (< 5.2): 0.20 (0.1-0.4) | < 0.001 < 0.001 | citrus OR= other fruits but with 5 times less quantity |
| Larynx | De Stefani <i>et al.</i> , 2000 | Uruguay cases: 148, controls: 444 | H (302.7/day) vs L (143.0): 0.30 (0.15-0.59) | < 0.001 | cooked vegetables: 0.96 (0.50-1.84) |
| Stomach | Ji <i>et al.</i> , 1998 | China cases: 1,124, controls: 1,451 | H (\geq 9 servings/day) vs L (\leq 5): 0.4 (0.3-0.5) | < 0.0001 | after subgroups, only yellow- green vegetables: 0.5 (0.4-0.7), T: 0.0001 |
| | Ekström <i>et al.</i> , 1998 | Sweden cases: 567, controls: 1,165 | H (> 2/day) vs L (5/week) 0.5 (0.3-1.1) cardia 0.7 (0.5-1.0) non cardia | 0.05 0.02 | |
| | Galanis <i>et al.</i> , 1998 | Hawai Japanese Cohort: 108/11,907 | H (< 1/day) vs L (\geq 2/day) 0.4 (0.2-0.8) | 0.02 | better in men than in women |
| | Terry <i>et al.</i> , 1998 | Sweden Cohort: 116/11,500 | L vs H: 5.5 (1.7-18.3) | < 0.05 | wide CI tertiles defined as high, moderate, small, none |
| | Botterweck <i>et al.</i> , 1998 | Netherlands 310/3,500 (subcohort) | H (374 g/day) vs L (250 g/day) 0.72 (0.48-1.10) | 0.14 | 0.49 (0.20-1.18) on first year cases and precancer disorders vegeta- bles, only, little variation in intake |
| Lung | Agudo <i>et al.</i> , 1997 | Spain cases: 103, controls: 206 | H vs L (not defined) 0.45 (0.22-0.91) | 0.026 | women, tomatoes |
| | Nyberg <i>et al.</i> , 1998 | Sweden cases: 124, controls: 235 | fruits except agrumes H (daily) vs L (2-4/week) 0.49 (0.25-0.94) | 0.03 | expressed in consumption frequency, tomatoes: 0.79 (0.43-1.46), trend: 0.4 |
| | De Stefani <i>et al.</i> , 1999 | Uruguay cases: 541, controls: 540 | total vegetables: H (> 2/day) vs L (< 1/day) 0.48 (0.34-0.66) total fruits: H (> 8/week) vs L (< 4/week) 0.52 (0.37-0.73) | < 0.001 < 0.001 | |
| | Brennan <i>et al.</i> , 2000 | multicentric European cases: 256, controls: 599 | fresh vegetables: H (daily) vs L (1/week) 0.5 (0.3-0.7) adenocarcinoma | < 0.05 | in non smokers, OR for squamous cell and small cell carcinomas NS fruit: NS |
| | Ocké <i>et al.</i> , 1997 | Netherlands Cohort: 19 years; 54/561 | fruit: L (< 107 g/day) vs H (> 166 g/day) 1.92 (1.04-3.55) | 0.03 | men stability of consumption of fruit: 2.52 (1.15-5.57) vegetables: NS |
| | Knekt <i>et al.</i> , 1999 | Finland Cohort: 25 years; 138/4,545 | H vs L (not defined) 0.60 (0.38-0.965) | 0.02 | fruit: 0.58 (0.37-0.93), p: 0.013, root vegetables: 0.56 (0.36-0.88), p: 0.03 |
| | Voorrips <i>et al.</i> , 2000 | Netherlands 6.3 years; 1,010/2,953 (subcohort) | H (554 g/day) vs L (191 g/day) 0.7 (0.5-1.0) | < 0.0001 | mainly due to vegetables |
| Bladder | Michaud <i>et al.</i> , 1999 | USA Cohort: 10 years; 252/47,909 | H (> 8 servings/day) vs L (< 3.5) 0.72 (0.47-1.09) | 0.09 | cruciferous: 0.49 (0.32-0.75) trend: 0.008 |
| | Nagano <i>et al.</i> , 2000 | Japan Cohort: 20 years; 114/38,540 | H (> 5/week) vs L (1) 0.54 (0.39-0.94) | 0.02 | green-yellow vegetables |

Par ailleurs, ces antioxydants ne résument pas à eux seuls les micro-constituants des fruits et légumes. Il faut y ajouter en particulier les différents composés phénoliques, (les flavonols des pommes et des oignons, les catechines du raisin, les anthocyanes des fruits rouges, etc.) qui ont des effets antioxydants, mais aussi interfèrent avec les enzymes de phase I et II, et celles impliquées dans la prolifération cellulaire.

Autres cancers

Pour les autres cancers, tels le cancer du sein, du pancréas ou du côlon, le ou les facteurs responsables de l'initiation sont moins clairement désignés et l'effet fruits/légumes n'est pas retrouvé avec autant de régularité et de force. On a cité l'effet mutagène de la consommation d'amines hétérocycliques, donc lié à la consommation de viande, comme facteur de risque des cancers du sein et du côlon. La consommation importante de charcuterie et autres fumaisons ou salaisons est également associée au risque de cancer du côlon. De même, la formation de sels biliaires secondaires dans la lumière colique serait un risque pour le cancer du côlon ; dans ce dernier cas, le calcium est présenté comme protecteur par la précipitation des sels biliaires, mais un autre mécanisme est invoqué : le calcium diminuerait la perméabilité aux carcinogènes. En effet, plusieurs études d'intervention montrent que la supplémentation en calcium diminue le risque de récurrence d'adénomes coliques, dont on sait qu'ils peuvent évoluer vers le stade de tumeur maligne.

Alimentation et promotion

Dans ce paragraphe, nous allons considérer la relation entre apports alimentaires et facteurs de croissance des tumeurs. Cette relation est expliquée en grande partie par *l'excès calorique, le surpoids ou l'obésité*, qui apparaîtront comme des facteurs de risque majeurs pour certains cancers. Certains de ces cancers sont assez rares et moins bien étudiés, d'autres plus fréquents : le cancer du côlon et les cancers hormono-dépendants de l'homme (prostate) et de la femme (sein, endomètre, ovaire) sont le plus souvent associés à un type d'obésité bien caractérisé, l'obésité abdominale/viscérale, mesurée par le rapport hanches-taille ou le tour de taille.

Cancers de l'œsophage, du pancréas, des voies biliaires, du rein et de la thyroïde

Pour ces cancers, les résultats sont limités, mais suggèrent l'obésité, mesurée par l'index de masse corporelle, comme facteur de risque probable pour les cancers du rein et de l'œsophage, et l'apport calorique excessif, notamment de lipides, comme facteur de risque possible pour les cancers de la thyroïde, du pancréas et des voies biliaires. Il est difficile pour ceux-ci de proposer un mécanisme ou une explication physio-pathologique, sauf dans le cas du cancer de l'œsophage où il est admis que l'obésité entraîne un reflux gastrique qui augmente le risque de cancer (dans ce cas, cet effet est à rapprocher d'un effet sur l'initiation du cancer).

Cancer colo-rectal

Quatrième cause de cancer dans le monde, il est dans son ensemble un peu plus fréquent chez l'homme que chez la femme, mais la localisation au niveau du côlon droit est plus fréquente chez la femme, que chez l'homme et apparaît différente en terme de facteurs de risque ; le cancer du côlon

gauche étant plus clairement associé à l'apport alimentaire. On a noté une certaine divergence dans les résultats sur la relation entre obésité et cancer du côlon, mais les études récentes sont plutôt en faveur d'un lien entre surpoids/obésité et cancer du côlon, permettant de qualifier ce risque de possible ou probable. L'apport calorique a aussi été incriminé, mais ce qui paraît le plus important, c'est la rupture de l'équilibre énergétique, donc l'insuffisance de dépense énergétique par rapport à la consommation calorique, d'où l'importance de l'activité physique dans la prévention.

Cancers hormono-dépendants

Le *cancer du sein* est la première cause de mortalité chez la femme avant 65 ans. Si la mortalité a fortement régressé, l'incidence est stagnante ou en légère augmentation dans les pays occidentaux, mais augmente plus sérieusement dans les pays émergents et au Japon, qui voient leur alimentation et mode de vie s'occidentaliser. Les facteurs de risque les mieux décrits sont ceux liés à l'imprégnation œstrogénique (âge aux premières règles, à la première grossesse et à la ménopause, nombre d'enfants) ; il en va de même pour le *cancer de l'endomètre*, lui aussi plus fréquent dans les pays développés.

On note une légère augmentation de l'incidence des *cancers de l'ovaire* dans les pays occidentaux, sans que l'on puisse suggérer un facteur environnemental particulier. L'incidence du cancer de la prostate est en augmentation, en partie à cause de sa plus facile et précoce détection, elle est la plus élevée dans les pays occidentaux, elle l'est particulièrement pour les Africains-Américains, alors qu'elle est faible chez les Africains, ce qui suggère bien l'importance d'un facteur environnemental.

Mécanismes associant obésité et facteurs de croissance des cancers

Dans les cancers pour lesquels l'obésité viscérale est un facteur de risque (cancer colo-rectal, du sein, de l'endomètre, de la prostate), le syndrome d'insulino-résistance apparaît comme le mécanisme privilégié, entrant dans le cadre de la promotion des cancers. L'obésité abdominale ou viscérale (ou encore androïde ou en pomme) est un des éléments du syndrome d'insulino-résistance, qui se caractérise par ailleurs par une hyperinsulinémie, une insulino-résistance, une altération des paramètres lipidiques et des hormones stéroïdiennes avec une augmentation de la testostérone et, dans une moindre mesure, des œstrogènes, une diminution de la *sex hormone binding globuline* (SHBG) qui entraîne une augmentation de l'activité des hormones sexuelles et une altération de la régulation de l'IGF-I, avec notamment diminution de sa protéine liante (IGFBP-3) résultant en une augmentation des taux d'IGF-I.

On pense actuellement que ces taux élevés d'IGF1 résument le rôle du syndrome d'insulino-résistance dans la promotion des cancers et que l'effet de l'altération des hormones stéroïdiennes dans le syndrome d'insulino-résistance passe par la stimulation de l'IGF-I. IGF-I est un puissant mitogène, également capable de bloquer l'apoptose. La réalité de ce syndrome comme facteur de risque a été attestée par la mise en évidence d'une association entre risque de cancers et taux circulants d'IGF-I, spécifiquement pour le cancer du côlon, du sein et de la prostate. Il est aussi suspecté dans le cancer de l'endomètre.

Cependant, toute réserve du tissu adipeux (abdominale ou non) peut être le lieu de synthèse endogène des œstrogènes, grâce à la présence d'aromatase, les œstro-

gènes étant facteurs de croissance pour les cancers du sein et de l'endomètre.

Aliments et facteurs de croissance

Aliments qui favorisent le développement de l'obésité, la synthèse et la circulation d'IGF-1 et d'œstrogènes

Un apport protéique trop important, notamment dans l'enfance et l'adolescence, induit une augmentation de la synthèse d'hormone de croissance (GH) qui, à son tour, stimule la synthèse hépatique d'IGF-1. De la même façon, l'apport exogène de GH induira des taux élevés de IGF-1 dans la circulation.

Un apport élevé de lipides et glucides est à considérer en relation avec la constitution de l'obésité, puisque l'on a montré que l'excès calorique était directement lié au taux d'IGF-1 d'une part, et que d'autre part l'obésité favorisait la synthèse endogène d'œstrogènes.

Les lipides sont les nutriments les plus riches en calories par unité de poids et, de ce fait, sont majoritairement impliqués dans le développement de l'obésité par les nutritionnistes, bien que leur rôle soit contesté par certains épidémiologistes. Ils sont aussi les derniers macronutriments à être oxydés lors de la dépense énergétique et auront ainsi tendance à s'accumuler. On a ainsi évoqué le risque de certains cancers, côlon notamment, associé à la consommation des viandes riches en graisses saturées (par substitution, remplacer la consommation de viande par celle de poisson pourrait réduire ce risque).

Bien que les glucides et les réserves en glycogène représentent la première ligne d'oxydation lors de dépenses énergétiques, en présence d'un déséquilibre énergétique lié à un excès d'apport, une lipogenèse s'installera avec risque de surpoids ou d'obésité. L'index glycémique des aliments peut être un indicateur précieux de leur capacité à générer l'obésité.

Bien qu'il ne soit pas considéré comme un aliment, l'alcool est un facteur lié à l'alimentation dont nous avons parlé comme cancérigène, impliqué dans l'initiation du processus cancéreux. Même si l'effet de l'ingestion d'alcool sur le taux d'IGF-1 semble dépendre du niveau d'alcoolisation, l'alcool doit être considéré dans le cadre de la promotion, par son apport calorique d'une part (la consommation d'alcool est associée à la constitution d'une obésité abdominale), mais aussi parce que sa consommation est un facteur de risque pour le cancer du sein que l'on a expliqué par la présence augmentée du taux d'œstrogènes chez les femmes consommant même des quantités modérées d'alcool. On a montré qu'une consommation élevée de folates (présents dans de nombreux fruits et légumes, mais aussi dans certains produits animaux comme le foie) interférait avec le risque de cancer du sein associé à la consommation d'alcool.

Aliments qui réduisent le risque de développement de l'obésité et la synthèse et la circulation d'IGF-1 et d'œstrogènes

Plusieurs rapports montrent que la consommation d'une grande variété de légumes et de fibres sont négativement corrélés à la masse grasseuse, que les fibres s'opposent également au développement du syndrome d'insulino-résistance, donc à la constitution d'obésité.

Ceci peut expliquer l'effet protecteur qualifié de possible des fibres alimentaires dans les cancers du sein et du côlon. Mais les fibres pourraient avoir un autre effet sur le développement du cancer du sein. On a montré que les

femmes végétariennes excrétaient dans les selles plus d'œstrogènes que les femmes omnivores, leur flore colique en effet comporte des bactéries dépourvues de β -glucuronidase, et les œstrogènes qui sont excrétés sous forme glycuco-conjuguée par les voies biliaires dans le côlon seront éliminés. Au contraire, la flore colique des femmes omnivores contient des bactéries capables de déconjuguer les œstrogènes qui rejoignent ainsi la circulation sanguine avant d'être éliminés dans les urines. Les céréales complètes et les légumineuses, outre leur richesse en fibres, vont apporter des phyto-œstrogènes. Ces micro-constituants (isoflavones et lignanes) présents respectivement dans le soja et les légumineuses, pour les premiers, et dans les graines de lin et de sésame, ainsi que dans les légumes et fruits riches en caroténoïdes et dans les crucifères, pour les seconds. Or, les femmes asiatiques, qui ont un apport élevé d'isoflavones, présentent un taux d'incidence de cancer du sein plus faible que celui des femmes occidentales, et certaines études suggèrent qu'une forte consommation de soja et de produits dérivés diminue le risque de cancer du sein. Les phyto-œstrogènes seraient capables de se comporter comme des modulateurs sélectifs des récepteurs à œstrogènes, donc de bloquer l'effet agoniste des œstrogènes sur les cellules mammaires transformées. Cependant, les phyto-œstrogènes possèdent d'autres propriétés, comparables à celles des autres composés phénoliques qui peuvent expliquer un éventuel effet anti-cancérigène.

Points essentiels à retenir

1. La relation alimentation-cancer est une relation complexe, d'une part, parce que le cancer est une maladie multifactorielle qui se déroule en plusieurs étapes, d'autre part, parce que l'alimentation est un phénomène complexe mettant en jeu des facteurs de comportement et de culture, et aussi parce que l'aliment lui-même est constitué de très nombreux micro-constituants, chacun pouvant avoir un rôle à jouer, isolément ou en synergie. D'où la difficulté à obtenir des résultats facilement interprétables.
2. On peut cependant dire que les fruits et légumes protègent de façon convaincante contre les cancers des voies aéro-digestives supérieures et de l'estomac. On peut également dire, pour le cancer du poumon, qu'ils interfèrent avec le tabac pour diminuer en partie le très fort risque attaché au tabagisme. Les anti-oxydants des fruits et légumes expliqueraient en grande partie leur action, associés à d'autres micro-constituants, tels les composés phénoliques et les folates.
3. Les légumes (plus que les fruits, car ici ce sont surtout les fibres qui expliqueraient le mécanisme) auraient aussi un rôle dans les cancers qui sont associés à l'obésité en diminuant l'apport énergétique de l'alimentation. Ainsi, un régime riche en légumes sera généralement moins riche en lipides ou en calories "vides" : céréales raffinées pratiquement dépourvues de fibres et autres micro-constituants, où ne reste que l'amidon. En effet, ces autres micro-constituants, fibres, vitamines et phyto-œstrogènes ont chacun des potentialités anti-carcinogéniques.
4. Enfin, même si les modifications de risque des cancers liés à l'alimentation sont relativement faibles, étant donné que tout un chacun s'alimente, une prévention des cancers basée sur l'alimentation reste un objectif extrêmement important.

Pour approfondir

Histoire naturelle du cancer

L'initiation de la cancérogenèse correspond à une mutation d'un gène cellulaire induite par un carcinogène environnemental responsable d'une agression de type physique comme les radiations ionisantes, de type chimique, comme le tabac, ou d'origine endogène comme le stress oxydatif, lié à une inflammation chronique (cas de l'amiante). Il est fréquent que le carcinogène chimique soit un procarcinogène et nécessite l'activation des enzymes de phase I (cytochromes) pour devenir un carcinogène à part entière. Ainsi muté, l'ADN peut sortir du processus cancérigène grâce aux enzymes de réparation de l'ADN, aux défenses antioxydantes, quand le stress oxydatif est impliqué, aux enzymes de phase II (glutathion transférases) capables de détoxifier les carcinogènes.

Ces enzymes sont caractérisées par un polymorphisme génétique qui entraîne des différences de susceptibilité aux facteurs environnementaux, de telle sorte que les sujets présentant un allèle mutant entraînant une hyperactivité enzymatique des cytochromes, ou au contraire une délétion au niveau de enzymes de phase II, seront plus susceptibles aux facteurs environnementaux, et notamment aux risques mutagènes apportés par l'alimentation comme la production d'amines hétérocycliques à partir des protéines de la viande longuement chauffées à haute température ou la présence d'une contamination par un xénobiotique (DDT, PCBs). Certains micro-constituants des fruits et légumes (composés phénoliques, isothiocyanates, glucosinolates) interfèrent avec ces activités modifiant l'effet de la susceptibilité génétique et du facteur environnemental cancérigène.

L'étape de promotion comporte la mise en place de la signalisation cellulaire pour la synthèse des facteurs de croissance (le rôle d'espèces actives d'oxygène dans cette fonction suggère ici aussi un rôle pour le stress oxydatif), l'utilisation d'hormones se comportant comme des facteurs de croissance au travers de récepteurs spécifiques. Un événement génétique (perte des gènes répresseurs, par exemple) ou épigénétique (hypo ou hyperméthylation de l'ADN) sera nécessaire pour que cette prolifération, qui peut être contenue (tumeur bénigne, dysplasie), devienne incontrôlée et passe au stade de néoplasie.

Au stade de néoplasie, la croissance tumorale peut être négativement régulée par certains acides gras (acide α -linoléique notamment, 18:3 n-3), qui entraîne la mort cellulaire, très probablement par apoptose. On rapproche de cette observation le potentiel effet protecteur du poisson gras (bleu) qui serait dû à la proportion d'acides gras fortement poly-insaturés de la série n-3 contenue dans leur chair. Mais de fortes doses d'antioxydants vont s'opposer à cette mort programmée de cellules comportant des aberrations génétiques. On sait en effet que l'action du produit du gène bcl-2 qui inhibe l'apoptose peut être obtenue par l'utilisation d'antioxydants.

Lors de la progression tumorale vers les métastases, on trouvera encore l'effet de l'alimentation sur la synthèse des facteurs de croissance, mais aussi des effets particuliers, telle, par exemple, la protection par composés phénoliques contre l'angiogénèse.

Effet des antioxydants

On a rapproché très tôt l'effet protecteur des fruits et légumes de celui des antioxydants, caroténoïdes, vitamine C, vitamine E. Ceci est probablement vrai, notamment pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures, du poumon et de l'estomac. Il est intéressant de noter que la tomate, qui contient un grand nombre d'antioxydants (vitamines C et E, caroténoïdes, acides phénoliques) plus des folates dont on connaît l'interaction avec le risque cancérigène de l'alcool, a été trouvée régulièrement protectrice dans ces cancers liés au tabac (stress oxydatif) et à l'alcool. Par contre, elle ne semble pas avoir d'effet sur les autres cancers, alors que d'autres légumes, telles les carottes, qui contiennent des lignanes (phyto-œstrogènes), ont été montrées protectrices vis-à-vis du cancer du sein dans plusieurs études.

Le rôle de la vitamine C paraît probable dans la protection contre le cancer de l'estomac. Le rôle de la vitamine E est moins clairement démontré, il y aurait peut-être une protection contre le cancer de la prostate.

Le cas du β -carotène paraît plus complexe. On a régulièrement montré en effet que les personnes consommant moins de β -carotène ou en ayant des taux faibles dans le plasma présentaient un risque élevé de développement du cancer du poumon. On en a déduit que le β -carotène était hautement protecteur vis-à-vis de ce cancer et on a mis en place trois études d'intervention utilisant des suppléments de β -carotène à forte dose (20 à 30 mg/jour).

Dans deux études conduites, l'une en Finlande, l'autre aux USA, les sujets supplémentés ont présenté significativement plus de cancers que les sujets prenant le placebo, dans la troisième, le β -carotène n'a eu aucun effet. Comment expliquer ces résultats contradictoires entre l'épidémiologie et les études expérimentales humaines ?

Tout d'abord conclure que parce que le β -carotène plasmatique est bas chez les sujets qui vont développer un cancer indique qu'il est protecteur est probablement une déduction hâtive, car le β -carotène peut être seulement un marqueur d'exposition au carcinogène environnemental, soit qu'il soit consommé lors de l'agression oxydative, soit qu'il soit plus rapidement métabolisé en vitamine A. En effet, certains de ces carcinogènes chimiques activent les cytochromes entrant dans la synthèse de vitamine A à partir des caroténoïdes pro-vitamine A.

Le β -carotène peut aussi simplement être le marqueur de la consommation de fruits et légumes contenant d'autres micro-constituants qui sont, eux, les composés actifs et ne sont pas repérés, car ils ne sont pas répertoriés dans les tables de composition. Ces deux hypothèses peuvent expliquer l'absence d'effet, mais pas l'augmentation du risque. Pour cela, il faut invoquer l'histoire naturelle du cancer. En effet, dans l'étude finlandaise, les sujets recrutés étaient des gros fumeurs, dans l'étude américaine, soit des gros fumeurs, soit des sujets ayant été professionnellement exposés à l'amiante. Dans les deux cas, on peut penser que le processus de cancérogenèse était initié au niveau de certaines cellules bronchiques. Or, le mécanisme d'action des antioxydants suggère qu'ils jouent un rôle majeur au niveau de l'initiation. Donc, on peut penser que la "fenêtre" d'action du β -carotène était dépassée. Au contraire, au stade de promotion, et en présence du maintien des carcinogènes (les sujets ont continué à fumer) et à forte dose, il peut avoir un effet pro-oxydant, donc favorisant la synthèse des facteurs de croissance. Au stade de croissance tumorale, à forte dose, il pourrait favoriser cette croissance en la protégeant d'une régulation éventuelle apoptotique, comme cela a été montré pour la vitamine E. Le fait que l'on ne retrouve pas cet effet aggravant dans la troisième étude, qui ne comportait que 10 % de fumeurs parmi les participants, souligne bien l'importance de cet effet "fenêtre" dans la relation alimentation/cancer.

Synthèse et régulation de l'IGF-1

Le syndrome d'insulino-résistance s'accompagne d'une augmentation du taux de l'IGF-1 qui résulte d'une augmentation de la synthèse, mais aussi d'une altération de la régulation avec notamment diminution de sa protéine liante (IGFBP-3) résultant en une augmentation des taux d'IGF-I.

Dans le syndrome d'insulino-résistance, les effets de l'IGF-1 sont renforcés par les taux élevés d'insuline qui présente une certaine affinité pour le récepteur de l'IGF-I.

Par ailleurs, l'IGFBP-3 serait un médiateur de l'effet suppresseur de la p53, donc sa diminution dans ce syndrome favoriserait aussi la prolifération tumorale.

Il faut revenir sur le cancer du sein, car la relation à l'obésité abdominale concerne essentiellement le cancer en post-ménopause. En effet, l'obésité (plutôt du type gynoïde, en poire) diminue le risque de cancer du sein chez la femme jeune, par un mécanisme lié à l'altération du métabolisme hormonal, mais une grande taille augmente le risque. On peut retrouver là une possible association avec l'IGF-I au travers de sa relation à l'hormone de croissance (GH). On sait que l'apport protéique et

calorique stimule la GH endogène, qui à son tour induira une augmentation de synthèse de l'IGF-1. Mais de la même façon, l'apport exogène de GH induira des taux élevés de IGF-1 dans la circulation. Cet apport exogène peut être d'origine thérapeutique ou, comme le suggèrent des auteurs américains pour leur pays, de la contamination du lait de vache par de la GH bovine recombinante qui est injectée aux vaches pour augmenter la production de lait.

Pour en savoir plus

Alimentation et Cancers. Évaluation scientifique. Eds Decloitre, Collet-Ribbing, Riboli, Eds, Tec-Doc Lavoisier, Paris, 1996.

Alimentation Méditerranéenne et Santé, Actualités et perspectives. Ed. Agropolis. John Libbey, Paris, 2000.

Alcoolisme

Points à comprendre

La consommation excessive de boissons alcoolisées demeure une préoccupation majeure de santé publique qui justifie une prévention et une organisation des soins dont le médecin généraliste est le pivot. A partir d'une pratique de dépistage fondée sur l'interrogatoire, l'examen et la biologie, il est possible de reconnaître précocement les buveurs excessifs et les buveurs alcoolodépendants. Le but est de modifier le mode de consommation chez les premiers et d'initier un sevrage chez les seconds en veillant à contrôler les manifestations du sevrage. Différentes structures et moyens thérapeutiques permettent d'accompagner le malade alcoolique. Elles ont toutes pour but d'empêcher l'apparition de complications aiguës ou chroniques nombreuses et parfois irréversibles et de limiter les conséquences socio-professionnelles et familiales. La consommation excessive d'alcool a de surcroît des répercussions nutritionnelles et métaboliques complexes et parfois redoutables aux premiers rangs desquelles figurent l'hypoglycémie, la cétose. Elle favorise la dénutrition et les carences vitaminiques (généralités sur les boissons alcoolisées, voir *Pour approfondir, annexe 1*).

L'alcoolisme regroupe l'ensemble des situations où l'usage de l'alcool a des conséquences préjudiciables pour la santé, qu'il s'agisse d'abus aigu (ivresse) ou de consommation excessive chronique à l'origine de complications somatiques ou psychiques.

Est malade alcoolique tout sujet qui a des difficultés à maîtriser sa consommation ou qui présente des complications somatiques, psychiques ou sociales dues à l'alcool.

La dépendance à l'alcool est *"la sujétion à la prise de boissons alcoolisées dont la suppression engendre un malaise psychique et/ou des troubles physiques"*. En fait, le syndrome de dépendance est commun à toutes les substances psycho-actives et s'inscrit dans l'ensemble des conduites addictives.

A savoir absolument

Classification

On distingue :

- 1) les **consommateurs à problèmes** qui sont exposés aux risques de complication et de dépendance du fait de leur consommation ;
- 2) les **consommateurs dépendants** dont les complications, notamment sociales et familiales, sont plus précises et plus fréquentes.

Cette distinction entre usage nocif et dépendance, qui est parfois difficile, a des conséquences thérapeutiques : la dépendance impose l'abstinence absolue alors qu'une consommation contrôlée peut être négociée avec les consommateurs à problèmes.

Plusieurs autres classifications ont été proposées pour caractériser les types d'alcoolisation et d'alcoolisme. La mieux validée, celle de Babor, distingue :

- 1) le type A : début tardif (après 20 ans), évolution lente, moindre fréquence de psychopathologie associée, complications moins fréquentes, peu de facteurs de risque dans l'enfance, meilleur pronostic ;
- 2) le type B : début précoce, dépendance sévère, fréquence des toxicomanies associées, alcoolisme familial fréquent, pathologie psychiatrique associée, agressivité et impulsivité dans l'enfance.

La plus pragmatique distingue l'alcoolisme d'entraînement ou d'habitude (surtout chez les hommes), de l'alcoolisme de compensation ou névrotique. Dans ce groupe, l'alcool sert de tranquillisant ou de dopant, la consommation se fait par accès et l'ivresse est fréquente.

Dépistage

Le dépistage a pour objectif de repérer des consommateurs excessifs et dépendants le plus tôt possible afin d'empêcher l'installation des complications en modifiant les modalités de consommation par l'information et la mise en œuvre d'un traitement. Il se décompose en trois étapes complémentaires.

Interrogatoire

La consultation est un moment privilégié de dépistage. L'entretien vise à quantifier la consommation alcoolique dans le cadre d'un interrogatoire alimentaire. Divers symptômes mettent en alerte : modification du caractère avec

irritabilité et agressivité, troubles du sommeil, perte d'appétit plus ou moins élective, crampes nocturnes, épigastralgies, pituite, diarrhée motrice, fréquence des accidents, difficultés relationnelles. Divers questionnaires très simples permettent de confirmer ou d'infirmer un doute diagnostique (voir *Pour approfondir en annexe 2 le questionnaire CAGE/DETA*).

Examen physique

L'inspection est souvent probante : varicosités faciales, injection conjonctivale, trémulations des extrémités et de la langue, hypersudation, parotidomégalie. D'autres signes sont évocateurs : haleine caractéristique, tachycardie, hypertension systolique, hépatomégalie, polyneuropathie. Aucun de ces signes n'est vraiment spécifique, mais chacun constitue un signe d'alerte justifiant le recours aux questionnaires ou à des examens biologiques.

Biologie

Les principaux marqueurs sont l'augmentation du volume globulaire moyen (VGM) et de l'activité gamma glutamine-transpeptidase (GGT). Ils confirment l'alcoolisation chronique et contribuent au suivi du sevrage, mais ne peuvent prétendre au diagnostic d'alcoolodépendance. Un VGM supérieur à 95 μ 3 survient après deux mois. Sa spécificité est bonne (90 %), mais sa sensibilité est médiocre (50 %). Sa décroissance après arrêt de l'alcool est lente. Les GGT augmentent après une consommation régulière d'alcool pendant deux semaines. La sensibilité n'est que de 50 à 70 % et la spécificité de 60 %. L'arrêt de l'alcool entraîne une diminution rapide, de l'ordre de la moitié tous les 15 jours, qui peut servir au diagnostic.

Au total, 85 % des consommateurs excessifs chroniques sont marqués par l'un et/ou l'autre de ces deux marqueurs dont la perturbation a d'autant plus de valeur qu'il existe un contexte clinique ou socio-professionnel évocateur. D'autres paramètres biologiques sont modifiés, mais leur valeur prédictive est faible : acide urique, triglycérides, transaminases, IgA ou urée basse. En cas de litige et d'incertitude, il est possible de recourir à un nouveau marqueur, la transferrine désialylée (CDT, comme carbohydre déficient transferrine) dont la spécificité est de l'ordre de 90 %. Elle est particulièrement intéressante en cas de discordance entre les GGT, les données chimiques et l'interrogatoire.

A l'issue du dépistage, il convient de faire une analyse complète de la situation afin d'initier un projet thérapeutique en fonction du type d'alcoolisation, de l'existence ou non d'une dépendance et des répercussions psychiques, somatiques et sociales.

Complications

Complications aiguës

L'ivresse

L'ivresse, témoin de l'alcoolisation aiguë, témoigne de la toxicité de l'alcool pour le système nerveux. L'alcool détermine des modifications objectives pour une alcoolémie faible (augmentation du rythme alpha dès 0,15 g/l, euphorie, difficulté à apprécier les risques, rétrécissement du champ visuel, allongement du temps de réaction dès 0,5 g/l).

Les manifestations de l'ivresse surviennent pour des alcoolémies variables, supérieures à 1 g/l. Elles évoluent en trois phases successives :

- excitation psychomotrice,
- incoordination et troubles de l'équilibre d'origine centrale et labyrinthique,
- coma en cas de consommation massive.

Des manifestations plus rares peuvent être associées : hallucinations, crise comitiale, délire.

Le sevrage

Secondaire à l'arrêt brutal d'une alcoolisation chronique importante, le syndrome de sevrage comprend trois niveaux de manifestations :

- **forme mineure** disparaissant avec l'ingestion d'alcool et contribuant aux manifestations de la dépendance physique : trémulation, hypersudation, nausées, asthénie, épigastralgie, insomnie ;
- **délire alcoolique subaigu** où l'agitation, les cauchemars et les accès confuso-oniriques s'ajoutent aux signes précédents ;
- **delirium tremens** où le délire, la désorientation temporo-spatiale et l'agitation sont associées à des signes généraux qui font la gravité du tableau – fièvre, déshydratation, tachycardie. Le tableau est complété par de fréquentes crises convulsives et divers troubles neurologiques à type de dysarthrie, de tremblements et de troubles de la coordination et de l'équilibre. L'hospitalisation est nécessaire à ce stade : réhydratation parentérale, sédation par voie injectable pouvant faire appel à un neuroleptique et administration de vitamine B1 sont nécessaires.

Les complications métaboliques et nutritionnelles

Place de l'alcool dans l'alimentation

(Schéma du métabolisme de l'alcool : voir *Pour approfondir, annexe 3*)

Les boissons alcoolisées représentent 9 % chez l'homme et 3 % chez la femme de la ration énergétique moyenne. Ce pourcentage est plus important le week-end et chez les buveurs excessifs où il peut atteindre 50 %.

La **consommation excessive** d'alcool est une cause classique de dénutrition, mais nombre d'alcooliques sans complications organiques graves ont un état nutritionnel satisfaisant. En effet, l'alcool s'ajoute souvent à des apports énergétiques satisfaisants. L'alcoolisation massive est assortie de dénutrition. L'alcool se substitue alors pour une large part à l'alimentation et entraîne des troubles de l'absorption. De plus, les conditions socio-économiques ne sont pas favorables. La survenue de complications, comme la cirrhose ou la pancréatite chronique, est à haut risque nutritionnel.

Métabolisme glucidique

L'ingestion massive d'alcool provoque d'abord une hyperglycémie modérée et transitoire, puis une hypoglycémie par inhibition de la néoglucogénèse par excès de production de NADH. L'alcoolisation augmente la réponse insulinaire au glucose et aux hypoglycémisants oraux. Les sujets fragilisés par un jeûne, le froid ou les diabétiques sous hypoglycémisants sont particulièrement à risque d'hypoglycémie.

L'intoxication chronique favorise l'intolérance au glucose avec insulino-résistance.

Métabolisme lipidique

L'alcool induit une **inhibition de l'oxydation lipidique** due à une compétition entre alcool et acides gras.

L'excès de production d'acétate accroît la lipogénèse hépatique. Il existe une accumulation hépatique de triglycérides entraînant une stéanose par majoration de la synthèse hépatique des VLDL. L'alcool favorise la réestérification des AGL. Une hypertriglycéridémie est observée chez 20 à 30 % des alcooliques, en dépit d'une diminution de la libération des triglycérides par l'hépatocyte, du fait d'une diminution de l'épuration plasmatique des VLDL et de l'altération de l'activité de la lipoprotéine lipase, notamment en cas de prédisposition génétique.

Une **cétogénèse alcoolique** par accumulation d'acétate, conséquence de l'excès de production de NADH, peut survenir en cas d'alcoolisation chronique associée à une insuffisance d'apport en nutriments énergétiques chez les sujets fragiles (jeûne).

Alcool et micronutriments

L'alcoolisme est à l'origine de certaines carences vitaminiques : B1, PP, B6, folates. La prévalence de la déficience en vitamine B1 (thiamine) est de l'ordre de 30 à 60 % et s'accroît en cas de complication. Elle est la conséquence d'une carence d'apport, d'une diminution d'absorption, d'une modification du métabolisme de la thiamine avec déficit de phosphorylation hépatique et d'une augmentation des besoins puisqu'elle est le cofacteur de l'acétaldéhyde déshydrogénase. Elle contribue à la physiopathologie des complications neuropsychiatriques.

Le déficit en folates est également fréquent et explique partiellement la macrocytose. Il est dû à une carence d'apport (à l'exception de la bière), à une baisse de l'absorption et à une perturbation du métabolisme des folates. Les mêmes causes sont à l'origine d'une carence en vitamine B6.

La consommation excessive d'alcool modifie le statut des oligo-éléments. Elle favorise une surcharge en fer et diminue le pool du zinc et du sélénium.

Alcool et minéraux

La surcharge en fer est fréquente au cours de l'alcoolisme chronique. Elle est due à un apport excessif (le vin apporte des quantités en fer non négligeables qui peuvent s'accumuler dans le foie cirrhotique du fait d'une augmentation de l'absorption intestinale) et favorisée par une mauvaise utilisation du fer par la moelle osseuse.

Alcool et poids

L'alcool est la seule drogue ayant une valeur énergétique calorique (7,1 kcal/g), mais sa relation avec le poids est complexe. Une méta-analyse révèle que la relation alcool-poids est négative dans 15 % des cas et positive dans 50 % des cas chez l'homme, alors qu'elle est négative dans 47 % et positive dans 12 % des cas chez la femme. Ceci rappelle que les calories alcooliques ne se retrouvent pas intégralement *in vivo* et que la valeur calorique *in vivo* est sûrement inférieure à 7,1 kcal.

Complications chroniques

Leur nature, leur fréquence de survenue et leur gravité est très variable selon les patients pour une même alcoolisation. Le traitement spécifique se limite le plus souvent à l'abstinence.

Hépatiques

L'alcool possède une hépatotoxicité directe à l'origine de manifestations subaiguës (hépatite alcoolique aiguë) ou chronique (stéatose, cirrhose).

Stéatose

Cliniquement, elle s'exprime par une hépatomégalie lisse, indolore, hyperéchogène à l'échographie, accompagnée parfois d'une discrète élévation des transaminases. Evoquée en présence de signes d'imprégnation éthylique, elle est réversible avec le sevrage.

Cirrhose

Il s'agit d'une complication tardive, mais irréversible. Elle est la conséquence d'une fibrose diffuse et d'un remaniement du parenchyme hépatique avec des nodules de régénération anormaux expliquant l'hypertrophie. L'évolution de la fibrose conduit à une atrophie hépatique avec réduction considérable du parenchyme fonctionnel.

L'**hépatite alcoolique aiguë** peut survenir à n'importe quel stade de l'hépatopathie alcoolique au décours de périodes d'alcoolisation plus intense. Elle traduit l'hépatotoxicité de l'alcool qui entraîne des lésions hépatocytaires avec nécrose, réaction inflammatoire et fibrose centrolobulaire précoce. Dans la forme typique, plutôt rare, co-existent altération de l'état général, intolérance digestive, hépatomégalie douloureuse et fièvre. Dans les formes les plus graves, il existe une insuffisance hépatocellulaire avec décompensation ictéroascitique, hypertension portale pouvant se compliquer par une hémorragie et un coma hépatique. Les transaminases et la leucocytose sont élevées. La cholestase est habituelle. L'hépatopathie alcoolique latente associée à une cirrhose est la forme la plus fréquente. Elle est diagnostiquée à l'occasion d'une PBF.

Corticothérapie et abstinence permettent de contrôler la gravité de cette affection.

Gastriques

Nausées, épigastralgies et diarrhée motrice font partie des signes de l'intoxication alcoolique chronique et traduisent son impact sur le tube digestif. L'alcoolisme est de surcroît associé à un risque plus élevé de gastrite érosive avec infection à *Helicobacter pylori*. Il est, de plus, responsable d'une malabsorption par lésion de la muqueuse digestive.

Pancréatiques

L'alcoolisme est l'un des grands pourvoyeurs de pancréatite chronique calcifiante, ce qui se traduit par une aggravation de la dénutrition par maldigestion.

Neurologiques

L'alcool est la principale cause de neuropathie sensitive motrice périphérique chez l'adulte.

Polynévrite

Elle touche les membres inférieurs et débute par des dysesthésies, des crampes nocturnes, une sensation de pieds froids. Elle évolue vers une paralysie avec hypotonie et amyotrophie prédominant sur la loge antéro-externe de la jambe. Elle est due à l'effet toxique de l'alcool ou de ses métabolites et est favorisée par la fréquence de la carence

en vitamine B1. Elle est lentement réversible après sevrage. Il est d'usage d'administrer de fortes doses de vitamine B1.

Névrite optique rétro-bulbaire

Cette affection progressive bilatérale avec scotome central débute par une dyschromatopsie infra-clinique. Elle est principalement due aux méfaits conjugués de l'alcool et du tabac. Le double sevrage en est le seul traitement.

Epilepsie

Les crises convulsives peuvent survenir à l'occasion d'un épisode d'ivresse, d'une alcoolisation chronique prolongée ou d'un arrêt brutal de la consommation.

Psychiatriques

Encéphalopathies alcooliques carentielles

D'installation progressive, pouvant aboutir à la démence, parfois influencées par le sevrage et la vitaminothérapie B1, elles sont le témoin d'une alcoolisation chronique prolongée. On en distingue plusieurs types :

- l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke implique un déficit en vitamine B1 et en vitamine PP, un effet toxique direct de l'alcool ou de l'acétaldéhyde et une probable prédisposition génétique. Cliniquement, elle associe un syndrome confusionnel avec désorientation et troubles de la vigilance, une ataxie et assez souvent des atteintes motrices oculaires. Le sevrage et la vitaminothérapie B1 à doses élevées (1 g/j) empêchent l'évolution fatale ;
- le syndrome de Korsakoff. Amnésie antérograde, désorientation temporo-spatiale, fabulation et fausses reconnaissances en sont les signes cardinaux. Il peut faire suite à l'encéphalopathie de GW, mais peut être isolé. Sevrage et vitamine B1 permettent d'enrayer son évolution ;
- la démence alcoolique avec atrophie cortico-sous-corticale est la conséquence d'un syndrome carentiel et de la neurotoxicité de l'alcool. Elle associe des éléments du syndrome de Korsakoff à des signes frontaux.

Etats anxiodépressifs

En dehors de toute encéphalopathie, l'alcoolisme peut être associé à des troubles cognitifs et de l'humeur. Il existe des troubles de l'humeur avec irritabilité, anxiété, dépression. La situation est parfois complexe et il peut être difficile de distinguer la dépression ou l'anxiété primaire précédant l'alcoolisation de celle qui en est la conséquence. Le recours à un traitement antidépresseur ou anxiolytique bien argumenté a son utilité.

Cardio-vasculaires

- **Hypertension artérielle et troubles du rythme** : la prévalence de l'HTA est multipliée par 2 chez les consommateurs de plus de 6 verres d'alcool/jour par rapport aux abstinents. Les troubles du rythme graves avec risque de mort subite sont dus à l'alcoolisation aiguë.
- **Cardiomyopathie dilatée primitive** : elle peut être due à la consommation excessive d'alcool et partiellement réversible après arrêt de l'intoxication.

Fœtopathie

Le syndrome d'alcoolisme fœtal est dû à un effet toxique direct de l'alcool et de l'acétaldéhyde.

Une consommation régulière de 6 verres d'alcool ou plus entraîne ce syndrome une fois sur trois, mais il n'y a pas de seuil de risque établi. Son risque augmente avec des consommations de l'ordre de 25 g d'alcool par jour, et ce d'autant plus qu'elle est plus précoce et associée à une intoxication tabagique ou un caféinisme. La consommation d'alcool est à proscrire tout au long de la grossesse. L'embryofœtopathie comporte un retard de croissance intra-utérin, une dysmorphie crânio-faciale et diverses malformations cardiaques, squelettiques et cérébrales.

Divers

- Ostéoporose et fractures (surtout costales) sont favorisées par l'alcoolisme.
- Myopathie alcoolique : la forme aiguë est rare (œdème douloureux avec hyperkaliémie, myoglobulinurie et rhabdomyolyse). La forme chronique d'installation progressive avec élévation des CPK entraîne une faiblesse proximale des membres inférieurs.
- Hématomes extraduraux ou sous-duraux survenant même à l'occasion de chutes banales.

Prise en charge

Objectifs

La reconnaissance d'un problème d'alcool, la prise en charge la plus précoce possible, la prévention des complications aiguës et chroniques par la réduction de la consommation alcoolique ou l'obtention d'un sevrage en cas de dépendance sont les principaux objectifs. Ils sont à nuancer selon les situations.

Consommation excessive

Information, conseils brefs, systématiques et négociation d'objectifs fondés sur l'empathie, la responsabilisation sont du ressort du médecin généraliste afin de créer une motivation suffisante pour changer les habitudes. A un stade précoce, l'abstinence n'est pas la seule réponse à opposer à une consommation excessive.

Alcool-dépendance

La prise en charge du malade alcool-dépendant est plus difficile et s'inscrit dans le long terme. Le premier objectif est de faire reconnaître au patient que sa consommation peut expliquer des anomalies cliniques ou biologiques et menace sa qualité de vie et sa santé actuelles et futures, bref de lui faire admettre son alcoolisme. Il est alors possible d'établir un contrat thérapeutique dont la première étape est le sevrage.

Le sevrage thérapeutique s'intègre dans une stratégie globale de soins dont le but est de traiter les symptômes de dépendance physique et de prévenir les complications induites par l'arrêt brutal. C'est le moment de concrétiser la prise de conscience de l'alcoolisme par une expérience qui doit être positive et valorisante sur le plan personnel, familial et professionnel. Diverses structures contribuent à la réalisation de ces objectifs.

Situations particulières

- **Intoxication alcoolique aiguë** : l'ivresse banale justifie une mise à l'abri en attendant la diminution spontanée de l'alcoolémie. Selon l'état d'agitation, une benzodiazépine ou un neuroleptique sédatif pourront être adminis-

trés, sous réserve d'une surveillance des paramètres respiratoires et tensionnels. Une hospitalisation avec mise en place d'une voie d'abord et administration de vitamines B1 et B s'impose en cas de coma.

– **La prévention de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke** est nécessaire chez tout alcoolique chronique présentant un coma éthylique ou une affection grave intercurrente. Elle se fait par l'administration de fortes doses de vitamine B1 (1g/j) en évitant de perfuser du sérum glucosé seul qui accroît la consommation des réserves en vitamine B1.

– **La cétose** alcoolique, rare, relève d'un traitement par sérum glucosé, insuline à faible dose et vitamine B1.

Les structures

– **CCA (centre de cure ambulatoire en alcoologie)** : cette structure a un rôle d'accueil, de dépistage, de prévention et de traitement. D'accès gratuit, elle dispose d'une équipe médicale, paramédicale et sociale. Elle reçoit des patients adressés par le médecin généraliste ou du travail, les services hospitaliers et de la DDASS (en cas d'alcoolémie contrôlée supérieure à 0,5 g/l).

– **Hospitalisation** : elle s'impose en cas de syndrome de sevrage sévère ou d'affection associée. Elle correspond à la traditionnelle "cure de désintoxication" et n'a d'intérêt que si un suivi post-hospitalisation est assuré par le médecin traitant, le CCAA, un centre de poste-cure ou un mouvement d'anciens buveurs.

– **Centre de cure** : établissement spécialisé dans la prise en charge de la dépendance alcoolique réalisant le sevrage (1 semaine), suivi d'une préparation à la vie sans alcool (3 semaines).

– **Centre de post-cure** (long séjour) : il vise à consolider le sevrage par un suivi de 1 à 3 mois. L'admission se fait sur prescription médicale et sur la base du volontariat. Un accompagnement médico-psychologique et des activités de réhabilitation y sont proposés.

– **Associations d'anciens malades alcooliques** : elles facilitent les relations amicales sans risque de consommation d'alcool entre des personnes qui partagent une problématique commune. Elles s'apparentent à une thérapie de groupe et confortent l'abstinence. Les plus connues sont les "Alcooliques Anonymes", la Croix Bleue, Santé et Famille, Croix d'Or...

La conduite du sevrage

Le sevrage ambulatoire

Envisageable en cas de dépendance physique modérée, il permet le maintien du malade dans son environnement socio-professionnel et familial, face aux occasions habituelles d'alcoolisation. Il est soutenu par une mise en confiance, une relation médicale forte et informative et par la prescription d'anxiolytiques, qui est presque toujours nécessaire, associée à une vitaminothérapie B1 et B6. Le cap de la semaine franchi, il n'y a plus de manifestations d'un syndrome de sevrage et c'est l'accompagnement médico-psychologique personnalisé qui doit se mettre en place en s'aidant des structures de soins (CCAA, médecin généraliste, centre de post-cure et associations d'anciens buveurs).

Le sevrage institutionnel

Il est indiqué en cas de dépendance physique sévère, d'antécédents de *delirium tremens*, d'échec de tentatives

de sevrage ambulatoire, de troubles psychopathologiques marqués, en cas d'environnement néfaste ou de désocialisation. L'hospitalisation, d'environ une semaine pour contrôler les manifestations de sevrage, doit être relayée par un séjour prolongé en centre de cure ou de post-cure.

L'accompagnement post-sevrage

Il est indispensable pour que l'abstinence se poursuive sur la base d'un contrat. Le soutien psychothérapeutique ou l'accompagnement psychologique aide à reconstruire une vie en dehors de l'alcoolisation et de tout ce qui gravite autour. Le médecin peut s'aider d'autres intervenants dans le cadre d'un réseau de soins : médecins du travail, travailleurs sociaux, mouvements d'anciens buveurs, entourage familial. Les épisodes de réalcoolisation sont fréquents, mais s'espacent peu à peu. Ils ne signent pas l'échec total du sevrage. La gestion de ce risque justifie l'accompagnement au long cours. Chaque épisode doit permettre de rebondir et consolider la motivation de l'abstinence.

La place des médicaments

La phase de sevrage

Les anxiolytiques et tranquillisants sont utiles pour contrôler l'anxiété, l'agitation, les tremblements et les crises convulsives. Il faut veiller à ce qu'il n'y ait pas de transfert de dépendance vers les tranquillisants en fixant une durée de traitement en organisant d'autres moyens de prise en charge l'anxiété.

Les benzodiazépines, carbamates ou tetrabamate à doses progressivement décroissantes, sont les plus utilisées. Les benzodiazépines sont plus adaptées à la prévention ou à la gestion des convulsions (ex. : diazepam 10 mg toutes les 6 heures pendant un à trois jours, puis arrêt progressif en une semaine). Les neuroleptiques peuvent trouver une place à la phase initiale. La vitaminothérapie (B1 et B6 et acide folique chez la femme enceinte) a un support physiopathologique théorique qui reste à évaluer en pratique.

La phase d'accompagnement

L'anxiété ou la dépression préexistante à l'alcoolisation sont volontiers exacerbées après le sevrage et nécessitent une gestion psychothérapeutique ou par anxiolytiques et antidépresseurs. Le recours aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine paraît intéressant en cas de compulsions.

Il existe quelques traitements spécifiques visant à faciliter l'abstinence :

– **traitement aversif** : le disulfiram provoque un effet antabuse en cas de consommation simultanée d'alcool. L'efficacité dépend de l'observance. Le principe de cette méthode est cependant contestable ;

– **diminution de l'appétence pour l'alcool** : l'Acamprosate et la Naltrexone (antagoniste des opioïdes endogènes) diminuent significativement l'appétence pour l'alcool.

La complexité de la maladie alcoolique oblige à faire flèche de tout bois avec une prise en charge globale en prenant en compte le malade, son environnement, en associant, sous la coordination d'un médecin, l'ensemble des moyens psychologiques, relationnels et médicamenteux.

Pour approfondir

Consommation

La consommation d'alcool pur, par an et par habitant, estimée à 11 litres, place la France au 3^e rang européen. En fait, la consommation décroît rapidement depuis 1970 (25 litres), alors que la tendance est inverse dans la plupart des autres pays européens.

La consommation de vin est dominante (54 % contre 27 % pour la bière, et 19 % pour des alcools forts). Il existe d'importantes disparités régionales. La consommation de bière est plus importante dans le nord et l'est de la France. La consommation des vins de table est peu à peu délaissée au profit des vins dits de qualité supérieure (VDQS) ou d'appellation d'origine contrôlée (AOC).

Les modes de consommation sont variables. La consommation de type coutumière est dominante. Les hommes consomment en moyenne 1,9 et les femmes 0,7 verre d'une boisson alcoolisée par jour. Le pic de consommation se situe vers la cinquantaine et se fait sur un mode régulier avec d'importantes variations quantitatives. Les pratiques de consommation évoluent. Les adolescents sont de plus en plus des consommateurs à risque du fait d'une consommation de plus en plus précoce sur un mode discontinu par accès avec excès. 20 % des garçons et 5 % des filles de 18 ans ont présenté des ivresses multiples dans l'année. Drogue, alcool, tabac sont souvent associés. L'alcoolisation féminine augmente nettement et les femmes représentent aujourd'hui un quart des malades ayant des problèmes avec l'alcool.

Les frontières entre la consommation conviviale et coutumière sans danger pour la santé et la consommation à risque, inadaptée ou excessive sont difficiles à tracer. On admet qu'une consommation régulière de 1 à 3 verres d'une boisson alcoolisée est acceptable, voire même cardio-protecteur, le seuil de risque étant fixé à 30 g d'alcool par jour.

Morbi-mortalité

L'usage inadapté de l'alcool concerne plus de 4 millions de personnes en France, avec 1,5 million de patients alcoolo-dépendants et 2,5 millions qui sont à risque ou "menacés", bien qu'ils soient à même de contrôler leur consommation. En médecine générale, une enquête a établi la prévalence des problèmes liés à l'alcool à 16 % (25 % chez les hommes et 10 % chez les femmes). En milieu hospitalier, la prévalence est de 15 à 25 %, dont un quart sont hospitalisés directement pour la maladie alcoolique.

L'alcoolisation est une cause importante de surmortalité. L'alcool est directement responsable d'environ 35 000 décès par an (6 % des décès en France), soit la 3^e cause de mortalité après les maladies cardio-vasculaires et les cancers.

La mortalité par cirrhose et psychose alcoolique est en diminution constante, alors que la mortalité par les cancers des voies aéro-digestives supérieures dues à l'association alcool-tabac est stable. L'abus d'alcool joue un rôle majeur dans la mortalité par mort violente (25 % des accidents de la circulation, 10 % des accidents du travail, 25 % des suicides et plus de 50 % des homicides volontaires).

La mortalité liée à l'alcoolisme dépend du sexe (112/100 000 hommes et 22/100 000 femmes) du statut matrimonial (3 fois plus chez les divorcés) et du statut professionnel (près de 10 fois plus chez les ouvriers que chez les cadres). Il existe des disparités géographiques, avec un croissant de surmortalité allant de la Bretagne à l'Alsace en passant par le Nord-Pas-de-Calais.

Co-morbidité

La consommation excessive d'alcool peut s'inscrire dans un contexte addictif plus général avec tabagisme, consommation de drogues et de médicaments psychotropes. Ce comportement s'observe particulièrement parmi les adolescents.

L'accumulation d'acétaldéhyde sous l'effet de divers médicaments (céphalosporine, sulfamides hypoglycémisants, antifongiques et bien sur disulfiram) est à l'origine d'une réaction antabuse.

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures sont la 4^e cause de mortalité prématurée chez l'homme avant 65 ans. Ils sont clairement liés à la consommation conjointe de tabac et d'alcool avec, pour certains cancers ORL, un risque relatif de 120 par rapport aux abstinents "tabac-alcool".

L'alcool interagit avec divers médicaments avec des conséquences symptomatiques. Au niveau hépatique, l'ingestion massive peut entraîner une hypoglycémie chez les diabétiques traités par insuline ou sulfamides et une acidose lactique chez ceux qui sont sous biguanides. Par son interaction avec le cytochrome P450, il augmente l'action thérapeutique des AVK, des benzodiazépines et du phénobarbital en cas d'intoxication aiguë. Au contraire, l'intoxication chronique réduit l'activité thérapeutique du fait de l'induction enzymatique. Enfin, au niveau cérébral, l'alcool potentialise l'action des psychotropes sédatifs (anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques...).

ANNEXE 1

Généralités sur les boissons alcoolisées

Teneur en alcool

Le degré alcoolique (DA) d'une boisson correspond au volume en alcool (va) contenu dans le volume (v) $DA = \frac{va}{v} \times 100$.

Sachant que la densité de l'alcool est de 0,8, la quantité d'alcool pur contenu dans un litre de vin à 13° est :

$$va = \frac{DA \times V}{100} \times 0,8 = \frac{13 \times 1\,000 \text{ ml}}{100} \times 0,8 = 104 \text{ g}$$

Les verres traditionnels apportent approximativement la même quantité d'alcool pur (10 g) parce qu'ils sont adaptés à chaque boisson : 1 verre de vin rouge 12° (10 cl) = 1 verre de bière à 5° (25 cl) = 1 dose de whisky à 40° (2,5 cl) = 1 verre d'apéritif à 18° (7 cl).

Connaissance des boissons alcoolisées

Tableau I : Degré alcoolique des principales boissons

| | |
|----------------------------|-------------|
| Vin | 10 à 16° |
| Liqueur | 18 à 20° |
| Alcools "forts", digestifs | 40° et plus |
| Bière "ménage" | 3° |
| "luxe" | 5-6° |
| "forte" | 9° |
| "sans alcool" | < 1,2° |

Tableau II : Apport énergétique du vin et de la bière (par litre)

| Boisson | Ethanol (g) | Glucides (g) | Energie (kcal) |
|----------------------|-------------|----------------------|----------------|
| Vin rouge 10° | 80 | 0 | 560 |
| 12° | 96 | 0 | 672 |
| Vin blanc 12° | 96 | 7 ("sucre résiduel") | 700 |
| Bière sans alcool 5° | < 10 40 | 56 40 | 294 560 |

Le catabolisme de l'alcool ingéré en quantité modérée contribue à la couverture des besoins énergétiques en fournissant 7,1 kcal/g qui ne sont, toutefois, pas totalement utilisables *in vivo*. La voie principale est l'oxydation hépatique de l'alcool en acétal-

déhyde par l'alcool déshydrogénase. Elle a pour cofacteur le NAD⁺ et libère de l'énergie qui peut être stockée sous forme d'ATP. Ingérée en plus grande quantité, l'alcool entre dans la voie du système microsomal d'oxydation (MEOS), ce qui permet d'accélérer son oxydation, mais l'énergie ainsi produite ne peut être stockée et est perdue sous forme de chaleur. L'oxydation par la voie de la catalase est une solution accessoire.

L'acétaldéhyde produit par ces réactions est un composé toxique métabolisé en acétate par une acétaldéhyde déshydrogénase qui est introduit dans le métabolisme intermédiaire (cycle de Krebs). Le facteur limitant est la disponibilité de NAD⁺.

La vasodilatation périphérique induite par l'alcool augmente la thermolyse.

Cinétique

Elle dépend principalement du métabolisme, l'absorption gastrique (30 %) et intestinale (70 %) étant totale et l'élimination par les urines, la sudation ou la respiration étant faible. Le pic maximal d'alcoolémie (C_{max}) et le délai de survenue (T_{max}) dépendent de la teneur alcoolique, de la vitesse d'ingestion, de l'environnement alimentaire et de la vitesse de vidange gastrique. L'espace de dilution se superpose pratiquement avec le compartiment hydrique, la diffusion dépendant du flux sanguin. La décroissance de l'alcoolémie est d'environ 0,15 g/heure. Un homme de 70 kg peut éliminer plus de 100 g d'alcool par 24 heures.

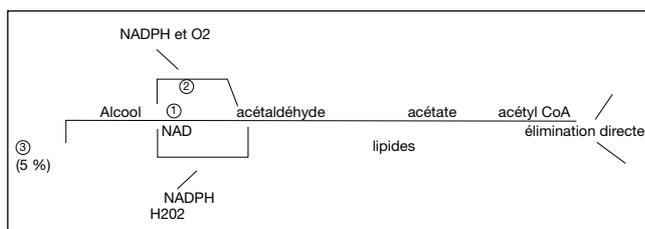
ANNEXE 2

Le questionnaire CAGE/DETA : 2 réponses positives ou plus sont en faveur d'une consommation excessive.

1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?
2. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?

ANNEXE 3

Métabolisme de l'alcool



1. Voie principale par l'alcool déshydrogénase ; l'oxydation est limitée par la disponibilité de NAD⁺
2. Voie du système microsomal d'oxydation (MEOS) mise en jeu pour une alcoolémie > 0,30 g/l
3. Voie accessoire de la catalase (voie des radicaux libres)

* *Composé volatil et toxique dont l'accumulation est responsable de l'effet antabuse.*

ANNEXE 4

La prévention et la dimension médico-légale

La grande fréquence des accidents sur la voie publique en rapport avec une imprégnation alcoolique a inspiré des dispositions réglementaires visant à réprimer la conduite de véhicules sous l'influence de l'alcool. Des contrôles préventifs en l'absence d'accident ou d'infraction ont été institués en 1978 dans un but de dissuasion. La loi du 29 août 1995 précise que "la conduite de tout véhicule, même en l'absence de tout signe d'ivresse manifeste" est un délit lorsque l'alcoolémie est supérieure ou égale à 0,50 g/l ou lorsque la concentration d'alcool pur dans l'air expiré atteint ou dépasse 0,25 g/l. Le contrôle est aussi obligatoire en cas de crime, délit, accident ayant entraîné un décès. Le refus du contrôle est passible d'une amende de 25 000 francs et d'emprisonnement (1 an). Il se fait suivant trois modalités :

– **alcootest** : il a pour but de dépister une imprégnation éthylique. Négatif, il dispense de la mesure quantitative de l'alcool dans l'air expiré ou le sang,

– **éthylotest** : mesure de l'alcool dans l'air expiré. Le dépassement du seuil légal de 0,25 g/l est à confirmer par la mesure de l'alcoolémie,

– **alcooolémie** : la prise de sang est effectuée par un médecin requis à cet effet, au maximum dans les 6 heures suivant une infraction ou un accident. Le sang est réparti en deux flacons étiquetés et scellés. Le premier est adressé pour dosage à un biologiste expert. Le deuxième est destiné à un éventuel contrôle par un autre biologiste expert, à la requête d'un magistrat.

Autres dispositions législatives s'inscrivant dans le cadre de la prévention

Comportement dangereux : la loi du 15 avril 1954 considère l'alcoolique comme un malade et prévoit une mise sous contrôle de l'autorité sanitaire (DDASS).

La loi du 27 juin 1990 régit les hospitalisations sans le consentement du malade. L'hospitalisation d'office est applicable aux personnes "dont les troubles mentaux compromettent l'ordre public ou la sûreté des personnes" moyennant un certificat médical rédigé par un psychiatre.

Répression de l'ivresse : l'ivresse sur la voie publique constitue une infraction. L'impétrant doit être présenté à un médecin pour examen. Lorsque celui-ci délivre un certificat de non-hospitalisation, la personne est maintenue en chambre de sûreté jusqu'à récupération d'un état normal.

Protection des mineurs : elle régit l'entrée des mineurs dans les débits de boissons, la nature des consommations, les zones protégées autour des établissements scolaires, l'interdiction de publicité dirigée vers les jeunes.

Publicité : la loi du 10 janvier 1991, dite loi Evin, fixe les conditions de la publicité des boissons alcoolisées.

Travail : le code du travail interdit l'introduction de boissons alcoolisées fortes sur le lieu du travail.

Mesures récentes : l'évolution de la politique de lutte contre les drogues addictives inclut des mesures concernant l'alcool. L'autre dimension de la prévention est uniquement médicale. Elle se fait lors de chaque circonstance d'examen médical : médecine de ville, établissement de certificat, médecine du travail, consultation à l'occasion d'une affection intercurrente ou d'un accident. Elle suppose de la part du médecin vigilance, tact et une bonne connaissance des moyens de dépistage.

Cas clinique n° 1

Lors de l'examen annuel en médecine du travail d'un opérateur de production de 46 ans, tabagique (30 paquets/années), il est noté : une perte de poids en 1 an de 4 kg (BMI = 27), des troubles du sommeil, quelques problèmes relationnels au sein de son équipe, une tremulation des extrémités, une tachycardie à 90/minute, une hypersudation et un éclat particulier du regard. Il n'y a pas de troubles de l'appétit ni aucun autre signe d'appel à l'examen. Il n'y a pas eu d'absentéisme anormal ni d'accident de travail récent. L'hypothèse d'une surconsommation alcoolique est évoquée lors de l'entretien, mais niée avec force et conviction. Il ne prend aucun traitement.

1. Quels signes sont évocateurs d'une consommation excessive d'alcool ? Quel diagnostic différentiel pourrait être évoqué ?
2. Quels moyens sont susceptibles de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse diagnostique ?
3. Le bilan met en évidence, entre autres, une triglycémie à 2,5 g/l, une uricémie à 85 mg/l et une discrète élévation des transaminases. Quelle est votre interprétation ?
4. La réalité de la consommation excessive d'alcool est finalement établie. Quelle stratégie thérapeutique proposez-vous ?

Cas clinique n° 2

Cet ancien toxicomane, âgé de 43 ans, chômeur de longue durée, marié et père de 3 enfants, consulte à la suite d'une chute dans les escaliers de son immeuble survenue la veille. Il se plaint par ailleurs de douleurs abdominales intenses évoluant par crises, mal soulagées par les antispasmodiques. Son haleine est évocatrice d'une consommation alcoolique excessive. Il existe des varicosités faciales, une tremulation des extrémités et une altération de l'état général. Le rebord hépatique ferme est palpé. Les réflexes des membres inférieurs sont abolis et il existe un élargissement du polygone de marche. Le poids est de 72 kg pour 181 cm, sans notion d'amaigrissement récent. L'interrogatoire établit une consommation alcoolique mixte – apéritif, vin et bière – occasionnelle, mais fréquente, une condamnation avec retrait du permis de conduire à la suite d'un accident de voiture sans blessés. Une première tentative de sevrage prise à l'initiative de l'intéressé avait échoué après 4 jours avec recrudescence de la tremulation et installation d'une agitation psychomotrice.

Le bilan sanguin : GGT 148 UI/l, VGM à 98 μ 3, glycémie à 8,2 mmol/l, albuminémie 32 g/l, TP 68 %.

1. Quelles sont les complications imputables à l'alcoolisme ?
2. Comment définir cet alcoolisme chronique ?
3. Quelle est la stratégie de sevrage ?
4. Une nouvelle tentative de sevrage réussie est suivie 3 semaines plus tard d'un épisode d'alcoolisation aiguë et massive avec crise comitiale. Le patient relate des épisodes d'angoisse et une aggravation de l'insomnie. Quelle attitude avoir à moyen terme ?

5. L'aggravation du diabète est à l'origine de la prescription d'un sulfamide hypoglycémiant. Le patient, toujours intempérant, présente deux épisodes d'hypoglycémie sévère en fin de nuit. Par quel mécanisme ?
6. Quelles sont les chances de voir se normaliser le bilan biologique ?
7. En l'absence de reprise de l'alcoolisation après 1 an, peut-on considérer que ce patient est guéri sur le plan de la maladie alcoolique ?

Corrigé du cas clinique n° 1

1. Cet opérateur présente plusieurs signes compatibles avec une alcoolisation excessive : amaigrissement avec appétit conservé soit par malabsorption, soit par substitution des nutriments glucidoprotidiques par l'alcool dont le rendement énergétique *in vivo* est médiocre.
 - Problèmes relationnels, irritabilité, troubles du sommeil et tremulation des extrémités s'inscrivent dans le cadre des complications neuropsychiques. Les accidents du travail, domestique ou sur la voie publique sont plus fréquents.
 - L'hypersudation fait partie, au même titre que la tachycardie, de la tremulation et d'une éventuelle diarrhée motrice des troubles du système neurovégétatif.
 - Tabagisme et alcoolisme sont volontiers associés, en ce sens qu'il est rare qu'un alcoolique ne soit pas fumeur.

Le diagnostic différentiel pouvant se poser est l'hyperthyroïdie, bien qu'elle soit peu probable chez un homme sans goitre...

2. Un questionnaire standardisé type CAGE/DETA peut consolider les soupçons cliniques et permettre d'élaborer une relation empathique et de confiance. Un questionnaire alimentaire portant sur les 24 heures précédentes ou sur un week-end contribue à situer le niveau de la consommation alcoolique. Le recours aux tests de dépistage s'impose : détermination du VGM et des GGT. Leur positivité confirme le diagnostic. Leur négativité, en dépit de la conviction clinique, incite à déterminer la CDT (transferrine desialylée).

3. L'alcoolisation excessive chronique peut être associée à une élévation des triglycérides par diminution de l'épuration plasmatique des VLDL et altération de l'activité de la lipoprotéine lipase et à une hyperuricémie parce que l'alcool est purinogène. L'augmentation des transaminases peut être la conséquence d'une lésion hépatique consécutive à une alcoolisation massive récente (hépatite alcoolique à minima) ou d'une stéatose hépatique par excès de synthèse et d'accumulation hépatocyttaire des VLDL.

4. Il ne semble pas exister de signes d'alcoolodépendance chez ce sujet bien intégré professionnellement et sans accidents ni arrêts de travail récents. Une information visant à bien faire prendre conscience de la consommation excessive devrait être suffisante pour obtenir une meilleure gestion des consommations alcooliques. Lorsqu'il n'y a pas d'alcoolodépendance établie ou de complications, le sevrage n'est pas toujours obligatoire. Outre le médecin généraliste, une structure comme le CCAA peut contribuer à l'accompagnement de ce patient qui ne relève pas de thérapies plus spécifiques.

Corrigé du cas clinique n° 2

1. Il est difficile d'affirmer que le chômage et la chute dans l'escalier sont la conséquence directe de l'alcoolisme. En revanche, le débord hépatique ferme, l'hypoalbuminémie et le TP diminué plaident en faveur d'une cirrhose hépatique avec atteinte hépatocellulaire débutante. Il existe également des signes de polynévrite et peut-être d'atteinte cérébelleuse et une possible pancréatite chronique.
2. Il s'agit d'ores et déjà d'un buveur dépendant avec complications somatiques. Il est possible que la prise d'alcool s'inscrive dans une logique addictive chez cet ancien toxicomane. Il s'agit d'un alcoolisme de type B *a priori* de moins bon pronostic.
3. Ici, le contexte d'ancienne toxicomanie, l'existence de complications somatiques, le contexte social et la notion d'échec d'une première tentative de sevrage incitent à réaliser un sevrage en milieu hospitalier ou de cure pendant 7 jours. Les critères de dépendance sont réunis. Un soutien médicamenteux avec des tranquillisants à visée anticonvulsive (anticomitiale) s'avèrera sans doute nécessaire.
4. L'échec du sevrage invite à le retenter suivant les mêmes modalités avec une hospitalisation en post-cure de désintoxication pendant 1 à 3 mois et soutien médico-psychologique immédiatement après la cure. Un traitement anxiolytique par benzodiazépine ou carbamate est indiqué. A l'issue de la post-cure, l'accompagnement ne doit pas se relâcher. L'abstinence au long cours, sinon définitive, est l'objectif primordial. L'administration de médicaments réduisant l'appétence pour l'alcool, tels que l'acamprosate ou le naltrexone, constitue un appoint intéressant à la phase d'accompagnement, mais ne dispense pas d'une approche psychothérapique dans ce contexte d'addiction. Le rapprochement avec une association d'anciens buveurs est à encourager. L'intérêt d'un traitement aversif est à discuter en cas d'échec de ces mesures.
5. L'excès de production de NADH consécutive à l'oxydation de l'alcool favorise la survenue d'une hypoglycémie par inhibition de la néoglucogénèse. De plus, l'effet insulinosécréteur des sulfamides hypoglycémifiants est favorisé par l'alcool.
6. L'augmentation des GGT et du VGM sont les témoins de l'alcoolisation chronique excessive. Le sevrage et l'abstinence entraînent une normalisation rapide des GGT et différée des VGM. L'élévation de la glycémie pourrait être un témoin de l'atteinte pancréatique. Elle n'est pas toujours réversible, mais est moins évolutive après une abstinence prolongée. L'hypoalbuminémie et la diminution du TP ont toutes les chances de se stabiliser, voire de se normaliser dans les mêmes conditions.
7. Une abstinence prolongée ne prémunit pas contre une nouvelle poussée d'alcoolisation. La vigilance et l'accompagnement sont à maintenir à intervalles de plus en plus espacés.

Sémiologie des troubles du comportement alimentaire de l'adulte

Points à comprendre

La fréquence des troubles du comportement alimentaire augmente dans les sociétés à haut niveau de vie.

Les causes de ces troubles du comportement alimentaire sont dominées par les comportements de restriction, le souci de minceur, la difficulté à faire face aux situations conflictuelles, les difficultés psychologiques.

Leur diagnostic est purement clinique et facile pour peu qu'on y pense.

Ces troubles induisent des altérations de l'état nutritionnel parfois sévères : dénutrition dans l'anorexie mentale ; hypokaliémie et carences dans la boulimie ; surpoids, obésité et leurs complications en cas de compulsions alimentaires.

Leur traitement implique une prise en charge, nutritionnelle et psychologique.

La recherche des troubles du comportement alimentaire, TCA, est un temps indispensable et systématique de l'évaluation clinique en nutrition. Les TCA peuvent être détectés dès l'examen initial, mais aussi apparaître au cours de la prise en charge, en particulier au cours de régimes exagérément restrictifs.

A savoir absolument

Introduire et justifier la séquence comportementale

Le comportement alimentaire assure, à travers un ensemble de conduites, une triple fonction :

– **énergétique et nutritionnelle** répondant à des besoins biologiques,

– **hédonique** (plaisir) : d'ordre affectif et émotionnel,

– **symbolique** : d'ordre psychologique, relationnel et culturel.

Le comportement alimentaire normal intègre ces différentes dimensions. Il participe ainsi à l'homéostasie interne et externe de l'individu, c'est-à-dire au maintien d'un état de bien-être physique, psychologique et social qui définit la santé.

L'analyse descriptive du comportement alimentaire porte sur les conduites et les finalités.

Analyse de la séquence comportementale alimentaire

L'homme doit résoudre un double problème :

– couvrir ses besoins essentiels effectuant un choix parmi une très grande variété d'aliments tout en évitant les substances toxiques ;

– s'alimenter de manière discontinue, alors que les dépenses sont permanentes.

Pour répondre à ces besoins, la prise alimentaire s'organise en une série d'événements périodiques décrits selon une "séquence comportementale".

Séquence comportementale

La prise alimentaire s'organise en une séquence périodique de structure habituellement bien définie, comportant schématiquement trois phases.

Phase pré-ingestive

C'est la phase qui précède le repas. Chez l'animal, elle est caractérisée par un état d'éveil et la recherche active de nourriture. Chez l'homme, elle est marquée par le stockage, le choix des aliments, la préparation du repas.

Phase ingestive

C'est la phase du repas ou phase prandiale. Elle se déroule en 3 temps : l'initiation du repas, la prise du repas, l'arrêt de la prise alimentaire.

Phase post-ingestive

Elle débute après le repas et dure jusqu'au repas suivant. En clinique, il n'est pas possible d'observer le comportement alimentaire. La seule source d'information est l'interrogatoire du sujet qui décrit son comportement, les signaux, les sensations qui lui sont associés.

Sensations de faim, d'appétit et satiété

Faim, appétit et satiété sont des sensations, des signaux normalement associés à la séquence comportementale.

On les fera décrire par l'interrogatoire pour préciser s'ils interviennent ou non dans l'initiation, la poursuite et l'interruption de la prise alimentaire.

La faim

C'est le besoin physiologique de manger sans spécificité (c'est-à-dire sans orientation vers un aliment précis). C'est un ensemble de sensations secondaires à la privation de nourriture. La faim détermine la recherche de nourriture et l'heure de la prise alimentaire. Elle est souvent décrite comme un "creux", une sensation de "vide gastrique", elle est parfois accompagnée d'anxiété, d'irritabilité.

L'appétit

C'est l'envie de manger un aliment ou un groupe d'aliments définis. En général, ces aliments sont appréciés, le sujet en a déjà fait l'apprentissage et en attend une sensation plaisante. L'appétit inclut une anticipation en général agréable. L'appétit détermine la sélection et la consommation d'aliments spécifiques.

Le rassasiement

C'est la sensation éprouvée lors de l'établissement dynamique de la satiété au cours du repas. Le rassasiement détermine la fin du repas et contrôle son volume.

La satiété

La satiété est souvent décrite comme une sensation de plénitude gastrique et de bien-être. C'est l'état d'inhibition de la prise alimentaire. Elle dure jusqu'à la réapparition de la faim qui va initier la prise alimentaire suivante (et une nouvelle séquence comportementale).

Analyse des désordres de la prise alimentaire : les symptômes

Il faut ici bien distinguer ce qui est un symptôme, autrement dit une caractéristique particulière des conduites alimentaires et les syndromes, regroupement symptomatique d'une entité nosologique répertoriée. Par exemple, l'anorexie est un symptôme qui se rencontre dans différentes circonstances pathologiques ou non, mais "l'anorexie mentale" est un syndrome.

Ce sont les symptômes qui sont décrits ici sans préjugé de leur caractère pathologique ou non. Par exemple, il peut être normal de présenter une hyperphagie après un épisode infectieux, mais l'hyperphagie peut être le symptôme d'un syndrome anorexie-boulimie. Si nous insistons sur cette distinction symptôme/syndrome, c'est qu'il existe une tendance à confondre symptôme et syndrome.

Pour simplifier, les symptômes sont classés selon qu'ils conduisent à une augmentation ou à une diminution de la prise alimentaire

Hyperphagies

Hyperphagie prandiale

L'hyperphagie prandiale correspond à une augmentation des apports caloriques au moment des repas. Elle peut être liée à :

- une augmentation de la faim ou de l'appétit,
- une sensibilité excessive au plaisir sensoriel associé aux aliments,
- un recul du rassasiement ou à l'absence de satiété,
- un dépassement de la satiété.

La tachyphagie, c'est-à-dire une rapidité particulière de la prise alimentaire, peut contribuer à l'hyperphagie de même que la tendance à consommer de larges portions. L'hyperphagie prandiale est souvent mal identifiée par les patients. Ceux-ci ont une conception de la "norme" alimentaire liée à leur apprentissage préalable (éducation alimentaire) et à leur propre représentation de ce qu'est une alimentation normale.

Hyperphagies extra-prandiales

Grignotage

Le grignotage est caractérisé par l'ingestion répétée, quasi automatique, de petites quantités de divers aliments non spécifiques sans ressentir de faim ou d'appétit, bien que les aliments consommés soient souvent jugés agréables. Il s'agit d'un comportement "passif" où la disponibilité des aliments, facilement accessibles, joue un rôle essentiel. Il s'associe fréquemment à une sensation d'ennui. Le grignotage est facilement admis par les patients, car il ne s'accompagne pas spécifiquement d'un sentiment de culpabilité. Sa quantification est souvent difficile du fait de son caractère passif, répété et automatique.

Compulsions alimentaires

Les compulsions alimentaires décrivent une consommation impulsive, brutale d'un aliment (ou une catégorie d'aliments) donné, souvent apprécié, en dehors des repas, typiquement en réponse à une envie plutôt qu'à la faim. Les épisodes s'accompagnent initialement d'un soulagement, voire d'un plaisir, puis d'un sentiment désagréable de culpabilité. La notion de compulsion est indépendante du volume de la prise alimentaire. Ces épisodes surviennent fréquemment en fin de journée en rapport avec l'angoisse vespérale, avec la perte du contrôle social lors du retour à domicile. Les compulsions sont fréquentes chez les patients sous régime. Les auteurs anglo-saxons, dans un registre proche, décrivent le "craving" ("urgence à manger") qui correspond à une envie impérieuse et intense de manger.

Accès boulimique

La crise ou accès boulimiques sont des prises alimentaires massives survenant en dehors des repas en l'absence de sensation de faim. Au cours de l'accès, le sujet ingère de grandes quantités de nourriture au-delà de toute satiété. La notion de perte de contrôle est essentielle. La qualité gustative des aliments est généralement indifférente. C'est en général la contenance gastrique qui constitue le facteur limitant le volume de la prise. Le sujet s'arrête à cause de l'apparition de douleurs gastriques ou par vomissements spontanés. Pendant les crises, le sujet est seul et le comportement boulimique est en général caché à l'entourage. Il est généralement conscient du caractère anormal de son comportement et ressent angoisse et honte.

Hypophagie

Anorexie

L'anorexie se définit par l'absence de faim ou de satiété à l'heure habituelle des repas. C'est le maintien d'un état d'inhibition de la prise alimentaire. Il faut distinguer l'anorexie du refus de manger chez des sujets qui perçoivent les signaux de faim. L'hypophagie peut être due à l'investissement particulier de la sensation de faim.

Comportements restrictifs

La restriction dite "cognitive" se définit comme "la tendance à limiter volontairement son alimentation dans le but de perdre du poids ou de ne pas en prendre". C'est une contrainte exercée de manière prolongée sur le comportement alimentaire. C'est un choix délibéré. Les modalités en sont variables : sauter un repas, jeûner, repas basses calories, etc.

Les autres symptômes

Bien d'autres symptômes peuvent être rencontrés : intérêts pour l'alimentation, vol, stockage, camouflage d'aliments, mâchonnement interminable, régurgitation (merycisme), conduites d'évitement des repas, etc.

Etude synthétique des troubles du comportement alimentaire

Tels sont les principaux symptômes. La question est de savoir s'ils sont banals ou pathologiques, s'ils s'inscrivent dans une pathologie du comportement alimentaire.

Du normal au pathologique

Un comportement alimentaire est considéré comme normal s'il satisfait sa triple fonction biologique, affective et relationnelle et contribue au maintien d'un bon état de santé.

Le comportement alimentaire peut être modifié dans de nombreuses circonstances. Il peut s'agir d'un mécanisme adaptatif. Tel est le cas de l'hyperphagie du diabète décompensé ou de l'hyperthyroïdie. On ne peut pas parler ici de pathologie *primitive* du comportement alimentaire. Ailleurs, le désordre alimentaire peut être le symptôme d'une maladie générale : par exemple l'anorexie du patient cancéreux.

Pour que l'on considère une caractéristique du comportement alimentaire comme une "pathologie du comportement alimentaire", les conditions suivantes doivent être requises :

- la conduite alimentaire diffère de façon importante sur le plan qualitatif ou quantitatif de la conduite habituelle des individus vivant dans le même environnement nutritionnel, social et culturel,
 - la conduite alimentaire entraîne des conséquences néfastes sur la santé physique (obésité, dénutrition, carences) ou psychologique (sentiment d'anormalité, exclusion sociale, obsession, dépression...),
 - la conduite alimentaire témoigne d'une difficulté existentielle, d'une souffrance psychologique ou d'une lésion du système biologique qui contrôle la prise alimentaire.
- Le désordre du comportement alimentaire représente généralement une réponse répétitive, univoque, systématique à une situation de mal-être. Exceptionnellement, ces troubles peuvent être liés à des désordres organiques (tumeur de l'hypothalamus : y penser en cas de céphalées, troubles visuels, de manifestations endocriniennes).

C'est dire l'importance de l'examen clinique qui doit inclure :

- une anamnèse pondérale et nutritionnelle,
- une évaluation de l'état nutritionnel et somatique,
- la recherche des conséquences pathologiques connues des troubles alimentaires (*tableau IV*),
- une évaluation psychologique,
- une évaluation de la situation sociale et économique,
- la recherche d'autres désordres comportementaux.

Les déterminants des troubles du comportement alimentaire sont multiples et souvent intriqués ; biologiques, psychologiques et sociaux. Les déterminants psychologiques peuvent être liés à une situation de mal-être, de méses-time de soi, de dépression, de restriction chronique. Le trouble du comportement alimentaire est un "passage à l'acte" qui apporte un soulagement transitoire. La dépression et l'impulsivité liée à la restriction sont des déterminants fréquents. Sur le plan biologique, il faut insister sur le rôle déclenchant ou facilitateur des régimes, de la restriction calorique. Celle-ci favorise l'impulsivité alimentaire, l'obsession alimentaire. Enfin, les déterminants socio-culturels sont liés à la pression sur l'idéal minceur. Il s'agit d'aider le patient à identifier les origines de ses difficultés psychologiques et de mettre à jour l'influence des régimes trop restrictifs. Faire décrire au patient les circonstances au cours desquelles le symptôme se manifeste est donc essentiel. Le carnet alimentaire aide dans cette démarche.

Pour approfondir

Les principaux syndromes

Anorexie mentale

C'est le syndrome le plus anciennement répertorié et décrit (*cf. infra*).

Signes cliniques

Les principaux signes (*tableau I*) sont en dehors de la conduite anorexique :

- peur intense de grossir qui ne diminue pas avec la perte de poids,
- trouble de l'image du corps, c'est-à-dire d'une impression décrite par le sujet d'être gros même quand il est émacié. La notion de déni est essentielle : la patiente "ne se voit pas" dénutrie ; elle affirme au contraire qu'elle doit perdre du poids, parce qu'elle est trop grosse,
- perte de poids d'au moins 25 % du poids initial, ou, si le sujet est âgé de moins de 18 ans, une perte de poids qui, additionnée à la prise de poids prévue par projection à partir des normes de croissance, équivaut à 25 % du poids,
- refus de maintenir le poids au-dessus d'un poids normal minimum,
- absence de toute affection somatique pouvant rendre compte de cette perte de poids.

Tableau I

Critères diagnostiques de l'anorexie mentale

- A. Refus de maintenir le poids corporel au niveau ou au-dessus d'un poids minimum normal pour l'âge et pour la taille.
 - B. Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, alors que le poids est inférieur à la normale.
 - C. Altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps, influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou déni de la gravité de la maigreur actuelle.
 - D. Chez les femmes post-pubères, aménorrhée (absence d'au moins trois cycles menstruels consécutifs ou règles ne survenant qu'après traitement hormonal).
- Spécifier le type :
- type restrictif : pendant l'épisode actuel d'anorexie mentale, le sujet n'a pas présenté de crises de boulimie ni recouru aux vomissements provoqués ou à la prise de purgatifs (*restricting type*),
 - type avec crises de boulimie, vomissements ou prise de purgatifs (*binge eating/purging type*).

Le diagnostic est facile en pratique clinique à un stade déjà avancé de la maladie. Il est quasi impossible de faire accepter initialement aux malades un objectif pondéral, même normal bas. La malade exprime un mal-être, est angoissée et plus ou moins déprimée. Aucun examen complémentaire n'est requis pour le diagnostic : si la malade refuse d'atteindre un poids même minimal ou de prendre 10 kg, le diagnostic est certain : il n'y a pas lieu de doser les hormones thyroïdiennes, ni de demander des explorations digestives complètes. En revanche, si la malade ne s'oppose pas à un projet de poids normal, le diagnostic est incertain : il faut s'assurer qu'il n'existe pas une autre affection, inflammatoire (VS, CRP), digestive (Crohn, maladie cœliaque) ou endocrinienne (hyperthyroïdie, insuffisance corticotrope). Surtout, il faut chercher des éléments qui conditionnent le pronostic :

1. vomissements et/ou crises de boulimie,
2. dénutrition et malnutrition,
3. gravité de la situation psychiatrique.

Attention : les marqueurs nutritionnels "usuels" sont en défaut : albuminémie, pré-albuminémie (transthyrétine), transferrinémie, hémoglobulinémie, fer sérique, calcémie, phosphorémie, ont longtemps une concentration plasmatique normale. Leur baisse est soit un signe de gravité certain, soit le signe d'une complication infectieuse de la dénutrition ou d'une affection associée.

Complications

Les complications et le pronostic sont avant tout le fait de la **dénutrition et des vomissements** (tableau II).

– **Dénutrition** : amyotrophie et déficit fonctionnel musculaire (muscles striés et notamment cardiaque ; muscles lisses digestifs : reflux gastro-œsophagien, ralentissement de la vidange gastrique, constipation).

– **Vomissements** : hypokaliémie et troubles du rythme cardiaque.

C'est pourquoi il faut différencier :

– **anorexie mentale restrictive** : la malade maigrit par le seul fait des restrictions alimentaires et de l'hyperactivité physique : le risque à court et à long terme est à la dénutrition et aux multiples carences en nutriments ;

– **anorexie boulimie** : la malade s'aide, pour maigrir, de vomissements et/ou de prise de laxatifs (ou diurétiques). Outre les risques ci-dessus, il faut craindre les troubles du rythme cardiaque liés à la dénutrition et aggravés par l'hypokaliémie (et autres déficits en minéraux).

Deux autres complications obèrent le pronostic :

– **Ostéopénie et ostéoporose** : l'ostéopénie touche près de 50 % des malades 5 ans après le diagnostic ; l'ostéoporose affecte près d'un tiers des malades après 10 ans d'évolution. Elle est fonction de la durée de la maladie, de la longueur de l'aménorrhée, de la réduction des apports énergétiques. Elle ne paraît pas pouvoir être prévenue par des apports de calcium et de vitamine D suffisants. Le déficit en hormones sexuelles et l'hypercorticisme relatif y participent sans doute, mais d'autres facteurs sont impliqués.

– **Hypofertilité**

Les autres complications sont :

- syndrome de Raynaud,
- potomanie : jusqu'à 8-10 l/j qui peut induire hyponatrémie et troubles de la conscience,
- rétention hydro-sodée,
- hypercorticisme modéré,
- profil hormonal de type "pré-pubertaire".

Pronostic

Le pronostic est lié à la dénutrition et à la survenue de boulimie. Dans la forme restrictive, 5 % des malades meurent de dénutrition après 10 ans d'évolution. Tout doit donc être tenté pour éviter une dénutrition majeure. Dans la forme "boulimique", 10 % des malades après 10 ans d'évolution dénutrition aggravée d'hypokaliémie. Au cours de la phase de sortie de la dénutrition, quand la malade aura accepté de reprendre du poids, des crises de boulimie peuvent apparaître ou réapparaître.

Tableau II
Manifestations somatiques de l'anorexie mentale et du syndrome boulimie

| ANOREXIE | BOULIMIE |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Dénutrition infection • Ostéoporose • Anomalie de la régulation thermique • Hypercholestérolémie | <ul style="list-style-type: none"> • Irrégularité menstruelle • Troubles ioniques • Intoxication à l'Ipéca |
| <ul style="list-style-type: none"> • Troubles ioniques • Bradycardie • Hypotension • Arythmie • Retard à l'évacuation gastrique • Constipation • Lithiases rénales • Œdèmes | <ul style="list-style-type: none"> • Dilatation, rupture de l'estomac • Hypertrophie parotidienne • Œsophagite • Ulcération • Fausses-routes • Pneumopathie de déglutition |

Physiopathologie

On retiendra :

• **le contexte psychologique** : dépression, manque de confiance, mésestime de soi, trouble de l'image de soi, difficultés relationnelles familiales. La malade se sent rassurée et affermie par la perte de poids. Le jeûne stimule les "hormones de stress" et une hypervigilance. A l'inverse, le repas entraîne faiblesse, somnolence qui accroissent l'angoisse. La dénutrition qui s'installe ralentit la vidange gastrique et le transit digestif, augmentant l'inconfort post-prandial. Elle diminue aussi le goût et les sensations hédoniques autour du repas et favorise le repli sur soi. Le déni de la réalité corporelle est un autre élément clé ;

• **la composition corporelle** : la perte de poids est autant de la masse maigre que de la masse grasse. Avec l'amaigrissement, l'ostéoporose se développe. En dessous d'un IMC de 15 kg/(m)², la rétention hydrosodée s'installe et marquera l'étape de renutrition : les œdèmes sont sources d'erreurs d'interprétation du poids pris : la prise de 2 kg d'eau en 3 jours sous régime normosodé normocalorique peut angoisser la malade et rassurer le médecin à tort !

• **l'adaptation énergétique** : la dépense énergétique (DE) de repos diminue avec la diminution de la masse maigre et la réduction des apports énergétiques ; la DE post-prandiale diminue avec la réduction des apports. L'activité physique peut être importante.

Boulimie nerveuse

Signes cliniques

Ce syndrome concerne généralement des sujets jeunes (des femmes, dans l'immense majorité des cas) présentant des crises boulimiques et maintenant un poids normal. Les critères diagnostiques du DSM-IV (manuel de diagnostic psychiatrique nord-américain) sont présentés dans le *tableau III*. Les points clés du diagnostic sont : la fréquence et la répétition des crises, l'association à des stratégies de contrôle du poids et la notion de perte de contrôle, l'angoisse et la culpabilité. La fréquence, les moments de survenue dans la journée, l'intervalle entre les crises varient d'un sujet à l'autre. La patiente boulimique est consciente du caractère anormal de son comportement alimentaire, mais ceci ne suffit pas à l'empêcher. Le maintien d'un poids normal s'explique par des comportements visant à annuler les effets de la prise alimentaire sur le poids, les plus courants étant les vomissements spontanés ou provoqués. Cette maladie est fréquemment associée aux troubles de la personnalité et nécessite toujours une prise en charge psychiatrique spécifique.

Le diagnostic peut être difficile, car les malades n'en parlent pas facilement. Il faut donc savoir mettre la malade en confiance et ne pas avoir l'air de la juger. Il faut chercher les facteurs de risque et les signes indirects : un regard très négatif sur l'alimentation, des propos comme "je ne mange rien" sont évocateurs.

Tableau III

Critères diagnostiques de la boulimie nerveuse

A. Survenue récurrente de crises de boulimie. Une crise de boulimie répond aux deux caractéristiques suivantes :

– absorption, en une période de temps limitée, d'une quantité de nourriture largement supérieure à ce que la plupart des gens absorberaient en une période de temps similaire et dans les mêmes circonstances ;

– sentiment d'une perte de contrôle sur le comportement alimentaire pendant la crise (par exemple, sentiment de ne pas pouvoir s'arrêter de manger ou de ne pas pouvoir contrôler la nature ou la quantité des aliments consommés).

B. Comportements compensatoires inappropriés et récurrents visant à prévenir la prise de poids tels que vomissements provoqués, emplois abusifs de laxatifs, diurétiques, lavements ou autres médicaments, jeûne, exercice physique excessif.

C. Les crises de boulimie et les comportements compensatoires inappropriés surviennent tous deux, en moyenne, au moins deux fois par semaine pendant 3 mois.

D. L'estime de soi est influencée de manière excessive par le poids et la forme corporelle.

E. Le trouble ne survient pas exclusivement pendant des épisodes d'anorexie mentale.

Spécifier le type :

- type avec vomissements ou prise de purgatifs (*purging type*),
- type sans vomissement ni prise de purgatifs (*non purging type*).

Complications

Les risques somatiques sont liés aux vomissements et à leurs conséquences digestives et hydroélectrolytiques (*tableau II*).

Physiopathologie

Les troubles du comportement alimentaire sont l'expression d'un mal-être, dont ils représentent en quelque sorte la "réponse" : ils aident les malades à se sentir moins mal, même si l'effet est transitoire. En ce sens, ils agissent comme une conduite de dépendance. Quel que soit le trouble du comportement alimentaire, certains éléments sont souvent retrouvés : manque de confiance, perfectionnisme, maîtrise excessive, peur de "lâcher prise", problèmes d'identification, difficulté d'expression verbale et émotionnelle, pensée dichotomique, tendance au déni, attachement excessif à l'un des parents, peur de ne pas y arriver (à guérir, à vivre...).

C'est pourquoi le traitement de ces troubles conduit très fréquemment à des altérations de l'humeur : irritabilité, instabilité, troubles du sommeil, états dépressifs. En cas de boulimie (y compris dans la forme boulimique de l'anorexie mentale), ceci peut conduire à des tentatives de suicide : c'est le risque majeur.

Anorexie-boulimie

Des crises de boulimie peuvent être associées d'emblée ou secondairement au cours de son évolution à l'anorexie mentale. Elles en modifient le tableau clinique et le pronostic (*cf. infra*).

Binge eating disorder

La différence centrale avec la boulimie est l'absence de comportements compensatoires (vomissements, laxatifs, effort physique intense, etc.). De ce fait, c'est un trouble caractéristique du sujet en surpoids ou obèse. Son diagnostic repose sur des critères précis qu'il faut chercher à plusieurs reprises. La grille des diagnostics du DSMIV permet de guider le diagnostic (*tableau IV*). Cependant, il ne faut pas s'attacher de manière trop formelle aux critères proposés. Les éléments sémiologiques les plus importants sont :

- une prise alimentaire importante associée à une sensation de remplissage, c'est la notion de frénésie alimentaire (*binge eating*),
- la perte de contrôle de l'acte alimentaire que le malade traduit par "je ne peux pas m'en empêcher..., c'est plus fort que moi..."

Tableau IV

Binge eating disorder

A. Survenue récurrente de crises de boulimie. Une crise de boulimie répond aux deux caractéristiques suivantes :

– absorption, en une période de temps limitée, d'une quantité de nourriture largement supérieure à ce que la plupart des gens absorberaient en une période de temps similaire et dans les mêmes circonstances ;

– sentiment d'une perte de contrôle sur le comportement alimentaire pendant la crise (par exemple, sentiment de ne pas pouvoir s'arrêter de manger ou de ne pas pouvoir contrôler la nature ou la quantité des aliments consommés).

B. Les crises de boulimie sont associées à trois des caractéristiques suivantes (ou plus) :

- manger beaucoup plus rapidement que la normale ;
- manger jusqu'à éprouver une sensation pénible de distension abdominale ;
- manger de grandes quantités de nourriture en l'absence d'une sensation physique de faim ;
- manger seul parce que l'on est gêné de la quantité de nourriture que l'on absorbe ;
- se sentir dégoûté de soi-même, déprimé ou très coupable après avoir trop mangé.

C. Le comportement boulimique est source d'une souffrance marquée.

D. Le comportement boulimique survient, en moyenne, au moins deux jours par semaine pendant 6 mois.

E. Le comportement boulimique n'est pas associé au recours régulier à des compensatoires inappropriés (vomissements provoqués, emplois abusifs de laxatifs, diurétiques, jeûne, exercice physique) et ne survient pas exclusivement au cours d'une anorexie mentale ou d'une boulimie.

Crises alimentaires nocturnes (night eating syndrome)

Ils sont une forme particulière d'hyperphagie. Les sujets se réveillent pour manger sur un mode compulsif ou boulimique. Il faut différencier ces prises alimentaires de celles de sujets insomniaques qui mangent parce qu'ils n'arrivent pas à dormir.

Bases de la prise en charge

La prise en charge doit être nutritionnelle et psychothérapeutique.

Quatre principes de base :

- définir un objectif pondéral cohérent et réaliste,
- prendre en charge la restriction alimentaire,
- traiter les complications somatiques,
- conduire à une prise en charge psychologique.

L'approche nutritionnelle est essentielle avec pour objectif :

- de corriger la malnutrition en fixant des objectifs pondéraux réalistes,
- de réduire la restriction alimentaire.

Dans l'anorexie mentale, il faut toujours avoir recours en premier lieu à un soutien nutritionnel par voie orale, sauf cas de dénutrition majeurs. Il faut alors avoir recours à la nutrition entérale discontinuée d'appoint incontournable quand la survie est en jeu.

Dans la boulimie, une approche comportementale (thérapie cognitive et comportementale) peut être indiquée :

- information sur les besoins énergétiques et sur les aliments,
- valorisation des matières grasses à un juste niveau,
- travail sur le comportement à table,
- mise en relation entre humeur et prise alimentaire (ou refus de prise alimentaire).

La psychothérapie de soutien a pour but d'aider les malades à lutter contre leurs angoisses et leur état dépressif face à la prise de poids (anorexie mentale) ou à la ré-introduction des repas (boulimie). Elle évoluera vers une psychothérapie plus explicative, qui travaillera sur les éléments vus ci-dessus. Les thérapies familiales ont une place importante.

Conclusion

Les troubles du comportement alimentaire sont fréquents et polymorphes. Ils doivent être systématiquement recherchés par un interrogatoire à la fois précis et non culpabilisant. Les TCA sont souvent "cachés", plus souvent mal identifiés que vraiment "déniés" par les malades. Le rôle du médecin est avant tout de les détecter et éventuellement d'orienter le patient vers des consultations spécialisées, de nutrition clinique ou de psychiatrie. L'intérêt porté à ces problèmes est récent et leur description sémiologique ainsi que leurs conséquences psychologiques sont encore un sujet de recherche clinique.

Pour en savoir plus

American Psychiatric Association. - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. DSM III (1980) IIR (1987) IV (1995) Paris, Masson 1983, 1989, 1996.

Le Barzic M., Basdevant A., Guy-Grand B. - Analyse clinique du comportement alimentaire. Traité de nutrition clinique. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 2000.

Flament M., Jeammet P. - La Boulimie. Réalités et perspectives, Paris, Masson, 2000.

Jeammet P., Corcos M. - Désordres nutritionnels et pathologie psychiatrique. Traité de Nutrition clinique. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 2000.

Le Barzic M., Pouillon M. - La meilleure façon de manger. Ed Odile Jacob, Paris, 1998.

Ledoux S., Choquet M. - Les 11-20 ans et leur santé. Les troubles du comportement alimentaire. La Documentation française - INSERM 1991.

Rigaud D. - L'anorexie mentale : un modèle de dénutrition par carence d'apport. Ann Méd Interne (Paris) 2000; 151 (n° 7), 549-55.

Rigaud D. - L'assistance nutritive dans l'anorexie mentale. In "Traité de Nutrition artificielle de l'adulte". Ed Leverve X, Cosnes J, Erry Ph, Hasselman M. Ed Mariette GUENA 1998; 891-900.

Obésité de l'enfant et de l'adulte

Points à comprendre

- L'obésité est la plus fréquente des maladies de la nutrition. Sa prévalence augmente régulièrement et rapidement partout dans le monde (pandémie), surtout chez l'enfant.
- C'est une maladie chronique évolutive sans tendance spontanée à la guérison et elle regroupe une grande variété de situations (hétérogénéité phénotypique) que l'analyse clinique doit reconnaître.
- Elle relève de l'association de nombreux déterminants, comportementaux, psychologiques, sociaux et de facteurs de prédisposition biologiques en partie génétiques (physiopathologie multifactorielle complexe).
- Elle provoque ou aggrave un grand nombre de pathologies associées (comorbidités) et entraîne une surmortalité précoce élevée. Son coût économique et social représente une part non négligeable des dépenses de santé.
- La prise en charge du patient obèse est longue et difficile, d'où l'importance de sa prévention. Les modalités thérapeutiques sont à adapter aux objectifs à long terme déterminés dans chaque cas en fonction de l'analyse clinique. La perte de poids n'est pas l'objectif unique du traitement.

A savoir absolument

Définition et classifications

Indice de masse corporelle

L'obésité est un trouble de la composition corporelle : excès des réserves énergétiques stockées sous forme de graisse dans le tissu adipeux. Parallèlement, la masse maigre est augmentée, mais beaucoup moins. La masse grasse est difficile à mesurer en routine clinique (voir "Pour approfondir"). Pour évaluer la "corpulence", on utilise un index corrélé à la masse grasse, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) ou indice de Quetelet : poids divisé par le carré de la hauteur (P/T^2 , kg/m^2). Cet indice est commun aux deux sexes, bien que, à poids égal,

la masse grasse soit plus élevée chez la femme que chez l'homme : normalement, 20-25 % et 10-15 % du poids respectivement.

Définition chez l'adulte

La définition et la classification des obésités sont basées sur l'IMC, car le risque de comorbidités et de mortalité augmente avec celui-ci, surtout lorsqu'il est supérieur à 30. Le *tableau 1* montre cette classification. Ces définitions basées sur le niveau de risque sont en partie arbitraires et ne doivent pas être interprétées de façon trop rigide. Elles ne tiennent pas compte de l'intervention d'autres facteurs de risque, indépendants de l'IMC, comme l'âge de début, la répartition du tissu adipeux dans l'organisme, l'ethnicité.

Définition chez l'enfant

L'obésité chez l'enfant est plus complexe à définir en raison des variations de l'IMC en fonction de l'âge et de l'absence de données épidémiologiques associant un niveau de risque donné à un IMC donné pour un âge donné. Sont classiquement considérés comme obèses les enfants dont l'IMC est au-delà du 97^e percentile de la distribution pour une classe d'âge. Les courbes d'évolution de l'IMC en fonction de l'âge figurent dans les carnets de santé.

Tableau 1

Définition et classification des obésités d'après l'OMS.

Un même niveau de risque est atteint pour des seuils plus bas dans les populations asiatiques et d'Amérique centrale

| Classification | IMC (kg/m^2) | Risque de comorbidités |
|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Valeurs de référence | 18,5 à 24,9 | Moyen |
| Surpoids | 25,0 à 29,9 | Légèrement augmenté |
| Obésité Type I (modérée) | 30,0 à 34,9 | Modérément augmenté |
| Type II (sévère) | 35,0 à 39,9 | Fortement augmenté |
| Type III (massive, morbide) | ≥ 40 | Très fortement augmenté |

On peut également considérer comme en surpoids et obèses les enfants dont l'IMC se situe respectivement au-dessus des courbes des centiles d'IMC atteignant à 18 ans les valeurs de 25 et 30.

Épidémiologie

1 – En France 8 à 10 % des adultes, sans grande différence selon le sexe, et 12 % des enfants sont atteints d'obésité, ce qui représente 4 à 5 millions d'individus. Cette prévalence est très inférieure à celle des USA (30 %), de la Grande-Bretagne (17 %) et des pays de l'Europe de l'Est (20 %).

2 – La prévalence de l'obésité est plus élevée :

- dans la tranche d'âge 35-55 ans (62 % des hommes et 75 % des femmes obèses ont plus de 50 ans) ;
- dans les régions du Nord et de l'Est de la France ; dans les grandes agglomérations urbaines ;
- dans les milieux à bas niveaux éducationnel, économique et social ; l'inverse s'observe dans les pays en voie de développement.

3 – La prévalence de l'obésité est en constante augmentation partout dans le monde. En Grande-Bretagne, elle est passée chez l'adulte en 15 ans de 6 % à 15 % chez l'homme et de 7 % à 17 % chez la femme. Dans les pays en mutation économique et culturelle, pays du Pacifique, Asie, on observe un doublement en quelques années seulement. En France, en Suède, aux Pays-Bas, la progression est plus lente, 1 à 2 % en 10 ans. En France, une forte augmentation chez l'enfant est notée : en 15 ans, de 5,1 % à 12,7 % vers l'âge de 10 ans, multiplication par 2 des obésités modérées, par 5 des obésités massives. L'âge moyen du rebond d'adiposité (*cf. infra*) s'est réduit de 6,3 ans à 5,7 ans ; 50 % des enfants obèses et 50 à 70 % des adolescents obèses restent des adultes obèses, ce qui fait prévoir une forte augmentation de l'obésité chez l'adulte dans les années qui viennent. Le Plan National Nutrition Santé 2001 s'est fixé comme objectif de stabiliser la prévalence de l'obésité infantile dans les cinq prochaines années.

4 – Le coût économique de l'obésité et de ses conséquences peut être évalué à 2 à 3 % des dépenses de santé.

Mécanismes du développement de l'obésité

Les phases de l'histoire du poids

L'obésité évolue en plusieurs phases :

- phase dynamique ascendante de prise de poids correspondant à un bilan d'énergie positif. Cette phase est caractéristique de la constitution de l'obésité ; elle intervient aussi lors de l'aggravation d'une obésité existante ou de sa récurrence après amaigrissement ;
- phase statique au cours de laquelle le poids se stabilise (à quelques pour cent près) spontanément ou non ; le bilan d'énergie est alors en équilibre ;
- phase dynamique descendante, rarement spontanée, au cours de laquelle le bilan d'énergie est négatif.

Bilan d'énergie

Le bilan d'énergie est la différence entre les entrées d'énergie, essentiellement alimentaires et intermittentes, et les dépenses énergétiques, permanentes et variables.

Lorsque la différence est positive, l'énergie est mise en réserve, presque exclusivement sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux d'où ils sont mobilisés lorsque le bilan est négatif.

Chez l'adulte en bonne santé, le bilan d'énergie cumulé sur une semaine est maintenu en équilibre grâce à des mécanismes régulateurs qui permettent de disposer de réserves à peu près constantes (homéostasie énergétique). Le poids et la composition corporelle sont donc relativement stables autour d'une certaine valeur dite valeur de consigne ou "set point". Différents facteurs peuvent modifier cette valeur, tels que les caractéristiques génétiques individuelles et chez un individu donné, l'âge, le statut hormonal, l'environnement, les contraintes psychologiques ou sociales.

Ces mécanismes régulateurs, comportementaux ou biologiques, ajustent prises alimentaires et dépenses énergétiques et réciproquement pour tendre à corriger les écarts en plus ou moins que produisent les circonstances extérieures. Cette "défense" du poids repose davantage sur la modulation de la prise alimentaire (maillon faible) que sur celle des dépenses, moins modifiables (sauf celles de l'activité physique). L'efficacité de la régulation est beaucoup plus grande pour combattre les déficits que les excès du bilan d'énergie, ce qui a représenté un avantage pour la survie lors des périodes de disette auxquelles l'humanité a été (et reste encore) soumise.

En phase dynamique ascendante, la prise de poids qui conduit à l'obésité traduit un défaut de la régulation ou une modification du set point et les apports excèdent les dépenses. Un bilan positif quotidien de quelques dizaines de kcalories peut théoriquement suffire pour constituer une obésité importante en 5 à 10 ans.

Le gain de poids est constitué en moyenne pour 2/3 par de la masse grasse et pour 1/3 par de la masse maigre. L'augmentation de celle-ci a pour corollaire une augmentation de la dépense de repos (qui lui est liée à 80 %). Les dépenses totales sont donc augmentées, d'autant plus que le poids à déplacer a augmenté. Un sujet devenu obèse dépense donc plus qu'avant (sauf s'il réduit son activité physique), ce qui représente un facteur limitant (peu efficace) de la prise de poids.

En phase statique, le maintien du nouvel état de la composition corporelle exigera des apports alimentaires augmentés (sauf si les dépenses d'activité physique se sont réduites).

En phase dynamique descendante (sous régime par exemple), la perte de poids est composée de masse grasse et de masse maigre (d'autant plus que les apports protéiques sont inférieurs aux besoins), d'où une diminution de la dépense qui finira par limiter la perte de poids. Lorsque la restriction alimentaire est levée, le gain de poids se reproduit, la masse grasse se reconstituant plus vite que la masse maigre. L'obésité s'en trouve aggravée.

Bilan des substrats énergétiques

Pour que la composition corporelle reste stable, il faut que la composition du mélange glucides/lipides ingéré (quotient alimentaire) reflète celle du mélange glucides/lipides oxydé par l'organisme dont rend compte le quotient respiratoire.

Les capacités de stockage des glucides (glycogène) étant faibles (0,5 kg), les glucides alimentaires sont, dans des limites assez larges, oxydés et non stockés ni transformés en acides gras. Le bilan glucidique (ingéré/stocké) reste voisin de 1. Au contraire, les capacités d'oxydation des

lipides ingérés étant faibles et celles de leur stockage presque sans limite, ils sont mis en réserve avec un coût énergétique faible pour être utilisés pendant le jeûne ou l'exercice musculaire aérobie. A apport énergétique constant, une alimentation riche en graisse favorise l'inflation du tissu adipeux, *a fortiori* lorsque le bilan d'énergie est positif.

Tissu adipeux

Le tissu adipeux, essentiellement composé d'adipocytes blancs, est un organe actif complexe aux fonctions multiples. C'est son inflation qui constitue l'obésité.

Il assure le stockage et la mobilisation des réserves énergétiques lipidiques : lipogénèse ou synthèse de triglycérides à partir de glucose et d'acides gras, essentiellement sous le contrôle de l'insuline ; lipolyse ou libération d'acides gras, essentiellement sous le contrôle des catécholamines.

Les adipocytes tirent leur origine des cellules du stroma vasculaire transformées en préadipocytes, étape irréversible, puis en adipocytes matures sous l'influence des effets combinés d'hormones (insuline notamment), de substrats (acides gras), de facteurs issus des adipocytes matures eux-mêmes (prostacycline notamment). Ils participent directement au développement du tissu adipeux, à sa vascularisation et à son métabolisme en sécrétant de nombreuses substances d'action locale (fonction paracrine) comme l'angiotensinogène II, le TNF α . Dans l'obésité, la croissance excessive du tissu adipeux s'effectue d'abord par une augmentation réversible de la taille des adipocytes (hypertrophie), puis par celle de leur nombre : hyperplasie irréversible.

L'adipocyte a aussi une fonction endocrine : sécrétion de leptine, d'œstrogènes, d'angiotensinogène, de l'inhibiteur 1 de l'activateur de la prothrombine (PAI1) impliqués dans la physiopathologie de l'obésité elle-même ou de ses complications.

Selon leur localisation, on distingue les tissus adipeux sous-cutanés et intra-abdominaux (périviscéraux) qui diffèrent par leur vascularisation, leur sensibilité à l'insuline et au cortisol, la nature et le nombre de récepteurs adrénergiques qu'ils expriment. Le tissu adipeux intra-abdominal joue un rôle très important dans la survenue des complications métaboliques de l'obésité.

Il existe aussi des adipocytes "bruns" caractéristiques des rongeurs, présents à la naissance chez l'homme et pratiquement absents chez l'adulte. Leur fonction est la production de chaleur (thermogenèse) liée à leur richesse en mitochondries et à la présence d'une protéine (UCP1) découplant l'oxydation phosphorylante (formation d'ATP).

Facteurs neuro-endocriniens

Un bilan énergétique positif entraîne une hypersécrétion d'insuline avec conservation de la sensibilité à l'insuline ; apparaît ensuite une insulino-résistance qui entretient l'hyperinsulinisme, source principale des complications métaboliques de l'obésité.

Une hypersécrétion de cortisol, principalement sous l'influence de circonstances stressantes auxquelles le sujet ne fait pas face, favorise le développement du tissu adipeux viscéral et de la partie haute du corps (graisse androïde). La testostérone a le même effet. Les œstrogènes favorisent le développement du tissu adipeux des hanches et des cuisses (graisse gynoïde).

Chez beaucoup d'obèses, on constate une réduction du tonus adrénergique (sympathique), d'où une réduction des dépenses énergétiques et de la lipolyse.

Facteurs étiopathogéniques

Les facteurs susceptibles d'entraîner une prise de poids pathologique et pathogène sont multiples, le plus souvent associés en proportion variable selon les individus et en partie seulement identifiés ou compris.

Facteurs génétiques

Il existe quelques cas très rares où l'obésité est le résultat d'une anomalie génétique clairement identifiée. Elle débute dans l'enfance. Les plus anciennement connues font partie de syndromes au sein desquels l'obésité n'est qu'un symptôme associé à diverses anomalies congénitales, tel le syndrome de Prader-Willi associant hypotonie musculaire, retard mental, petite taille, hypogonadisme et lié à une anomalie dominante du chromosome 15. Reproduisant certains modèles animaux d'obésité chez les rongeurs, des obésités monogéniques d'expression phénotypique obligatoire ont été décrites. Elles sont exceptionnelles, telles les mutations du gène de la leptine ou de son récepteur entraînant, soit l'absence soit l'inefficacité totale de cette hormone. Récessives, elles débute dès la naissance, l'obésité est massive, l'hyperphagie incontrôlable, l'hypogonadisme central constant. D'autres anomalies géniques seront sans doute décrites, notamment dans les familles consanguines.

Des mutations dominantes du récepteur 4 de la mélanocortine (MC4R, inhibiteur de la prise alimentaire) sont plus fréquentes (2 à 4 % des obésités morbides). L'obésité débute souvent dans l'enfance et ne présente pas de caractère spécifique ; elle est souvent importante, mais certains sujets porteurs de la mutation ne sont pas obèses (pénétrance variable).

Dans la grande majorité des cas, les facteurs génétiques ne font que déterminer la prédisposition des individus à prendre du poids et à devenir obèse (gènes de susceptibilité) dans un environnement donné (interaction génotype/environnement). Ils n'ont donc pas une expression phénotypique obligatoire. Le fait que 70 % des sujets obèses aient au moins un parent obèse est sans doute lié au fait que, outre les gènes, les familles partagent style de vie, type d'alimentation et contexte socio-culturel.

Le rôle que la constitution génétique joue dans le développement de l'obésité est très variable d'un sujet à l'autre, dépend du type de population et du phénotype considéré. Ainsi, "l'héritabilité génétique" de l'IMC et de la graisse sous-cutanée est plutôt faible (5 %), celle de la masse grasse totale et de la distribution du tissu adipeux atteint 25 %. Pour la dépense de repos, l'effet thermique des aliments, le coût calorique de l'effort, phénotypes intermédiaires d'importance capitale pour le développement de l'obésité, l'héritabilité génétique atteint 40 %.

En somme, c'est la conjonction d'un terrain génétique particulier plus ou moins contraignant, et de circonstances extérieures "obésitogènes" qui détermine l'ordre de grandeur de la capacité à prendre du poids.

On sait encore peu de choses sur le nombre et la nature précise des variants géniques qui font ainsi le lit de l'obésité. Il est possible qu'un nombre limité de gènes jouent un rôle important. On pense néanmoins que l'hérédité est ici polygénique, c'est-à-dire qu'une multitude de

variants géniques, dotés chacun d'un pouvoir limité, s'associent de façon éminemment variable d'un individu à l'autre et d'une famille à l'autre, pour déterminer la prédisposition ou au contraire la protection de l'individu face au gain de poids dans tel ou tel contexte (par exemple, sensibilité à l'hyperphagie, aux lipides alimentaires, à l'absence d'activité physique, au stress, etc.).

Un certain nombre de ces variants géniques ont été identifiés sans que pour l'instant il ait été possible d'en tirer des conséquences pratiques. Ils peuvent affecter des protéines impliquées dans le métabolisme du tissu adipeux, du foie, du muscle, le contrôle de la prise alimentaire ou de la dépense énergétique, voire le comportement général.

Facteurs alimentaires

Le comportement alimentaire, quantitatif et/ou qualitatif, est un des éléments clés de la constitution d'une prise de poids, puisqu'un excès d'apport (hyperphagie) répété est évidemment nécessaire à la création d'un bilan énergétique positif.

Les études épidémiologiques montrent cependant rarement que "les obèses" mangent "en moyenne" plus de calories que les non-obèses. Plusieurs raisons expliquent ce fait en apparence paradoxal :

- l'hyperphagie ne peut se déterminer que par rapport aux dépenses énergétiques de chaque individu ; elle est relative et un sujet maigre peut manger autant ou plus qu'un sujet obèse ;
- l'excès d'apport n'a pas besoin d'être massif : s'il est modéré, il échappe à l'enquête alimentaire qui, quelle que soit la méthode utilisée, n'est qu'approximative ;
- l'enquête alimentaire est elle-même peu fiable : beaucoup plus d'obèses que de non-obèses sous-évaluent (consciemment ou non) leurs apports ;
- une hyperphagie manifeste n'est souvent visible que lors de la phase dynamique, ce qui est le cas chez les enfants et manque souvent en phase statique.

Les déterminants d'un comportement alimentaire inadapté aux dépenses ont une origine variable :

- Rarement, il s'agit d'un dysfonctionnement lésionnel (tumeur) des zones cérébrales (hypothalamus) contrôlant la prise alimentaire (satiété réduite, faim augmentée).
- Souvent un trouble du comportement alimentaire (grignotage, compulsions alimentaires, binge eating disorder, rarement boulimie – voir question 42) dont l'origine psychologique est fréquente, induit des prises alimentaires sans faim. Certains sujets sont hypersensibles aux stimuli sensoriels (qualité organoleptique) de certains aliments, dès lors qu'ils sont disponibles, facilement accessibles et plaisants, surtout dans certaines circonstances de la vie sociale considérées comme stressantes par le sujet. Cette hyper-réactivité aux stimuli sensoriels est renforcée par la restriction alimentaire (qu'elle soit justifiée par un excès de poids ou non).
- Une hyperphagie prandiale (gros repas répétés) peut être la conséquence d'une profession exposée (repas d'affaires), des habitudes développées par le contexte culturel ou d'une convivialité de bon aloi. Les calories d'origine alcoolique sont évidemment à prendre en compte dans l'apport énergétique.
- Dans tous les cas, la diversité des aliments, leur caractère agréable (palatabilité), leur disponibilité pratiquement sans limite, l'abondance des messages publicitaires appelant à les consommer (les enfants sont une cible particulièrement fragile) sont autant de facteurs qui, physiologiquement, augmentent la prise alimentaire.

La nature des aliments consommés joue également un rôle important. Les aliments de forte densité énergétique (kcal par gramme) retardent le rassasiement (qui dépend en partie au volume ingéré) et augmentent le contenu énergétique des repas. Une forte teneur en lipides, qui va de pair avec une forte densité énergétique et qui est l'un des supports d'une bonne palatabilité, augmente le risque d'un bilan lipidique positif. Les boissons sucrées (sodas, coca) consommées entre les repas sont fortement hyperglycémiantes, entraînent une forte sécrétion d'insuline et augmentent la faim dans les heures qui suivent.

Enfin, la désorganisation des rythmes alimentaires (repas sautés, absence de petit déjeuner, consommations extraprandiales fréquentes) peut contribuer à désynchroniser les prises de nourriture et le besoin énergétique et conduire elle aussi à une hyperphagie et/ou à un excès de stockage.

En somme, même en l'absence d'une pathologie caractérisée du comportement alimentaire, l'environnement nutritionnel actuel et les habitudes de consommation qu'il provoque contribuent largement à déborder ou à décaler les mécanismes de contrôle de la prise alimentaire et à faciliter l'éclosion de l'obésité, notamment lorsque des prédispositions génétiques la favorisent. Une réduction ou l'absence d'allaitement maternel est un facteur de risque d'obésité pour l'enfant comme pour la mère.

Dépenses énergétiques

Diverses études prospectives ont montré que le fait d'avoir des dépenses énergétiques faibles est un facteur de risque de prise de poids dans les années suivantes.

- La dépense de repos (DER ou métabolisme dit "de base") diminue avec l'âge (5 % par décennie) et est positivement corrélée avec l'IMC. Elle est largement déterminée (à 80 %) par l'importance de la masse maigre. Cependant, par kilo de masse maigre, il existe des différences interindividuelles de nature génétique de l'ordre de 20 à 30 % : des dépenses de repos constitutionnellement faibles augmentent le risque d'obésité et rendent plus difficile la perte de poids. Des capacités plus ou moins grandes à augmenter ses dépenses énergétiques de repos sous l'influence d'une suralimentation sont elles aussi en partie génétiquement déterminées et sont une source d'inégalité face à la prise de poids. L'arrêt du tabagisme (qui augmente la DER et freine la prise alimentaire) est une source importante de prise de poids en l'absence d'une vigilance alimentaire importante.

- La thermogenèse post-prandiale (en moyenne 10 % des dépenses totales) est réduite chez certains obèses. Ce déficit pourrait provenir d'un meilleur rendement énergétique de l'alimentation, mais il semble être plus une conséquence de l'obésité elle-même (par l'intermédiaire de l'insulino-résistance) qu'il contribue à entretenir qu'un facteur étiologique important.

- Les dépenses énergétiques liées à l'activité physique sont très variables d'un sujet à l'autre : elles dépendent de son poids, du type d'activité, de son intensité, et probablement du rendement de la contraction musculaire génétiquement déterminé. On les estime à 30 % de la DER pour un sujet peu actif. De plus, l'activité physique facilite l'oxydation lipidique.

Un faible niveau d'activité physique dans le travail et surtout dans les loisirs (sédentarité) est un facteur étiologique majeur de la prise de poids : il existe une relation entre niveau d'activité physique et IMC. La sédentarité

croissante du style de vie actuel (voiture, télévision, Internet, jeux vidéo, etc.) joue un rôle déterminant dans l'augmentation de la prévalence de l'obésité, notamment chez l'enfant. L'arrêt du sport non compensé par une réduction alimentaire est une banale circonstance de survenue de l'obésité.

Facteurs psychologiques

Le début de la prise de poids suit très souvent la survenue d'un événement déstabilisant pour le patient, même si aucun de ces événements n'est spécifique. Angoisse ou anxiété face à une situation familiale ou sociale difficile, dépression à la suite d'un deuil, d'une rupture, d'un licenciement, sentiment d'abandon lors d'un divorce parental ou de la naissance d'un frère ou d'une sœur, peuvent entraîner des troubles du comportement alimentaire et une hyperphagie "compensatrice". Chez la femme, puberté, contraception, grossesse ou ménopause représentent tout autant un changement d'identité qu'une modification du statut hormonal. Chez l'adolescente, l'insatisfaction de son aspect physique (justifié ou non) peut conduire à des comportements de restriction abusifs, sources eux aussi de prise de poids. Les stress répétés peuvent modifier les systèmes neuro-biologiques et endocriniens contrôlant le métabolisme énergétique sans qu'intervienne une hyperphagie manifeste. Une fois l'obésité constituée, le rejet social, les échecs répétés à maintenir une perte de poids, facteurs de dépression et de culpabilité, constituent un cercle vicieux contribuant à aggraver l'obésité.

Il ne faut pas sous-estimer le fait que l'obésité peut remplir une fonction organisatrice au sein de la cellule familiale ou du corps social et donc être inconsciemment recherchée pour en assurer l'équilibre. Il faut néanmoins se garder de toute interprétation hasardeuse en dehors d'un cadre psychothérapeutique adapté.

Médicaments (obésités iatrogènes)

De nombreux médicaments favorisent la prise de poids et leur prescription prolongée peut être à l'origine d'une obésité chez des sujets prédisposés ou non. Les plus souvent en cause sont les antidépresseurs tricycliques, le lithium, les neuroleptiques, les phénothiazines, le valproate, l'insuline, les sulfamides hypoglycémifiants, la cyproheptadine, les antimigraineux antagonistes de la sérotonine. On peut en rapprocher l'arrêt du tabac qui est suivi d'une prise de poids en moyenne de 3 à 5 kg, parfois beaucoup plus (ce qui n'est pas une raison pour le recommander).

Complications

L'obésité est une maladie grave entraînant, directement ou par l'intermédiaire des pathologies associées (comorbidités), une surmortalité précoce importante. Les facteurs qui augmentent ce risque sont la sévérité de l'obésité (les obésités les plus sévères commencent souvent dans l'enfance), un début à l'âge moyen de la vie, une répartition "androïde" du tissu adipeux (obésité viscérale et syndrome métabolique), la présence dans les antécédents familiaux de pathologies dépendant en partie du poids.

La liste des principales complications de l'obésité figure sur le *tableau II*.

Tableau II

Principales complications de l'obésité et leur risque relatif de survenue (entre parenthèses).

L* indique celles qui sont en rapport avec l'obésité viscérale

| | |
|--|---|
| Métaboliques * Insulino-résistance * Diabète de type II (2, 9) * Dyslipidémie (1, 5) * Goutte, hyperuricémie (2, 5) | Ostéoarticulaires Gonarthrose (1, 8) Coxarthrose Lombalgies |
| Cardio-vasculaires * Hypertension artérielle (2, 9) * Coronaropathies (2, 5) * Accidents vasculaires cérébraux (3, 1) Insuffisance cardiaque Thromboses veineuses (1, 5) | Digestives Lithiase biliaire (2) * Stéatose hépatique Hernie hiatale |
| Respiratoires * Syndrome d'apnées du sommeil * Insuffisance respiratoire | Cancers H : prostate, côlon (1, 3) F : sein (1, 2), ovaire, endomètre, col |
| Endocriniennes * Dysovulation Infertilité | Psychosociales ▲ Qualité de vie Discrimination Dépression |
| Rénales Protéinurie glomérulosclérose | Autres ▲ Risque opératoire Lymphoedème ▲ Risque obstétrical |

Il convient de distinguer :

– les complications mécaniques directement en rapport avec l'excès de poids et de masse grasse : ostéoarticulaires, apnées du sommeil (voir : "Pour approfondir"), insuffisances respiratoire et cardiaque, risques opératoires qui sont particulièrement fréquents dans les obésités sévères et morbides ;

– les complications métaboliques et hémodynamiques qui s'observent même dans les obésités modérées et tout particulièrement dans les obésités viscérales, les plus dangereuses, où elles s'associent pour former le syndrome métabolique : troubles de la glycorégulation, dyslipidémie, hypertension artérielle, troubles de la coagulation, hyperuricémie dont le facteur commun est l'hyperinsulinisme et les conséquences en termes d'athérosclérose et d'accidents vasculaires particulièrement lourdes. Ces complications s'observent essentiellement à la partie moyenne de la vie, mais peuvent exister chez l'enfant en cas d'obésité massive.

Les complications liées à des traitements inappropriés de l'obésité (iatrogènes) ne sont pas négligeables : dépression, troubles du comportement alimentaire, malnutrition peuvent suivre la prescription de régimes trop restrictifs entraînant un amaigrissement rapide et important ; certains médicaments (hormones thyroïdiennes, amphétamines, diurétiques, fausse homéopathie) peuvent avoir des effets secondaires graves. L'aggravation de l'obésité en est souvent la conséquence. La chirurgie gastrique de l'obésité et même la liposuction, pratiquées dans de mauvaises conditions, peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Il faut être particulièrement attentif chez l'enfant aux conséquences psychosociales de l'obésité entraînant

retard scolaire et troubles du développement psychosocial, souvent aggravés par l'incompréhension des parents et/ou du médecin et des mesures thérapeutiques inadaptées.

Traitement

La prise en charge d'un patient obèse est particulièrement difficile et demande du temps.

Évaluation clinique

Avant toute intervention thérapeutique il conviendrait au minimum :

- de mesurer le poids et la taille, calculer l'IMC et mesurer le tour de taille (facteur de risque important si > 90 cm chez la femme et \geq 100 cm chez l'homme) ;
- de reconstituer l'histoire du poids en déterminant l'âge de début, le poids antérieur, les circonstances déclenchantes, l'amplitude et le nombre des fluctuations pondérales (plus elles sont nombreuses, plus le pronostic du succès pondéral est faible) et de déterminer dans quelle phase se situe le patient. Chez l'enfant, connaître l'âge du "rebond d'adiposité", meilleur indice d'une obésité future : la courbe de l'IMC (à faire figurer sur le carnet de santé) depuis la naissance, montre un premier maximum atteint vers un an, puis atteint un minimum vers 6 ans pour recommencer à s'élever. Plus l'âge de ce rebond de l'IMC est précoce, plus les risques de voir apparaître une obésité durable sont grands ;
- de connaître les antécédents familiaux d'obésité et de pathologies métaboliques ou vasculaires ;
- d'évaluer les dépenses énergétiques en calculant la dépense énergétique de repos à l'aide d'une équation comme celle de Harris Benedict (voir question 110) ; la dépense totale s'obtient en la multipliant par 1,3 pour les sujets très sédentaires, 1,5 pour une activité légère et jusqu'à 2,1 pour une activité importante ;
- de procéder à une enquête alimentaire qualitative et quantitative même succincte pour dépister un trouble du comportement alimentaire et évaluer les apports (voir question 42). La tenue d'un carnet alimentaire est utile et l'aide d'une diététicienne, si elle possible, est souhaitable ;
- d'évaluer l'état psychologique, éventuellement avec l'aide d'un spécialiste, notamment rechercher un état dépressif patent ou masqué, cause et/ou conséquence de l'obésité ;
- de connaître la situation sociale et familiale et l'existence de conflits influant sur les possibilités d'action du patient ;
- de rechercher une pathologie associée et d'évaluer le degré de handicap et de gêne fonctionnelle qu'elle procure. La prise de pression artérielle doit être faite avec un brassard adapté à la circonférence du bras pour ne pas surestimer les chiffres tensionnels.

Examens biologiques

En l'absence d'un signe d'appel orientant sur la possibilité d'une maladie quelconque, seuls les glycémies à jeun et post-prandiales, le bilan lipidique, l'hyperuricémie et l'ECG (surtout à partir d'un âge moyen chez l'homme) et le dosage de TSH chez la femme ménopausée sont indispensables.

Les examens respiratoires (EFR, oxymétrie nocturne, polysomnographie), cardio-vasculaires (Holter, échographies, scintigraphies, épreuves d'effort), hormonaux (dysovulation, surrénales, hypophyse) ne doivent être pratiqués qu'en fonction du contexte.

Objectifs thérapeutiques

L'objectif du traitement doit être réaliste et global, envisager l'évolution à long terme et être adapté aux possibilités réelles du patient et non à ses souhaits (ou à ceux de son entourage) plus ou moins chimériques. Il doit donc tenir compte de la situation révélée par l'évaluation précédente et des explications approfondies doivent être fournies au patient.

Aussi souhaitable qu'elle soit, la perte de poids n'est pas l'objectif unique du traitement, ni même, chez l'enfant notamment, un objectif toujours prioritaire à obtenir :

- chez les sujets en phase dynamique ascendante (qu'ils soient obèses ou en surpoids) et chez ceux qui ont perdu du poids, la stabilité pondérale est le premier objectif à atteindre. C'est particulièrement le cas chez l'enfant dont la croissance staturale, à poids constant, diminuera l'IMC. Une simple surveillance du poids suffit dans la plupart des cas avant 5 ans. La stabilité du poids est le seul objectif raisonnable chez les sujets de poids normal mécontents de leur forme ; induire une perte de poids dans ces conditions conduit à des troubles du comportement alimentaire et à une prise de poids ;
- l'amélioration des facteurs de risque et le traitement des complications sont des priorités, si la perte de poids ne se produit pas ou si elle apparaît insuffisante ;
- la prise en charge d'un trouble majeur du comportement alimentaire ou d'une dépression est un préalable à toute action sur le poids ; favoriser l'évolution d'une situation familiale conflictuelle et des réajustements psychologiques, éventuellement par l'intermédiaire d'un spécialiste également ;
- un objectif de perte de poids de l'ordre de 10 % du poids initial, bien qu'il paraisse trop modeste à de nombreux patients, obtenu en 3 à 6 mois est un objectif souvent réaliste et utile pour limiter les facteurs de risque ou améliorer les comorbidités. Un objectif supérieur ne peut être raisonnablement envisagé que si les moyens nécessaires pour l'obtenir sont compatibles avec l'équilibre nutritionnel, somatique, psychologique et social du patient, sinon la rechute et une aggravation de l'obésité sont prévisibles.

En résumé, les objectifs thérapeutiques doivent être adaptés à chaque situation. Le discours du médecin doit abandonner la recherche fallacieuse du maximum de kilos perdus dans un minimum de temps, tant vantée par les magazines et les gourous, principal inducteur d'obésités iatrogènes. C'est une tâche importante pour le médecin de le faire comprendre à ses patients.

Moyens thérapeutiques

Ils ont tous leurs indications et leurs limites. Il n'y a pas de recette miracle. Ils doivent être adaptés à l'objectif de chaque patient et à ses possibilités d'action.

Activité physique

Le maintien d'une activité physique dans la vie professionnelle et les loisirs et, surtout chez le jeune, une activité sportive ludique (lutte contre la sédentarité) est

essentielle pour la prévention des prises de poids comme pour celle des maladies cardio-vasculaires.

Une fois la prise de poids acquise, l'activité physique ne fait pas en soi perdre du poids, mais modifie la composition corporelle au profit de la masse maigre (favorisant la DER et l'oxydation des graisses). La grande majorité des patients qui ne rechutent pas sont ceux qui ont été en mesure de développer un programme structuré d'activité physique régulière.

Le niveau d'activité physique recommandé n'est pas fixé avec précision. Essayer d'obtenir au moins 30 à 40 minutes de marche par jour est un minimum (parfois réellement impossible pour le patient). Prendre le temps de suggérer, en fonction des contraintes de chacun, différentes possibilités d'augmenter l'activité physique est nécessaire.

Prescription diététique

La prescription d'un "régime" ne peut être standardisée, sauf à rester purement théorique. Elle doit coller au plus près au contexte clinique sous peine de n'être pas suivie.

Le but est d'obtenir une modification durable de l'alimentation, réduisant l'ingéré calorique d'environ 1/4 ou 1/3 les apports antérieurs de façon à le situer environ 600 kcal en dessous des dépenses énergétiques, sans descendre en dessous de 1 200-1 400 kcal/jour, ce qui est bien souvent impossible à suivre à long terme. La pratique de régimes très restrictifs du type "régimes protéinés" (ou very low calorie diet), permettant des pertes de poids rapides et faciles, est à déconseiller : leurs résultats à long terme ne sont pas meilleurs et ils favorisent les rechutes, le syndrome yo-yo et la restriction cognitive (voir question 42). Le meilleur "régime" est celui que le patient peut suivre à long terme, même si un certain nombre d'écarts festifs sont inévitables et souhaitables. Information, éducation, démystification et responsabilisation du patient sont donc nécessaires afin de lui permettre d'exercer ses choix et de sortir du cercle pernicieux restriction majeure – hyperphagie compensatrice conduisant à d'incessantes fluctuations pondérales et à une aggravation du poids. Il faut éviter les interdits, négocier avec souplesse en fonction des goûts et des contraintes socio-économiques et conseiller au moins trois repas par jour plus, le cas échéant, des collations, en insistant sur la répartition des nutriments, c'est-à-dire en proposant des modifications des choix des aliments : privilégier les fruits et légumes, réduire les graisses (de structure et ajoutées), contrôler les féculents sans les exclure, inciter à développer certains modes de cuisson (vapeur, grill), choisir les menus adéquats en restauration collective, limiter les boissons sucrées et alcoolisées. Les substituts de repas doivent être utilisés avec parcimonie. Il est capital que le patient comprenne – et finisse par admettre – qu'après une phase de perte de poids, une nouvelle stabilité s'instaure, à un niveau pondéral souvent bien supérieur aux souhaits du patient, exigeant pourtant la poursuite d'une vigilance alimentaire plus ou moins contraignante.

Accompagnement psychologique

Les difficultés de la remise en question du style de vie que représente le traitement nécessitent au moins un soutien attentif et compréhensif non culpabilisant, des consultations régulières et fréquentes en évitant une psy-

chologisation abusive. C'est au médecin à adapter son attitude à la personnalité du patient et à repérer le moment où peut se justifier une orientation vers un psychothérapeute (dépression, par exemple, à la fois cause et conséquence de l'obésité). Chez l'enfant ou l'adolescent, il est particulièrement important de capter sa confiance, tout autant que celle des parents, de favoriser l'autonomisation, d'éviter les prescriptions coercitives et d'être à l'écoute d'un malaise ou d'un mal-être psychologique très fréquent sans pour autant le renvoyer d'emblée au psychologue ou au pédopsychiatre. L'intervention de celui-ci, ou d'un spécialiste de thérapie familiale peut s'avérer utile.

Lorsque la perte de poids se révèle impossible ou médiocre, il appartient au médecin d'aider le patient à accepter une réalité souvent douloureuse, ce qui est nécessaire pour éviter une aggravation.

Les thérapies comportementales (voir question 42), individuelles ou en groupe, ont peu de véritables spécialistes. Ce ne sont pas des psychothérapies. Elles peuvent être utiles lorsqu'il existe des troubles du comportement alimentaire importants.

Médicaments

Les médicaments "anti-obésité" peuvent être un complément utile pour obtenir une perte de poids et surtout assurer le maintien du poids perdu, mais ne doivent en aucun cas être utilisés comme starter, pour quelques semaines et de façon isolée. Ils sont purement palliatifs : leur arrêt est presque toujours suivi d'une reprise de poids si des changements importants du style de vie n'ont pas été possibles. Leurs règles d'administration sont précises et définies par les Autorisations de Mise sur le Marché : échec des mesures classiques, IMC ≥ 30 ou ≥ 28 s'il existe des complications, durée d'administration de un an maximum (ce qui est discutable car une prescription plus longue pourrait être envisagée chez certains patients), arrêt de la prescription si la perte de poids est $< 5\%$ au bout de trois mois (ce qui est également discutable chez les patients vus en phase dynamique ou lorsqu'il s'agit de maintenir le poids perdu).

En 2002, seuls deux médicaments sont utilisables. Ils permettent d'obtenir une perte de poids $\geq 10\%$ à un an (ce qui correspond à l'objectif raisonnable cité plus haut) chez environ 30 à 40 % des patients (contre 10 à 15 % avec un placebo) ; la perte de poids moyenne des cohortes étudiées étant de l'ordre de 6 à 8 % du poids initial. Aucun n'est remboursé, ils sont relativement onéreux et n'ont pas d'indication chez l'enfant.

– L'orlistat (Xénical®), 120 mg avant chacun des trois repas, réduit d'un tiers l'absorption des graisses ingérées, permettant une épargne calorique. Les principaux effets secondaires sont intestinaux, rendant essentielle une alimentation pauvre en graisses pour éviter une stéatorrhée gênante. Une baisse importante du LDL cholestérol est souvent constatée chez l'hypercholestérolémique et de l'hémoglobine glyquée chez le diabétique de type II.

– La sibutramine (Sibutral®), 10 mg/jour le matin, est un anorexigène d'action centrale de type adrénergique et sérotoninergique ; il réduit la sensation de faim. La dose maximum est de 15 mg/jour à n'utiliser que si la dose précédente est insuffisante. Il est contre-indiqué en cas de coronaropathie, d'HTA mal contrôlée, de tachycardie, de troubles majeurs du comportement alimentaire, de glaucome à angle fermé. Ses principaux effets secon-

daïres, outre une sécheresse de la bouche, sont l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, nécessitant une surveillance médicale attentive en début de traitement.

Chirurgie gastrique (chirurgie bariatrique)

Elle n'est licite, lorsqu'un traitement médical bien conduit a échoué, que dans les obésités morbides (IMC > 40) ou en cas de complications majeures si l'IMC est supérieur à 35. Elle est contre-indiquée s'il existe des troubles majeurs du comportement alimentaire et n'est pas réclamée par le patient après qu'il ait été complètement informé des risques et des servitudes qu'elle impose. Elle ne doit être entreprise que par des équipes médico-chirurgicales cohérentes, susceptibles d'intervenir par coelioscopie et d'assurer une évaluation précise de l'indication et un suivi régulier. Elle ne signifie pas la fin des contraintes alimentaires, mais force plus ou moins le patient à modifier son alimentation.

Les gastroplasties (par anneau gonflable ou verticale bandée) augmentent la satiété et interdisent une alimentation normale en réduisant le volume gastrique (à 50 ml) et en limitant la filière digestive par un orifice de 5 mm de diamètre. Les courts-circuits gastriques avec anse intestinale montée en Y ajoutent un certain degré de malabsorption.

Les résultats, souvent spectaculaires à court terme (perte de poids de 20 à plus de 50 %), sont grevés de complications dans environ 20 à 30 % des cas : vomissements, inefficacité (par alimentation semi-liquide très calorique), dilatations ou obstruction, dumping syndrom, dénutrition sévère. Les carences martiales ou vitaminiques sont fréquentes et doivent être compensées. On manque encore d'évaluation à long terme (5-10 ans), surtout pour les anneaux gastriques. Il devrait s'agir d'une thérapie exceptionnelle.

Les liposuccions ou les adipectomies ne sont pas un traitement de l'obésité et relèvent de la chirurgie esthétique ou réparatrice. Les plasties abdominales pour tablier graisseux fonctionnellement gênant peuvent être indiquées.

Les cures

Les séjours en établissements hospitaliers privés ou publics pour "faire maigrir" dans un environnement protégé n'ont pas de raison d'être. Chez l'enfant et l'adolescent, elles ne se justifient que si elles font partie d'un projet thérapeutique cohérent, sont réellement éducatives et assorties d'un suivi prolongé. Sinon, elles sont contre-productives.

Chacun de ces moyens peut se trouver indiqué chez un patient donné. En règle générale, développer l'activité physique et conseiller une alimentation équilibrée, plaisante, mais réduisant les apports énergétiques sont les principes de base qui s'appliquent dans tous les cas dès lors que l'on a réussi à faire adhérer le patient à un objectif raisonnable. Les autres moyens sont à utiliser en fonction de chaque situation.

Dans tous les cas, un suivi régulier et prolongé est nécessaire. Il servira à instaurer une relation médecin malade de bonne qualité, respectant les difficultés du patient, tolérant les échecs sans laxisme excessif, permettant d'assurer une bonne surveillance des comorbidités et parfois d'obtenir une modification durable des facteurs d'environnement qui maintiennent ou aggravent l'obésité.

Points essentiels à retenir

- L'obésité et la surcharge pondérale deviennent un véritable problème de Santé Publique auquel le Plan National Nutrition Santé s'est attaqué.
- Les difficultés de son traitement lorsqu'elle est constituée rendent les actions de prévention, notamment chez l'enfant, tout à fait prioritaires pour les acteurs de santé.
- Bien que le corps médical, et tout particulièrement les généralistes, ne soient pas les seuls impliqués dans la prévention, il a un rôle majeur à jouer en assurant une surveillance pondérale, la promotion de l'exercice physique et le retour à des pratiques nutritionnelles adéquates.
- Face aux patients obèses, le but est bien souvent d'éviter l'aggravation et de soigner les comorbidités plutôt que de chercher à tout prix à faire maigrir. Dans la plupart des cas, des pertes de poids modestes sont les seules à être durables. Les régimes trop restrictifs sont contre-productifs et les médicaments doivent être utilisés à bon escient.

Pour approfondir

Détermination de la composition corporelle

(Voir aussi question 110 et tome 1).

En service spécialisé, on peut utiliser l'absorptiométrie biphotonique (DEXA) utilisée également pour mesurer la densité osseuse. Cette technique utilise la différence d'absorption d'un faisceau de rayons X par différents tissus et fournit, en poids et en pourcentage, masse maigre (en fait masse non grasse), masse grasse et masse osseuse. Cette méthode directe, simple et précise n'est possible que chez des patients de moins de 130-140 kg. L'appareillage est coûteux.

La pesée hydrostatique consiste à évaluer la densité du corps en pesant le patient immergé dans l'eau après avoir mesuré le volume respiratoire résiduel. Des équations permettent d'obtenir la masse grasse en pourcentage du poids. Cette méthode de réalisation complexe n'est utilisée que pour la recherche.

L'impédancemétrie consiste à mesurer la résistance du corps à un courant électrique de faible amplitude, ce qui fournit une évaluation de l'eau totale (intra et extra-tissulaire si l'on utilise deux fréquences). En estimant à 73 % l'hydratation moyenne des tissus non gras (ce qui est loin d'être toujours vrai chez l'obèse), on obtient la masse maigre et on en déduit la masse grasse par différence avec le poids. Seuls les appareils utilisant une double fréquence et des électrodes placées à la cheville et au poignet controlatéral sont fiables. La plus grande méfiance est de mise vis-à-vis des résultats obtenus par des appareils d'impédancemétrie à électrodes plantaires ou manuelles (pourtant très diffusés) dont les résultats sont très aléatoires. Les chiffres de DER fournis par ces appareils à partir de la masse maigre correspondent rarement à la réalité.

Apnées du sommeil

Les apnées du sommeil sont définies par l'arrêt du flux aérien par réduction de la filière laryngée pendant au moins 10 secondes plus de 5 fois par heure. Elles entraînent des désaturations de l'hémoglobine en oxygène et perturbent

le sommeil en induisant des micro-réveils. Très fréquentes dans les obésités viscérales et massives (40 % en sont atteints) et pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être source d'accidents de la route, elles doivent être recherchées en cas de : ronflements, somnolence diurne, fatigue, troubles de la mémoire, de l'attention, ou apnées constatées par le conjoint. Le diagnostic repose sur la polysomnographie nocturne ou plus facilement à l'aide de l'oxymétrie nocturne. Elles régressent avec la perte de poids, mais les cas graves doivent être traités, assez rapidement, par valve à pression positive nocturne posée et suivie en pneumologie.

Cas clinique n° 1

Une femme de 49 ans, employée, consulte pour aggravation d'une obésité ancienne depuis le décès de son conjoint avec une prise de poids de 15 kg en 4 ans. Son frère pèse plus de 100 kg. La patiente fume 10 cigarettes par jour depuis l'âge de 20 ans. Elle ne pratique pas d'activité physique. La patiente se plaint d'une dyspnée aux efforts modérés et d'un ronflement gênant pour l'entourage. Le poids est de 110 kg pour une taille de 1,64 m, le tour de taille est mesuré à 105 cm, le tour de hanches à 98 cm. La pression artérielle mesurée avec un brassard adapté est de 165/100 mm Hg au repos. Des chiffres similaires ont déjà été constatés antérieurement par son médecin habituel. Le bilan biologique qu'elle vous apporte retrouve : glycémie à jeun : 0,90 g/l, glycémie post-prandiale : 1,60 g/l, cholestérol-total : 2,05 g/l, triglycérides : 2,80 g/l, cholestérol-HDL : 0,29 g/l, uricémie : 590 µmol/l.

Question n° 1

Quels sont les éléments du syndrome métabolique présents dans cette observation ?

Question n° 2

Quelle complication respiratoire serait-il opportun de rechercher ?

Question n° 3

Quel objectif pondéral vous paraît accessible ?

Question n° 4

L'enquête alimentaire retrouve des apports énergétiques évalués à 1 400 kcal/j comprenant 33 % de glucides, 47 % de lipides, 15 % de protéines et 5 % d'alcool, sans petit déjeuner, ni repas structurés.

- Que pensez-vous des résultats de cette enquête ?
- En quoi pourrait consister les conseils donnés à cette patiente ?

Réponses

Question n° 1

Tour de taille et rapport taille/hanche, intolérance au glucose, hypertension artérielle, hypertriglycéridémie, hyperuricémie.

Pour en savoir plus

A. Basdevant, M. Le Barzic et B. Guy-Grand. - Les obésités in *Traité de Nutrition clinique de l'adulte* - A. Basdevant, M. Laville, O. Ziegler, ed. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 2001, 1 vol, pp. 429-56.

Obésité de l'enfant. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2001, 36, n° 2, 108-42.

Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités, validées par l'ANAES. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 1999, 34, Hors Série.

Question n° 2

Apnée du sommeil.

Question n° 3

Au maximum retour au poids antérieur, entre 95 et 100 kg.

Question n° 4

a) Apport énergétique sous-évalué, pourcentage de lipides très élevé, pourcentage de glucides trop bas.

b) Augmenter son activité physique ne serait-ce qu'en marchant 1/2 h à 1 h/jour, essayer de faire des repas structurés, de prendre un petit déjeuner, de choisir des aliments moins gras. Consulter régulièrement pour suivre son poids, surveiller les anomalies biologiques et si elles persistent les traiter, notamment l'hypertension artérielle et l'hypertriglycéridémie.

Cas clinique n° 2

Une femme de 40 ans, agent commercial, très sédentaire, consulte au poids de 75 kg pour 1,60 m pour perdre un excès de poids qui la gêne dans son travail. Déjà signalés par le médecin scolaire, ses problèmes de poids remontent à l'enfance et son premier régime restrictif à l'âge de 12 ans ; elle raconte plusieurs oscillations pondérales d'environ 10 à 15 kg, son poids maximum, atteint il y a 18 mois après une troisième grossesse au cours de laquelle un diabète gestationnel a été diagnostiqué, était de 85 kg. Depuis, elle s'est péniblement imposée une restriction sévère qu'elle relâche en partie (elle a trop faim et "craque", enquête alimentaire voisine de 1 900 kcal/jour). Son poids est stable depuis 3 mois. Sa mère (diabétique) et sa grand-mère maternelle étaient très obèses. Les glycémies et le bilan lipidique sont normaux ainsi que sa pression artérielle. Sa DER calculée est voisine de 1 500 kcal/jour.

Question n° 1

Pensez-vous que l'enquête alimentaire soit fiable ? Justifiez votre réponse.

Question n° 2

- Quel est l'objectif pondéral qu'elle peut raisonnablement poursuivre ?
- Quels arguments utilisez-vous pour le lui expliquer ?

Question n° 3

Quels conseils lui donnez-vous ?

Question n° 4

La prescription d'un médicament vous paraît-elle utile ? Qu'en attendez-vous.

Réponses

Question n° 1

Enquête assez fiable parce que la DER x 1,3 chez un sujet en poids stable et très sédentaire est très voisine des apports alimentaires.

Question n° 2

a) Objectif raisonnable : maintien du poids actuel.

b) Elle a une obésité constitutionnelle ancienne, ses tentatives antérieures ont échoué, elle vient de perdre 15 % de son poids et n'est plus "obèse", elle n'a pas pu maintenir son régime restrictif et semble au maximum de ses possibilités diététiques, son risque majeur est la reprise du poids perdu, ce qui augmenterait les risques de diabète.

Question n° 3

Tenter de développer une activité physique quotidienne, l'orienter sur des modifications qualitatives de ses aliments si besoin est, l'aider à accepter un résultat partiel, lui proposer un suivi et une surveillance réguliers.

Question n° 4

Pas pour l'instant, elle ne remplit pas les conditions de prescription, attendre l'amorce d'une rechute. L'aider à assurer le maintien du poids perdu.

Diabète de type II (1)

Physiopathologie

Points à comprendre

Le diabète de type II concerne environ 2 % de la population française. Il résulte à la fois d'un déficit de l'insulino-sécrétion et d'une insulino-résistance. Il est associé à une obésité dans 80 % des cas. Il est le plus souvent polygénique résultant de l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux, en particulier le surpoids, la sédentarité, plus accessoirement la nature des glucides et des lipides de l'alimentation.

Le diabète de type II résulte de l'association d'un déficit de sécrétion d'insuline et d'un déficit de l'action de l'insuline. Ces deux déficits sont en partie génétiquement déterminés, mais des facteurs environnementaux interviennent, en particulier nutritionnels et le manque d'activité physique.

Le déficit de l'insulino-sécrétion (pulsatilité, pic précoce de sécrétion de l'insuline) est probablement dû à une anomalie de un ou plusieurs maillons des voies de régulation de l'insulino-sécrétion (gluconase, mitochondrie, canaux ioniques, facteurs de transcription, etc.). Lorsque le diabète s'aggrave viennent se surajouter les phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité.

La production hépatique de glucose est excessive du fait d'une néoglucogénèse accrue et d'une surexpression relative de la glucose 6 phosphatase par rapport à la gluconase. L'augmentation de la production hépatique de glucose à jeun explique l'hyperglycémie basale.

Le principal tissu siège de l'insulino-résistance périphérique est le muscle squelettique. Il existe un déficit de transport du glucose associé à un déficit de la synthèse de glycogène. Le déficit d'oxydation du glucose est moins marqué et en partie expliqué par la compétition glucose-acides gras.

Une partie des anomalies observées de l'insulino-sécrétion et de la sensibilité à l'insuline résulte de l'hyperglycémie chronique et de troubles chroniques du métabolisme lipidique. La surexpression ou l'invalidation de gènes codant pour des enzymes impliqués dans le métabolisme du glucose n'entraînent pas de diabète, mais seulement une intolérance au glucose.

La glucotoxicité doit être prise en compte, car son effet néfaste est réversible avec la normalisation glycémique. L'environnement alimentaire lipidique, l'excès de poids et l'inactivité physique sont des facteurs aggravants de

l'insulino-résistance et doivent être pris en compte à titre préventif, en particulier chez les individus prédisposés.

A savoir absolument

Les rôles respectifs de l'insulino-résistance et des troubles de la sécrétion d'insuline dans le diabète de type II

L'OMS caractérise le diabète de type II comme dû à « un déficit variable de l'insulino-sécrétion associé à un déficit variable de la sensibilité à l'insuline ». Cette définition montre que cette forme de diabète n'a pas un mécanisme physiopathologique univoque. Le mot variable associé à chacun des déficits ajoute un élément de complexité.

Troubles de la sécrétion d'insuline dans le diabète de type II

Il n'existe pas de diabète sans atteinte de la cellule β pancréatique. Les preuves de cette assertion sont multiples. Tous les patients présentant une obésité massive, voire extrême ne développent pas un diabète. Dans des modèles de souris où une insulino-résistance périphérique majeure a été créée par l'invalidation du gène codant un maillon important de la transduction du message insulinaire (souris IRS-1 $-/-$), la tolérance au glucose est normale.

Le diabète de type II a une propension spontanée à s'aggraver. Dans l'étude « UKPDS », destinée à évaluer l'effet de la qualité du contrôle glycémique sur les complications, l'aggravation spontanée était directement corrélée à une perte du capital sécrétoire appréciée par la mesure du peptide-C après stimulation par le glucagon. Les variations de la sensibilité n'étaient pas en cause.

Le défaut de sécrétion d'insuline joue un rôle important à tous les stades du diabète de type II. Cependant, si l'épuisement de l'insulino-sécrétion est une constante des formes de diabète avéré et évolué, les anomalies

sécrétoires sont beaucoup plus hétérogènes pour les stades précoces de la maladie. Les divergences observées tiennent probablement aux moyens d'investigation explorant des mécanismes différents et à des groupes ou populations de malades dissemblables.

Les anomalies de la sécrétion insulínique dans les stades précoces de la maladie

Chez les sujets dont la tolérance au glucose est peu altérée, la relation entre l'insulino-sécrétion et la glycémie à jeun suit une courbe ascendante, puis descendante appelée « courbe de Starling ». Jusqu'à une valeur de 1,30 g/l, l'insulinémie croît avec la glycémie. Mais au-delà de cette valeur-seuil, l'insulino-sécrétion s'effondre avec l'ascension glycémique. Ceci est vrai à jeun comme après une charge orale de glucose où la glycémie moyenne suit le même type de courbe (fig. 1, 2 et 3).

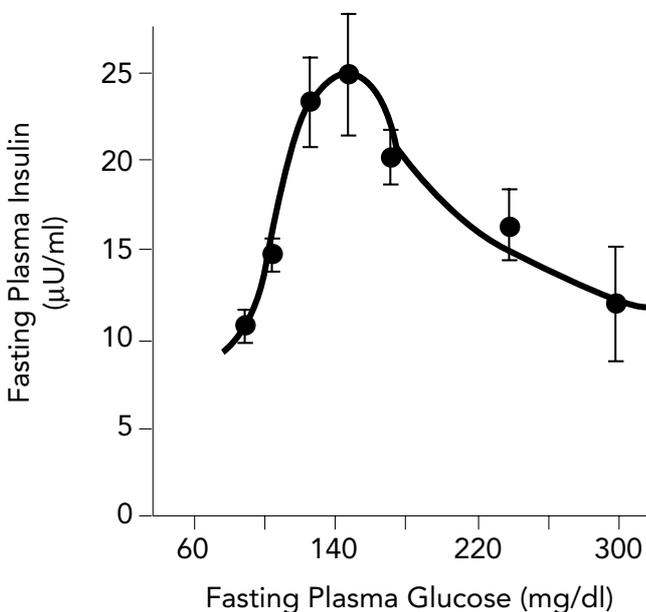


Figure 1

Relation entre la glycémie et l'insulinémie à jeun chez des sujets avec degrés variés d'hyperglycémie. D'après De Fronzo.

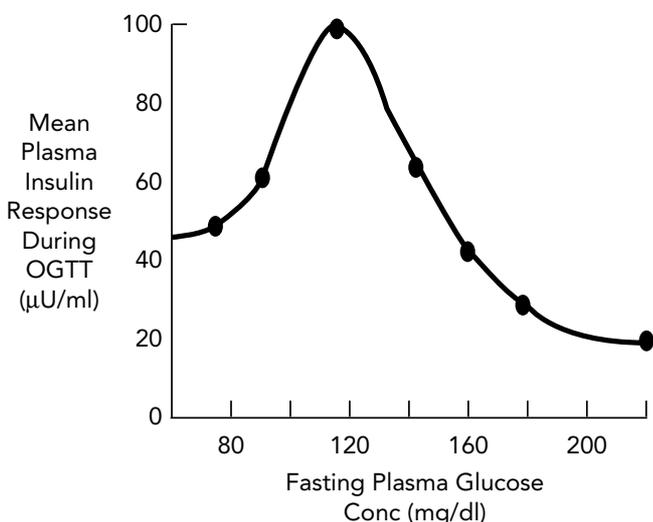


Figure 2

Courbe de Starling du pancréas pour la sécrétion d'insuline. Réponse glycémique moyenne à une hyperglycémie orale en fonction de la glycémie à jeun des sujets étudiés. D'après De Fronzo.

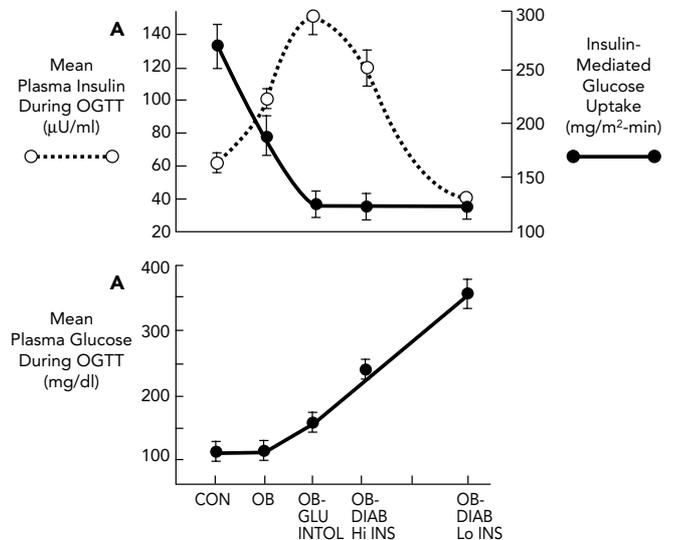


Figure 3

Relation entre l'insulinémie, la glycémie et la sensibilité à l'insuline chez des sujets normaux (CON), des obèses non diabétiques (OB), des obèses intolérants au glucose (OB-GLU intol), des obèses diabétiques hyperinsulinémiques (OB-DIAB-Hi INS), des obèses diabétiques hypoinsulinémiques (OB-DIAB Lo INS). D'après De Fronzo.

On remarquera que le seuil de transition qui marque l'incapacité de la cellule β à s'adapter à l'hyperglycémie est très proche de la définition actuelle du diabète (1,26 g/l). On peut en déduire que tout diabétique avéré est insulino-pénique au moins relativement. Il existe aussi des anomalies, non plus quantitatives, mais qualitatives de la sécrétion de l'insuline chez les patients à un stade précoce du diabète de type II. Les patients diabétiques et les sujets à risque sont caractérisés par un trouble fonctionnel particulier, la perte de la réponse insulínique précoce à un stimulus « glucose ». Lors de l'hyperglycémie provoquée par voie veineuse, la décharge d'insuline des 10 premières minutes est altérée. Tout se passe comme si la cellule β était incapable de reconnaître son stimulus physiologique pour mettre en jeu la libération des granules d'insuline. La sensibilité à d'autres sécrétagogues (glucagon, arginine, sulfamides) est intacte, et la réponse tardive au glucose est longtemps conservée. La cellule alpha, sécrétrice de glucagon, semble souffrir de la même cécité vis-à-vis du glucose, puisqu'elle est incapable de freiner sa sécrétion quand la glycémie s'élève. D'autres anomalies fines de l'insulino-sécrétion ont aussi été associées aux stades précoces du diabète de type II. Il s'agit de la perte du rythme oscillatoire rapide de la sécrétion d'insuline et d'une élévation du rapport molaire proinsuline/insuline dans le plasma.

Mécanismes de la perte de sécrétion insulínique au cours de l'évolution du diabète, les « gluco- et lipo-toxicités »

Indépendamment des anomalies primitives de la cellule β, le diabète lui-même et ses conséquences métaboliques altèrent le potentiel insulino-sécréteur. Cette altération porte à la fois sur la fonction (avec une réversibilité possible) et sur le stock de cellules β (étape de non-retour). L'hyperglycémie chronique crée les conditions d'une « glucotoxicité » et les altérations métaboliques complexes une « lipotoxicité ».

Le substratum génétique des altérations de l'insulino-sécrétion dans le diabète de type II est-il connu ?

La génétique du diabète de type II dans sa forme habituelle, polygénique, demeure inconnue. L'étude des formes monogéniques, plus aisée, a apporté des connaissances importantes sur les mécanismes pouvant conduire à des défauts de la sécrétion d'insuline. Les diabètes MODY sont des diabètes non-insulino-dépendants à début précoce dont la transmission familiale évoque un gène autosomique dominant. Cette forme est hétérogène et l'on distingue au moins 5 maladies différentes. La plus fréquente est le MODY 2 (60 % des cas de MODY en France). Elle est due à une anomalie du gène codant la glucokinase. Cette enzyme, présente dans les cellules β et aussi dans le foie, catalyse la phosphorylation du glucose en glucose - 6-phosphate, étape préalable à son effet insulino-sécréteur. Son Km élevé permet l'équilibre instantané de la concentration extra et intracellulaire de glucose, ce qui en fait un véritable « *glucose sensor* » pour les valeurs physiologiques de la glycémie. Le MODY 2 est un diabète assez bénin, caractérisé par une élévation isolée de la glycémie à jeun liée au fait que la cellule β est moins sensible au glucose. D'autres formes de diabètes monogéniques font intervenir le fonctionnement mitochondrial ou des facteurs de transcription spécifiques de la cellule β .

Ces formes monogéniques nous apprennent qu'un diabète peut survenir dans des circonstances diverses : anomalie sur la voie métabolique qui conduit du signal glucose vers la libération d'insuline, altération d'un facteur de transcription qui contrôle la synthèse d'enzymes ou de transporteurs ou bien qui permet la différenciation de la cellule β .

Insulino-résistance et diabète de type II

Production hépatique de glucose

Le matin à jeun, la production hépatique de glucose (PHG) du diabétique de type II est augmentée (+ 20 % environ par rapport à un sujet en bonne santé). De plus, la PHG est étroitement corrélée à l'hyperglycémie. Cette corrélation suggère que l'élévation de la PHG détermine l'hyperglycémie à jeun au cours du diabète de type II. L'augmentation de la PHG résulte d'une augmentation de la néoglucogénèse non compensée par la baisse de la glycogénolyse. L'augmentation de la néoglucogénèse résulte de 3 mécanismes ; a) une augmentation de la glucagonémie ; b) un afflux des précurseurs glucoformateurs ; c) une augmentation de la disponibilité des acides gras libres circulants. L'augmentation de la glucagonémie stimule l'expression des gènes codant pour les enzymes de la néoglucogénèse, en particulier la phosphoénolpyruvate kinase (PEPCK). L'afflux des précurseurs glucoformateurs résulte de la lipolyse (afflux de glycérol) accrue due à la moindre inhibition de la lipase hormonosensible du tissu adipeux, et au recyclage accru du lactate au niveau musculaire (cycle de Cori). L'augmentation de la disponibilité des acides gras libres circulants résulte de la moindre inhibition de la lipase adipocytaire (insulino-résistance du tissu adipeux). L'augmentation des AGL circulants s'accompagne d'une augmentation de leur afflux au foie où ils sont oxydés. L'oxydation intra-hépatique des acides gras fournit l'acétyl-CoA, l'énergie (ATP) et le NADH nécessaires au fonctionnement de la néoglucogénèse. La seule élévation de la néoglucogénèse n'explique pas l'augmentation de la PHG. En effet, chez

le sujet normal, lorsque l'on stimule la néoglucogénèse, la PHG n'augmente pas. Ce phénomène est appelé auto-régulation de la PHG. En fait, au cours du diabète de type II, il existe une surexpression de la glucose 6 phosphatase et une sous-expression de la glucokinase. Ces anomalies favorisent l'orientation du glucose 6 phosphate produit en excès par l'augmentation de la néoglucogénèse vers la formation de glucose qui est exporté dans la circulation.

En période post-prandiale, en réponse à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinémie, la production endogène de glucose est moins inhibée chez le diabétique de type II que chez le sujet en bonne santé. Ceci est probablement dû à la fois au fait que la néoglucogénèse est moins inhibée et à la moindre inhibition par l'insuline de l'activité de la glucose 6 phosphatase. Cette moindre inhibition de la PHG en réponse à un repas est responsable à elle seule de l'hyperglycémie post-prandiale excessive. En effet, l'absorption intestinale des glucides n'est pas altérée, et l'utilisation totale du glucose n'est pas différente de celle du sujet normal car l'hyperglycémie plus importante compense le déficit de sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (*cf. infra*).

Insulino-résistance

L'insulino-résistance se définit comme la nécessité d'un excès d'insuline pour obtenir une réponse à l'hormone quantitativement normale. Elle se traduit par une moindre efficacité de l'insuline sur ses tissus cibles.

L'insulino-résistance au cours du diabète de type II concerne le foie et les tissus périphériques insulino-dépendants (muscle squelettique et tissu adipeux). L'insulino-résistance hépatique se traduit par une moindre capacité de l'insuline à inhiber la PHG pour les raisons sus-décrites (néoglucogénèse excessive peu sensible à l'insuline ; surexpression de la glucose 6 phosphatase). L'insulino-résistance des tissus utilisateurs de glucose se traduit par une moindre capacité de l'hyperinsulinémie à stimuler l'utilisation du glucose en euglycémie. Le principal tissu responsable du déficit d'utilisation du glucose est le muscle squelettique (déficit de 50 % par comparaison au sujet normal). Il est difficile d'affirmer, en raison de difficultés méthodologiques *in vivo*, s'il existe un déficit du transport du glucose seul ou associé à un déficit de phosphorylation par l'hexokinase II (enzyme qui transforme le glucose en glucose 6 phosphate). Le transporteur du glucose responsable de l'entrée de glucose en hyperinsulinémie est GLUT4. Ce transporteur migre sous l'effet de l'insuline à partir d'un pool intracytoplasmique vers la membrane. Ce phénomène est appelé translocation du transporteur. Au cours du diabète de type II, le nombre total de transporteurs (cytoplasme plus membranes) est normal. C'est vraisemblablement le phénomène de translocation (ou le trafic intracellulaire) qui est altéré. La phosphorylation du glucose est aussi altérée (- 60 % environ). Un défaut d'activité basale et en réponse à l'insuline de l'hexokinase II a été mis en évidence dans le muscle de diabétique de type II ainsi que chez leurs apparentés, ce qui suggère une origine génétique.

En aval du transport-phosphorylation, il existe un déficit du métabolisme intracellulaire du glucose qui porte à la fois sur l'oxydation et le stockage (synthèse de glycogène). Le déficit d'oxydation (- 20 % environ par comparaison au sujet non diabétique) a été mis en évidence au moyen de la calorimétrie indirecte couplée au clamp hyperinsulinémique. Le déficit d'oxydation résulte d'un

déficit d'activation de la pyruvate deshydrogénase mitochondriale par l'insuline. Ce déficit d'activité de la pyruvate deshydrogénase résulte d'un excès d'oxydation des acides gras libres, en particulier chez le diabétique de type II obèse. L'excès d'oxydation des acides gras libres résulte de deux mécanismes : a) l'accroissement du flux des AGL circulants secondaire lui-même à une lipolyse adipocytaire accrue (insulino-résistance de la lipase hormono-sensible du tissu adipeux) ; b) l'excès d'oxydation des AGL provenant de la libération *in situ* dans le muscle des AGL contenus dans les stocks de triglycérides intramusculaires.

Le déficit de stockage du glucose (- 40 % à - 50 %) concerne exclusivement la synthèse de glycogène dans le muscle ; il a été mis en évidence par la résonance magnétique nucléaire lors d'un clamp hyperinsulinémique hyperglycémique (l'hyperglycémie a été choisie car le stockage de glycogène dans la vie quotidienne survient en période post-prandiale pendant laquelle cohabitent une hyperinsulinémie et une hyperglycémie). Le défaut de stockage du glycogène est lié à un déficit d'activation de la glycogène synthétase musculaire. Ce déficit est observé chez des apparentés des diabétiques de type II, ce qui suggère qu'il pourrait être d'origine génétique.

Glucotoxicité

La normalisation de la glycémie améliore l'insulino-résistance chez les diabétiques de type II, quelle que soit la manière de l'obtenir (insuline, hypoglycémifiants oraux, diététique). Ceci indique qu'il existe une composante de l'insulino-résistance qui est acquise en plus de l'insulino-résistance d'origine génétique.

Facteurs alimentaires, exercice physique et diabète de type II

Les deux principaux facteurs environnementaux qui favorisent le diabète chez les sujets génétiquement prédisposés sont le surpoids et la sédentarité. À côté de ces deux facteurs, la nature des glucides et des lipides de l'alimentation peut jouer un rôle. Les glucides ne créent pas de diabète *de novo*. Ils peuvent seulement être hyperglycémifiants chez des sujets à très fort risque de diabète soit par leur hérédité, soit par leur âge. Les études épidémiologiques semblent indiquer que la nature des glucides ingérés intervient toutefois ; les aliments à fort index glycémique et pauvres en fibres pourraient être diabétogènes chez les sujets fortement prédisposés au diabète. Pour les lipides, les acides saturés pourraient favoriser le diabète en aggravant l'insulino-résistance ou en la favorisant. Il existe une relation inverse entre la sensibilité à l'insuline et la teneur en acides gras saturés des phospholipides membranaires musculaires, cette teneur étant en partie déterminée par la nature des graisses consommées.

Pour approfondir

Le diabète subit actuellement un intense démantèlement nosographique grâce aux progrès de la génétique moléculaire. Il apparaît plutôt comme un syndrome répondant à une multitude de maladies. Si l'expression biologique, l'hyperglycémie, et ses conséquences, les complications, paraissent communes, la physiopathologie est elle diverse. La classification actuelle proposée par l'OMS distinguant diabète de type I, maladie auto-immune,

diabète de type II, association d'un déficit sécrétoire insulinaire et d'une insulino-résistance et diabètes secondaires (pancréatopathies, endocrinopathies) est en train de se lézarder. En effet, le diabète de type II paraît lui aussi regrouper un ensemble de maladies différentes. Des formes monogéniques ont pu être identifiées. Il s'agit des diabètes MODY (Maturity Onset type Diabetes in the Young) ou des diabètes secondaires à des cytopathies mitochondriales. Il est probable que la forme classique, dont le caractère multifactoriel faisant interagir plusieurs gènes de susceptibilité et des facteurs environnementaux est connu, va subir le même démantèlement dans les années qui viennent. Il est aussi possible que les associations de ces facteurs diabétogènes puissent être différentes d'un individu à l'autre. Les enjeux d'une telle approche nosographique sont d'importance puisqu'elle devrait conduire à des traitements déduits de la physiopathologie en cause, à un dépistage des sujets à risque pour les différentes formes de diabète et enfin à une prévention adaptée à chaque cas.

De nombreuses études ont été réalisées, soit chez des apparentés de diabétiques, soit des intolérants au glucose. Une population, les Indiens Pimas, a aussi été particulièrement étudiée du fait de la prévalence extrême de l'obésité et du diabète dans cette ethnie de l'Arizona. Chez les Indiens Pimas, par exemple, l'existence d'un hyperinsulinisme normalisé sur le degré de sensibilité à l'insuline est plus prédictif de diabète que l'hypoinsulinisme. Après 7 ans de suivi, 12 % des sujets relativement hyperinsuliniques à l'entrée de l'étude sont devenus diabétiques, contre seulement 3 % dans le groupe hypoinsulinique. En revanche, dans d'autres séries explorant des populations ou groupes ethniquement différents, le défaut sécrétoire insulinaire est plutôt prédictif du diabète.

La glucotoxicité a été démontrée sur des modèles animaux chez qui une élévation discrète de la glycémie avait été induite par une pancréatectomie partielle ou la perfusion de glucose. Dans ces modèles, il existe une perte des cellules β dans le pancréas et le développement d'un diabète franc. Le mécanisme de la glucotoxicité passe par la régulation de gènes et par des phénomènes de souffrance cellulaire. La sécrétion par les cellules β surstimulées de protéine amyloïde insulaire (hIAP, human Islet Amyloid Protein) conduit à des dépôts fibrillaires d'amylose au contact des îlots, points de départ de phénomènes fibrotiques. La lipotoxicité est un mécanisme connu depuis peu. Il existe dans la cellule β soumise à un environnement diabétique, un détournement des acides gras de l'oxydation vers le stockage de triglycérides. L'accumulation d'acyl-coA conduit à la production de céramides et de peroxyde d'azote (NO) qui entraînent la répression de certains gènes et des altérations de la mitochondrie conduisant à un phénomène d'apoptose cellulaire secondaire. Des données expérimentales sur un modèle animal (rat Zucker fa/fa, rat obèse devenant diabétique) suggèrent que les thiazolidinediones, ligands du récepteur PPAR gamma doués d'effets hypoglycémifiants, pourraient s'opposer à cette lipotoxicité et à la perte de cellules β . Il reste à vérifier si ceci est aussi vrai chez l'homme.

Les autres formes de MODY sont en général plus sévères dans leur expression clinique. Elles sont dues à des mutations de facteurs de transcription de la famille HNF (Hepatic Nuclear Factor) représentés aussi dans la cellule β . Le plus fréquent est le MODY 3 (20 à 50 % des MODY), dû à une anomalie sur le gène HNF-1 α . Le début peut être tardif. L'insulino-dépendance est souvent rapide sinon même parfois inaugurale (« pseudo type 1 »). Les autres MODY sont plus rares ; MODY 1 (HNF-4 α), MODY 5 (HNF-1 β). Des anomalies d'un autre facteur de transcription spécifique de la cellule β ont aussi été associées à des cas de diabète. Il s'agit du facteur PDX-1 ou IPF-1 impliqué dans le développement et la différenciation de la cellule β . Dans sa forme homozygote, l'anomalie conduit à une agénésie pancréatique et dans sa forme hétérozygote à un diabète de type II (MODY 4). Dans les formes monogéniques, il faut aussi inclure les diabètes par cytopathie mitochondriale, s'intégrant dans un tableau associant diabète non-insulino-dépendant (au moins transitoirement) et surdité de transmission matrilinéaire (MIDD, Maternally Inherited Diabetes and Deafness). Les muta-

tions (A3243G ou A14709T pour les plus fréquentes) portent sur l'ADN mitochondriale entraînant des altérations de fonctionnement de la chaîne respiratoire et de la production d'ATP. On peut imaginer que le manque d'ATP retentisse sur la phosphorylation du glucose et sur la fermeture des canaux potassiques ATP dépendants nécessaires pour la libération d'insuline induite par le glucose. Pour être complet, il convient enfin de rappeler que environ 10 % des diabétiques non-insulino-dépendants ne souffrent pas d'un diabète de type II, mais d'un diabète de type I dans sa forme lentement progressive (LADA, Latent Autoimmune Diabetes in Adults) caractérisée par la présence d'anticorps anti-îlots (anti-GAD, anti-Tyrosine phosphatase IA-2).

La moindre inhibition de la lipolyse adipocytaire chez le diabétique de type II est responsable d'une élévation du taux des AGL circulants au cours de la journée. Cette élévation est associée à un accroissement du flux de ces acides gras qui sont captés par le muscle et par le foie. Dans le muscle, les AGL entrent en compétition avec le glucose, c'est ce que l'on appelle le cycle glucose-acides gras ; dans le foie, l'oxydation excessive des acides gras captés entretient une néoglycogénèse excessive. L'inhibition de la pyruvate déshydrogénase dans le muscle est expliquée par l'excès d'acétyl CoA et de NADH produits par l'excès d'oxydation des acides gras. Les stocks de triglycérides musculaires sont excessifs chez le diabétique de type II obèses et il existe une corrélation entre les stocks intramusculaires de triglycérides et le degré d'insulino-résistance.

La glycogène synthétase musculaire est activée par une cascade de phosphorylations-déphosphorylations. Elle est activée par l'insuline via l'activation de la glycogène synthétase phosphatase ; un déficit d'activation de cette dernière pourrait être responsable du déficit d'activation de la glycogène synthétase par l'insuline. Il est à noter que la resynthèse de glycogène qui fait suite à la déplétion des stocks de glycogène induite par l'exercice n'est pas altérée chez le diabétique de type II. Le déficit d'activation de la glycogène synthétase concerne donc seulement l'activation par l'insuline. Un mécanisme autre que génétique a été proposé pour expliquer le déficit d'activation de la glycogène synthétase musculaire. Ce mécanisme impliquerait les stocks de glycogène eux-mêmes. En effet, le glyco-

gène inhibe sa propre synthèse en inhibant la glycogène synthétase. Le déficit d'oxydation du glucose observé chez le diabétique obèse orienterait le glucose vers la synthèse de glycogène. La déplétion chronique excessive des stocks de glycogène inhiberait en retour la synthèse de glycogène rendant compte du déficit de stockage lors d'une charge orale de glucides ou en hyperglycémie-hyperinsulinémie.

Le nombre et l'affinité des récepteurs dans les principaux tissus concernés par l'insulino-résistance, à savoir le foie et le muscle, ne sont pas affectés au cours du diabète de type II. Des mutations du récepteur ont été mises en évidence ici ou là chez certains patients, mais elles ne peuvent rendre compte de l'immense majorité des cas. Une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur a été rapportée dans les différents tissus, mais elle apparaît secondaire à l'hyperglycémie chronique et non primitive. Assez clairement, le déficit de signalisation de l'insuline siège au-delà du récepteur. La phosphorylation de IRS-1 et l'activation de la PI 3 kinase en réponse à l'insuline sont profondément altérées au cours du diabète de type II. Cependant, il faut noter que cette altération existe aussi au cours de l'obésité, mais à un degré moindre.

Les mécanismes proposés de la glucotoxicité sont de plusieurs ordres. L'accumulation de métabolites intracellulaires conduirait à une altération du transport du glucose. L'hyperglycémie s'accompagne d'une augmentation de la formation de glucose 6 phosphate, qui est métabolisé en glucosamine 6 phosphate et en UDP-N-acétylglucosamine par la glutamine-fructose-6-phosphate-amidotransférase. La surexpression de cette enzyme chez la souris induit une insulino-résistance caractérisée par une diminution de GLUT4. Une autre hypothèse est une augmentation de l'activité de la protéine kinase C qui conduirait à une phosphorylation des résidus sérine/thréonine de la sous-unité β du récepteur et à une diminution de l'activité tyrosine kinase.

Pour en savoir plus

Girard J. - Fondements physiopathologiques du diabète de type II. La Revue du Praticien, 1999; 49, 22-9.

Diabète de type II (2)

Prise en charge

Points à comprendre

Le diabète de type II constitue un problème de santé publique du fait de sa prévalence et en raison de la fréquence et de la gravité de ses complications. Le diabète de type II représente un groupe hétérogène de maladies associant, dans des proportions variables suivant les patients, insulino-résistance et déficit de l'insulino-sécrétion. La prise en charge inclut le suivi glycémique principalement, mais aussi celui des facteurs de risque vasculaire associés, ainsi que le dépistage des différentes complications de micro et de macro-angiopathie. En effet, le patient diabétique de type II est à risque de développer les complications spécifiques de l'hyperglycémie chronique, mais aussi et surtout à risque cardio-vasculaire. La thérapeutique répond à la physiopathologie de la maladie, avec en particulier des moyens de lutte contre l'insulino-résistance, et des moyens de lutte contre l'anomalie de l'insulino-sécrétion. Une autre classe de médicaments inhibent partiellement la digestion et donc l'absorption des glucides alimentaires.

Le nombre de personnes diabétiques est estimé en France métropolitaine à 1,8 million (3 % de la population), dont 90 % ont un diabète de type II. On estime à 250 000 le nombre de patients non diagnostiqués dans la population générale. La simplification des critères de diagnostic du diabète devrait permettre l'amélioration du dépistage et donc augmenter le nombre de cas reconnus. La prévalence du diabète de type II va considérablement augmenter en raison de trois phénomènes : la prévalence croissante de l'excès de poids, la sédentarité et l'allongement de la durée de vie.

A savoir absolument

Diagnostic

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l), vérifiée à deux reprises. Un autre critère de définition du diabète est une glycémie

supérieure ou égale à 2,00 g/l (11,1 mmol/l), à jeun ou non.

Les arguments en faveur d'un diabète de type II sont des arguments cliniques de probabilité : âge supérieur à 40 ans, indice de masse corporelle supérieur à 29 kg/m², topographie androïde de la surcharge pondérale, antécédents familiaux de diabète de type II, et pour les femmes, antécédents de mise au monde d'enfants de plus de 4 kilos.

Une fois le diagnostic de diabète de type II posé, il est nécessaire de prendre en charge le patient.

Le suivi du patient

Les objectifs généraux du suivi d'un patient diabétique de type II sont :

- réduire ou supprimer les éventuels symptômes comme la polyuro-polydypsie et l'asthénie.
- Prévenir, dépister et traiter les complications de micro-angiopathie (ophtalmologiques, rénales, neurologiques) et macrovasculaires.
- Promouvoir l'autonomie des patients en leur apprenant à se surveiller et/ou se traiter eux-mêmes.
- Améliorer la qualité de vie.

Le suivi glycémique

Un bon contrôle glycémique du diabète de type II est recommandé pour retarder, voire prévenir la survenue, et ralentir la progression des complications de micro et de macro-angiopathie.

L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le suivi du contrôle glycémique doit reposer sur le dosage de l'HbA1c effectué tous les trois à quatre mois. Pour un patient donné, le dosage de l'HbA1c doit être pratiqué dans le même laboratoire, pour permettre de comparer les résultats successifs. Le compte rendu du laboratoire doit spécifier la technique utilisée, et si cette technique a été certifiée par les Sociétés Internationales de standardisation. La méthode de dosage prônée est la chromatographie

liquide haute performance : HPLC (High Performance Liquid Chromatography). Les objectifs glycémiques se traduisent en objectifs d'HbA1c. Ils doivent être individualisés en fonction de l'âge du patient, des comorbidités et du contexte psycho-social. L'objectif optimal à atteindre est une valeur d'HbA1c inférieure ou égale à 6,5 %. Lorsque l'HbA1c se situe entre 6,6 et 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement peut être envisagée en fonction de l'appréciation des avantages et des inconvénients de ce changement. Lorsque la valeur de l'HbA1c est supérieure à 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement est recommandée.

Glycémie

L'autosurveillance glycémique au moyen de lecteurs automatiques de glycémies n'est pas systématique dans le suivi du diabète de type II. Elle est cependant utile dans trois situations :

- pour sensibiliser le patient à l'intérêt de la diététique et d'un exercice physique régulier ;
- pour déterminer la posologie d'un traitement antidiabétique au début ou lors d'un changement ;
- en cas de maladie intercurrente ou de prescription de médication diabétogène.

L'autosurveillance glycémique est nécessaire chez le diabétique de type II traité par insuline.

La mesure de la glycémie au laboratoire n'est pas indispensable pour le suivi du diabète de type II. Elle garde un intérêt dans les cas particuliers suivants :

- pour contrôler la précision des mesures de glycémie capillaire chez un patient qui pratique l'autosurveillance glycémique ;
- en cas de changement de traitement, d'affection intercurrente ou prescription de médication diabétogène, chez un patient ne pratiquant pas l'autosurveillance glycémique.

Dépistage des complications de micro-angiopathie

Complications oculaires

Un bilan ophtalmologique doit être pratiqué dès le diagnostic, puis une fois par an chez le patient diabétique de type II, non compliqué. Le bilan ophtalmologique annuel comprend la mesure de l'acuité visuelle, après correction optique, la mesure de la pression intra-oculaire, l'examen du cristallin et un examen du fond d'œil après dilation pupillaire réalisée au biomicroscope. L'angiographie rétinienne à la fluoresceine n'est pas un examen de dépistage et ne sera indiqué qu'en cas d'anomalie du fond d'œil à l'examen biomicroscopique.

Complications rénales

La néphropathie est une complication grave du diabète de type II. Il s'agit le plus souvent d'une glomérulopathie diabétique, mais il peut aussi s'agir d'une néphropathie d'un autre type ou d'une pathologie réno-vasculaire. Il convient de mesurer une fois par an la clairance de la créatinine. Pour que le résultat soit valide, le débit urinaire doit être de 2 ml/mn.

Il convient aussi de mesurer une fois par an la micro-albuminurie. Cette mesure est réalisée sur les urines des 24 heures. Un taux pathologique supérieur ou égal à

30 mg/24 heures, et retrouvé à trois reprises, est un signe de néphropathie diabétique et un marqueur de risque cardio-vasculaire.

Complications neurologiques

Il convient de procéder une fois par an à un examen neurologique à la recherche de signes de neuropathie périphérique volontaire ou autonome. Il est nécessaire d'y associer un examen clinique méthodique du pied pour dépister les sujets à risque de développer une lésion : recherche d'une neuropathie sensitive, recherche d'une artériopathie par la palpation des pouls périphériques, recherche de troubles de la statique du pied. Il faut inspecter le pied et rechercher des petites lésions, des troubles trophiques, des fissures, un érythème ou une mycose. Il convient de rappeler les règles d'éducation du patient à risque concernant l'hygiène du pied avec en particulier le choix de chaussures adaptées, l'inspection et le lavage régulier du pied, et soigner au plus tôt toute lésion suspecte.

Dépistage des complications de macro-angiopathie

C'est l'objectif principal de la prise en charge du patient diabétique de type II. En effet, comme l'a montré l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), le risque de complications cardio-vasculaires est majeur chez ces patients, non seulement à cause de l'hyperglycémie chronique, mais aussi à cause de la coexistence très fréquente d'autres facteurs de risque artériel. Le risque relatif de coronaropathie est multiplié par 3, et celui d'artériopathie périphérique par 4. En ce qui concerne la coronaropathie, il est à noter que l'ischémie myocardique chez le patient diabétique de type II est souvent silencieuse, principalement en raison d'une neuropathie autonome cardiaque associée.

Il convient de procéder une fois par an à l'examen clinique cardio-vasculaire, avec à l'interrogatoire la recherche de signes typiques ou atypiques évocateurs d'angor, de claudication intermittente, ou d'accident vasculaire cérébral ischémique transitoire. L'examen physique recherchera des signes d'artériopathie périphérique, avec en particulier la palpation des pouls pédiens et tibiaux postérieurs, et l'auscultation des artères carotides, de l'aorte abdominale et des artères fémorales.

Parmi les examens paracliniques, il convient de pratiquer une fois par an un électrocardiogramme de repos. L'électrocardiogramme d'effort ou la scintigraphie myocardique au thallium seront proposés en cas de signes cliniques typiques ou atypiques d'angor, en cas d'anomalies sur l'électrocardiogramme de repos, ou de manière systématique s'il existe des facteurs de risque cardio-vasculaire, à cause du caractère souvent silencieux de l'athérosclérose coronarienne. Les explorations par écho doppler des artères des membres inférieurs ne sont recommandées qu'en cas d'anomalies à l'examen clinique. En raison de l'absence de signes prémonitoires et de la gravité des accidents vasculaires cérébraux, une exploration par écho doppler des carotides se justifie si les facteurs de risque vasculaire s'accumulent.

Suivi des facteurs de risque cardio-vasculaire associés

La prise en charge du patient diabétique de type II comporte aussi le suivi des facteurs de risque vasculaire sou-

vent associés à l'hyperglycémie, et qui coexistent dans un contexte de surcharge pondérale : hypertension artérielle, anomalie lipidique et tabagisme éventuel.

HTA

La pression artérielle doit être mesurée au brassard à chaque consultation. Il existe d'autres moyens de mesurer la pression artérielle, en particulier la Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA). Cette méthode donne une appréciation du rythme nyctéméral de la pression artérielle. Chez le patient diabétique, on peut observer une modification de la courbe tensionnelle nyctémérale avec disparition de la diminution tensionnelle nocturne physiologique. L'hypertension artérielle sera définie pour une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mm de mercure et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm de mercure. Ces chiffres ont tendance à être revus à la baisse pour les patients diabétiques, avec en particulier un seuil de définition d'hypertension artérielle à 130/85 mm de mercure. L'hypertension artérielle associée au diabète peut être délétère sur l'évolution de la néphropathie, la rétinopathie et les maladies cardio-vasculaires.

Dyslipidémie

Un bilan lipidique à jeun doit être effectué une fois par an. Il comporte la mesure du cholestérol total, des triglycérides, du HDL cholestérol et le calcul du LDL cholestérol par la formule de Friedwald, si la triglycéridémie est inférieure à 4,5 g/l.

Les objectifs à atteindre sont :

- en prévention primaire de risque cardio-vasculaire : triglycéridémie entre 1,50 et 2 g/l selon le niveau de risque et les recommandations ; LDL < 1,60 g/l si le diabète est le seul facteur de risque ; LDL < 1,30 g/l s'il existe d'autres facteurs de risque que le diabète ;
- en prévention secondaire de risque cardio-vasculaire : triglycéridémie entre 1,50 et 2 g/l selon le niveau de risque et les recommandations ; LDL < 1 g/l.

Tabac

Toutes les mesures visant à aider l'arrêt d'un tabagisme doivent être mises en œuvre.

Tous ces facteurs de risque vasculaire associés doivent être traités et contrôlés, car ils augmentent considérablement la prévalence des complications cardio-vasculaires chez le patient diabétique de type II.

Traitement

Pour atteindre ces objectifs, plusieurs thérapeutiques sont à notre disposition.

Mesures nutritionnelles et activité physique

Toute prise en charge du patient diabétique de type II doit commencer par des mesures nutritionnelles, associées à un exercice physique régulier. Ces deux mesures améliorent la sensibilité des tissus à l'insuline. Elles peuvent suffire, tout au moins au début de la maladie, à atteindre les objectifs glycémiques recommandés.

Mesures nutritionnelles

La prise en charge diététique d'un patient diabétique de type II comprend plusieurs principes :

La prise en charge du surpoids ou de l'obésité

La ration calorique totale journalière prescrite n'est pas standardisée, mais elle est adaptée aux habitudes alimentaires, à l'état pondéral du patient et à l'activité physique. Cela impose de réaliser une enquête alimentaire. En cas de surpoids et d'obésité, une restriction calorique de 300 à 500 kcal/j environ par rapport à la consommation habituelle, ou de 15 à 30 % de l'apport calorique déclaré doit être proposée au patient (*cf. chapitre obésité*).

• L'apport glucidique

Sur le plan quantitatif, il doit correspondre à 50-55 % de la ration calorique totale, répartis en 3 repas.

Sur le plan qualitatif, les glucides simples (sucreries, bonbons, chocolats et autres sucres raffinés) doivent être évités au profit des glucides complexes, dérivés de l'amidon. En effet, les aliments contenant des glucides peuvent être classés selon leur pouvoir hyperglycémiant : c'est la notion d'index glycémique.

• L'apport lipidique

Sur le plan quantitatif, il doit représenter 30 à 35 % de la ration calorique totale. Il importe de se méfier des graisses « cachées ». En effet, l'apport lipidique ne se résume pas aux graisses d'assaisonnement, mais comprend les graisses contenues dans les autres aliments.

Sur le plan qualitatif, on préconise un équilibre entre acides gras mono-insaturés, poly-insaturés, saturés de 2, 1, 1, soit un apport de graisses saturées inférieur à 10 % de l'apport calorique total.

• L'apport protidique

Sur le plan quantitatif, il doit représenter environ 15 % de la ration calorique totale.

Sur le plan qualitatif, il n'y a pas de conseil particulier à donner dans la mesure où une alimentation variée permet généralement d'obtenir un apport protidique de bonne valeur biologique.

Dans la situation où existe une néphropathie diabétique, l'apport protidique doit être restreint à 0,8 g/kg/j pour diminuer la pente de décroissance du débit de filtration glomérulaire.

Activité physique

Les conditions optimales dans lesquelles elle doit être pratiquée sont définies comme suit :

- 3 à 5 fois par semaine pour avoir un effet métabolique prolongé ;
- sa durée doit varier entre 20 et 50 minutes.

La pratique de l'exercice physique n'est pas sans risque et doit être réalisée sous surveillance médicale. Diverses complications sont possibles : cardio-vasculaires chez un patient coronarien méconnu commençant un exercice d'intensité excessive sans bilan préalable ni précautions particulières, hémorragiques sur une rétinopathie proliférante méconnue, ostéo-articulaires. Il est donc nécessaire d'adapter les recommandations d'activité physique selon les possibilités de chacun.

Médicaments antidiabétiques oraux

Si les objectifs ne sont pas atteints trois mois après, il faut instituer un traitement médicamenteux, en association à ces mesures. Ce traitement fait appel à des médicaments antidiabétiques oraux, faisant partie de trois classes distinctes (tableau I) :

- médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline,
- médicaments stimulant la sécrétion d'insuline,
- médicaments inhibant la digestion et donc l'absorption des glucides alimentaires.

Médicaments améliorant la sensibilité à l'insuline

Il s'agit des dérivés d'un biguanide : la metformine. Ces médicaments sont indiqués en première intention et en monothérapie lorsqu'il existe une obésité associée au diabète de type II, c'est-à-dire le cas le plus fréquent. Ils améliorent la sensibilité à l'insuline principalement au niveau hépatique. Les contre-indications des biguanides sont l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique sévère, l'insuffisance cardio-respiratoire sévère et la grossesse. Les effets secondaires observés sont surtout digestifs, avec en particulier des troubles du transit à type de diarrhée.

Les thiazolidinediones sont des médicaments non encore commercialisés en France, qui améliorent la sensibilité à l'insuline, principalement au niveau musculaire et adipo-cytaire. Ils agissent par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires de la famille des PPAR-gamma (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) gamma.

Les médicaments stimulant la sécrétion d'insuline

Ces médicaments sont indiqués, soit en première intention et en monothérapie, lorsque le poids du patient est normal à la découverte du diabète, soit en deuxième intention et en association avec les biguanides, lorsque ceux-ci sont insuffisants pour obtenir les objectifs glycémiques. Ces médicaments agissent directement sur la cellule bêta des îlots de Langerhans pancréatiques, et la liaison à leur récepteur entraîne la stimulation de la sécrétion d'insuline. Il existe deux familles d'insulino-sécréteurs :

- les sulfamides hypoglycémiant, de durée et de puissance d'action variables,
- les glinides. Il s'agit d'insulino-sécréteurs de nouvelle génération, ayant une durée d'action plus courte que les précédents.

Les contre-indications à ces traitements sont l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique sévère, l'insuffisance cardio-respiratoire sévère et la grossesse. L'effet secondaire principal est le risque d'hypoglycémie, ce risque étant moindre avec les glinides.

Médicaments inhibant la digestion et l'absorption des glucides alimentaires

Il s'agit de médicaments inhibiteurs des alpha-glucosidases, c'est-à-dire des enzymes responsables de la digestion des glucides lents alimentaires, dérivés de l'amidon. Ces médicaments sont indiqués, soit en première intention et en monothérapie lorsque le déséquilibre glycémique est modéré et prédomine sur les glycémies post-prandiales, soit en association avec les deux premières classes de médicaments lorsque ceux-ci n'ont pas permis d'atteindre les objectifs glycémiques.

La seule contre-indication de ces médicaments est la grossesse. Les effets secondaires principaux sont d'ordre digestif, avec en particulier des troubles du transit et des douleurs abdominales.

Insulinothérapie

L'insulinothérapie a sa place dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type II. En effet, elle est indiquée dans trois situations :

- Lorsque l'association des trois classes des médicaments antidiabétiques oraux à doses maximales ne permet plus d'atteindre les objectifs glycémiques.
- Lorsqu'il existe une contre-indication aux traitements antidiabétiques oraux.
- Lorsqu'il existe un phénomène intercurrent, nécessitant une insulinothérapie transitoire, comme l'existence d'une complication aiguë du diabète, une intervention chirurgicale, une infection, un traitement concomitant avec risque de décompensation, comme une corticothérapie.

Il est donc important de comprendre que la prise en charge thérapeutique du diabète de type II correspond le plus souvent à des étapes successives pour un même patient. Chaque étape est généralement couronnée de succès, mais pour simplement quelques mois ou années du fait de la progression naturelle de la maladie, en particulier du trouble de l'insulino-sécrétion, principalement sous la dépendance de facteurs génétiques, et d'évolution plus ou moins rapide.

Tableau I
Principaux médicaments antidiabétiques oraux

| Classe | Mode d'action | Inconvénients | DCI | Nom commercial |
|--|---|-----------------------------|--|--|
| Biguanides | améliorent la sensibilité à l'insuline | troubles digestifs | metformine | Glucophage Stagid Glucinan |
| Sulfamides Hypoglycémiant et Glinides | stimulent la sécrétion d'insuline | prise de poids hypoglycémie | glibenclamide glimépiride gliclazide glipizide répaglinide | Daonil Amarel Diamicron Glibénèse Novonorm |
| Inhibiteurs des Alpha-glucosidases | inhibent la digestion des glucides alimentaires | troubles digestifs | acarbose miglitol | Glucor Diastabol |

Traitement des facteurs de risque associés

Il s'agit du traitement de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie.

En ce qui concerne le traitement antihypertenseur, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, du fait de leur effet néphroprotecteur, ainsi que les bêta-bloquants et les diurétiques sont préconisés en première intention.

Le choix du traitement hypolipémiant dépend du type d'hyperlipidémie, et de toutes façons après avoir considéré qu'il n'était pas possible d'obtenir un meilleur équilibre glycémique en renforçant les mesures hygiéno-diététiques et le traitement antidiabétique. Si l'hypercholestérolémie est prépondérante, situation non propre au diabète, les statines sont indiquées. S'il s'agit d'une hypertriglycéridémie isolée, les fibrates sont choisis. En cas d'hyperlipidémie mixte, si le taux de LDL est supérieur à 1,4 g/l et l'hypertriglycéridémie modérée, autour de 4 g/l, les statines sont employées ; si le taux de LDL est inférieur à 1,4 g/l, les fibrates sont indiqués.

Points essentiels à retenir

Le diabète de type II est le diabète le plus fréquent, et sa prévalence ne fait qu'augmenter, principalement à cause du mode de vie des populations, leur suralimentation et leur sédentarité. Il est nécessaire de dépister le diabète de type II chez les sujets présentant des facteurs de risque, par un dosage de la glycémie à jeun. Le diabète est défini lorsque celle-ci est supérieure ou égale à 1,26 g/l à deux reprises. Il est nécessaire de prendre en charge le patient dès le diagnostic du diabète, d'abord par des mesures hygiéno-diététiques qui améliorent la sensibilité à l'insuline, puis par des mesures médicamenteuses, en respectant des étapes successives jusqu'à l'insulinothérapie. Il est aussi très important de dépister et de traiter les éventuelles complications de micro et macro-angiopathie dès le diagnostic du diabète, car l'hyperglycémie a pu évoluer tout à fait silencieusement depuis longtemps, méconnue par le patient. Par la suite, il est justifié de surveiller régulièrement l'évolution de ces complications éventuelles.

Le patient diabétique de type II présente très souvent une surcharge pondérale de morphologie androïde, et d'autres anomalies métaboliques peuvent coexister réalisant le syndrome d'insulino-résistance. Ce sont principalement une hypertension artérielle et une dyslipidémie, qui, associées à un tabagisme éventuel, représentent des facteurs de risque d'athérosclérose, et expliquent la grande prévalence de complications cardio-vasculaires chez les patients diabétiques de type II. Ces facteurs de risque associés sont donc à prendre en charge de façon concomitante au diabète.

Pour approfondir

L'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) est une étude prospective qui a comparé l'efficacité d'un traitement conventionnel par régime seul et d'un traitement intensifié par biguanides, sulfamides hypoglycémiant ou insuline, sur les complications de micro et macro-angiopathie chez des patients diabétiques de type II nouvellement diagnostiqués. Cette étude a porté sur 5 102 patients suivis plus de 10 ans. Elle a montré une réduction de la morbi-mortalité liée au diabète de 12 %, de la micro-angiopathie de 25 % et de l'infarctus du myocarde de 16 % dans le groupe de patients traités de façon intensive par rapport au groupe traité par régime seul.

Cas clinique n° 1

Un patient âgé de 47 ans présente le bilan biologique à jeun récent suivant :

Glycémie : 2,05 g/l, cholestérolémie : 2,86 g/l, triglycéridémie : 3,74 g/l, HDL : 0,31 g/l.

Le patient pèse 93 kg et mesure 175 cm, avec un rapport taille/hanches à 1,06.

Il présente dans ses antécédents une polykystose rénale, avec une insuffisance rénale chronique et une créatininémie autour de 250 micromoles/l.

- 1) Quel est le trouble glucidique le plus probable ?
- 2) Quel est le trouble lipidique le plus probable ?
- 3) A quoi est associé le rapport taille/hanches sur le plan biologique et peut-on le rattacher aux anomalies métaboliques de ce patient ?
- 4) Quelle est votre stratégie thérapeutique ?

Cas clinique n° 2

Un patient âgé de 63 ans présente un diabète de type II évoluant depuis une quinzaine d'années. Il est traité par 3 cp/j de Daonil R et 3 cp/j de glucophage 850 R.

Son dernier bilan biologique montre une glycémie à jeun à 2,95 g/l et post-prandiale à 3,84 g/l, et une hémoglobine glyquée à 10,2 %.

Il a perdu 4 kg en 3 mois involontairement et se plaint d'une asthénie.

- 1) Quel est le diagnostic le plus probable ?
- 2) Celui-ci peut-il s'intégrer dans l'histoire naturelle du diabète de type II ?
- 3) Quel bilan complémentaire pratiqueriez-vous dans ce contexte ?
- 4) Quelle attitude thérapeutique concernant le diabète semble la plus adaptée ?

Diabète de type II (3)

Diabète et grossesse

Points à comprendre

La question "Diabète et Grossesse" doit s'analyser sous deux aspects :

- Le diabète est connu avant la grossesse
- Le diabète est découvert au cours de la grossesse.

Lorsque le diabète est connu avant la grossesse, le principal objectif du traitement est la normalisation glycémique dès la conception et durant le premier trimestre pour prévenir la survenue de malformations. La notion d'équilibre glycémique pré-gestationnel et de conseils et d'éducation aux femmes diabétiques jeunes susceptibles d'avoir une grossesse deviennent donc des points importants. Généralement, il s'agit d'un diabète de type I et il faut assurer une couverture insulinaire 24 heures sur 24, fractionner l'insuline par tranches horaires, obtenir une autosurveillance satisfaisante. Plus rarement, il s'agit d'un diabète de type II ; les antidiabétiques oraux deviennent contre-indiqués, et l'insulinothérapie devient obligatoire.

Lorsque le diabète est découvert au cours de la grossesse, la situation la plus fréquente correspond à un trouble de la glycorégulation se décompensant entre la 24^e et la 27^e semaine ; il n'y a donc pas de risque d'embryopathie. Les enjeux sont donc ceux de la périnatalité avec 3 risques : a) la macrosomie résultant de l'excès de substrat maternel ; b) la mort fœtale *in utero* dans les derniers jours de la grossesse ; c) l'hypoglycémie de l'enfant à la naissance. Ces 3 risques sont directement influencés par l'équilibre glycémique maternel. La découverte de ce trouble de la glycorégulation entre la 24^e et la 27^e semaine résulte de l'inadéquation de la sécrétion d'insuline à l'insulino-résistance qui se développe à ce stade au cours de toute grossesse. Ceci justifie un dépistage.

Dans tous les cas, la normalisation glycémique doit être obtenue tout au long du nycthémer, grâce aux conseils nutritionnels, efficaces à eux seuls le plus souvent, ou associés à l'insulinothérapie.

A savoir absolument

Les enjeux

Les enjeux d'une anomalie de la glycorégulation ou d'un diabète diffèrent en fonction du trimestre de la grossesse, c'est-à-dire du stade de développement de l'embryon et du fœtus.

Le premier trimestre

Pendant cette période, le diabète peut engendrer des malformations à type de fermeture incomplète du tube neural, de cardiopathie congénitale ou de dysgénésie osseuse. Le niveau glycémique au moment de la conception, voire l'environnement glycémique autour de l'ovule sont des facteurs susceptibles de prédisposer à ce type de malformation. Le contrôle de la glycémie dans la phase péri-conceptionnelle représente donc un enjeu majeur pour les femmes présentant un diabète déjà connu, c'est-à-dire en général un diabète de type I. Cependant, avec l'augmentation de fréquence des grossesses chez des femmes proches de la quarantaine, chez qui l'excès de poids est plus fréquent, conduit plus souvent qu'autrefois à prendre en charge des femmes enceintes ayant un diabète de type II. Par ailleurs des études sur culture d'embryons ont montré qu'un taux de corps cétoniques élevés était lui aussi susceptible de contribuer à une embryopathie ; l'acidocétose durant le premier trimestre doit donc à tout prix être évitée ; il ne faut cependant pas confondre cétose de carence insulinaire dangereuse et cétose physiologique de la grossesse qui elle est sans danger.

Le deuxième trimestre

Le deuxième trimestre correspond à la croissance du fœtus. Les enjeux du contrôle glycémique durant le deuxième trimestre seront donc ceux de l'éventuelle apparition d'une macrosomie ou d'un hydramnios. D'une façon schématique, on peut considérer qu'un excès de flux de substrat de la mère vers l'enfant conduira à un stockage des substrats en excès chez l'enfant. Ce stoc-

kage étant réalisé sous forme d'une hypertrophie du tissu adipeux conduisant à la macrosomie, elle-même source ultérieurement d'une dystocie des épaules.

Le troisième trimestre

Les enjeux du troisième trimestre sont ceux de la périnatalité ; un mauvais contrôle de la glycémie au cours du troisième trimestre est source d'un retard à la maturation pulmonaire ; les éléments essentiels de la périnatalité sont l'hypoglycémie néonatale, l'ictère et l'éventuelle mort *in utero*. La mort *in utero* durant les derniers jours de la grossesse est directement liée à un mauvais contrôle glycémique ; elle a été rapportée à une hypertrophie du septum du myocarde du fœtus ; la physiopathologie reste encore mal élucidée. L'hypoglycémie néonatale représente par contre une complication classique liée à l'hyperinsulinémie fœtale réactionnelle à l'hyperglycémie maternelle. D'une manière grossière, on peut dire que la glycémie de l'enfant à la naissance est l'image en miroir de la glycémie de la mère durant la dernière partie de la grossesse ; en quelque sorte, plus les glycémies de la mère seront hautes au troisième trimestre, plus celles de l'enfant risquent d'être basses à la naissance.

La grossesse : une situation métabolique particulière

Le profil hormonal et métabolique évolue au cours de la grossesse, directement influencé par le placenta. Celui-ci sécrète l'hormone lacto-placentaire dont le taux de sécrétion augmente continuellement tout au long de la grossesse. Cette élévation de l'HLP contribue au développement d'une insulino-résistance dont le degré s'accroît pendant la grossesse. Lorsque celle-ci survient chez une femme qui n'a pas de facteur associé d'insulino-résistance, ou qui présente une fonction pancréatique tout à fait satisfaisante, la femme enceinte restera normoglycémique tout au long de sa grossesse grâce à une insulino-sécrétion qui augmente de façon régulière et adaptée à l'état d'insulino-résistance. C'est ainsi qu'il a pu être montré qu'au cours d'une grossesse normale l'insulinémie pouvait augmenter de 100 à 200 %.

En revanche, s'il existe préalablement à la grossesse ou de façon concomitante des facteurs d'insulino-résistance surajoutés, alors les capacités pancréatiques peuvent éventuellement être dépassées et un trouble de la glycorégulation s'installe plus ou moins tardivement au cours de la grossesse aboutissant à ce que l'on appelle le diabète gestationnel. Les facteurs d'insulino-résistance prélabiles sont la surcharge pondérale avec particulièrement sa forme androïde, la sédentarité, et éventuellement l'âge. Cette évolution explique aussi chez la patiente diabétique de type I l'augmentation régulière des besoins en insuline, et lorsqu'un diabète n'est pas connu au préalable, l'installation du diabète gestationnel.

Grossesse patiente diabétique connue

Dans la mesure où nous avons vu que le contrôle glycémique est un facteur potentiel de malformation, toute patiente présentant un diabète de type I ou de type II en âge de procréer doit être éduquée, informée sur le fait

qu'une grossesse doit métaboliquement se préparer et que la conception devrait se concevoir dans un contexte de contrôle glycémique et d'hémoglobine glycosylée parfaitement normalisée. Il est donc du devoir de tout médecin suivant une patiente diabétique susceptible de désirer une grossesse de bien avoir informé et éduqué celle-ci pour que, à partir du moment où le désir de grossesse est formulé, le médecin soit prévenu et l'état métabolique soit parfaitement contrôlé. De même, elle doit savoir que tout au long de la grossesse elle sera suivie par son obstétricien et son diabétologue.

Durant la phase préconceptionnelle et la phase de gestation, les seuls outils thérapeutiques sont la diététique et l'insuline, quel que soit le type de diabète.

Cette analyse générale concerne surtout les femmes diabétiques de type I. En cas de diabète de type II, les anti-diabétiques oraux doivent être interrompus soit avant la conception si celle-ci est prévue, soit aussitôt que la grossesse est connue ; l'insulinothérapie s'impose alors ; les règles concernant cette insulinothérapie seront exactement les mêmes que celles préconisées à une femme diabétique de type I, avec cependant comme différence, qu'une patiente diabétique de type I a déjà l'expérience de l'insulinothérapie et de l'adaptation des doses avant sa grossesse, alors qu'une patiente diabétique de type II doit faire cette expérience dès le début de sa grossesse. Une hospitalisation éducative en milieu diabétologique s'imposera donc systématiquement pour que les objectifs thérapeutiques soient atteints le plus vite possible, mais avec rigueur et acquisition parfaite.

La diététique

En ce qui concerne la diététique, il n'y a pas de recommandations particulières, une femme diabétique de type I doit avoir des apports caloriques normaux satisfaisant la totalité de ses besoins, seule la régularité de la prise glucidique, repas par repas, doit être assurée au quotidien tous les jours et de manière répétitive. L'état gravidique ne modifie pas ces principes diététiques. Les conseils nutritionnels de la femme diabétique de type I enceinte sont exactement les mêmes que ceux de la femme non diabétique, hormis la régularité des apports glucidiques repas par repas.

L'insulinothérapie

L'insulinothérapie au cours de la grossesse doit permettre d'obtenir le meilleur contrôle glycémique possible, avec une des glycémies à jeun et postprandiales, confirmées par la normalisation de l'hémoglobine glyquée ; pour ce faire, les outils à utiliser sont au minimum 3 injections d'insuline, voire 4, et si c'était nécessaire le recours à une pompe à insuline ; l'essentiel est à la bonne utilisation et à la bonne manipulation de ces outils. L'insulinothérapie est de principe fragmentée, avec utilisation d'une insuline rapide le matin pour assurer le contrôle des glycémies postprandiales du petit déjeuner, une insuline rapide le midi pour assurer le contrôle des glycémies postprandiales du repas de midi, une insuline rapide le soir pour assurer le contrôle des glycémies postprandiales du repas du soir et une insuline semi-lente, voire ultralente pour assurer le contrôle des glycémies de la nuit et du réveil. Au cours de la grossesse, il arrive parfois que le contrôle de fin d'après-midi soit lui aussi difficile et que le recours à une deuxième insuline semi-lente le matin pour assurer le contrôle des glycé-

mies de fin d'après-midi soit justifiée. Par ailleurs, il peut exister des hypoglycémies en milieu de nuit et des hyperglycémies de fin de nuit rendant la manipulation de l'insuline semi-lente du soir difficile et devenant alors l'indication formelle à l'utilisation d'une pompe à insuline. Ces principes thérapeutiques étant compris, ils imposent la pratique d'une autosurveillance faite de 6 glycémies capillaires par jour avant et après chaque repas ; elles seules permettront d'assurer que l'insuline injectée pour une tranche de journée permet d'obtenir les effets glycémiques désirés sur cette tranche de journée.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu, la situation métabolique d'une grossesse est un élément évolutif, l'auto-surveillance devra donc être répétée tous les jours, afin de pouvoir réadapter le besoin insulinaire à chaque fois que nécessaire et sans prendre de retard ; ce besoin insulinaire, par définition, ayant tendance à augmenter tout au long de la grossesse.

L'éducation

Elle sera donc l'élément essentiel pour atteindre les objectifs, éducation à un comportement nutritionnel régulier, éducation à une autosurveillance bien faite (6 glycémies minimum tous les jours), notée sur un carnet, éducation à l'adaptation des doses d'insuline de manière anticipatoire et non pas de manière compensatoire (anticipatoire pour prévenir l'élévation postprandiale de la glycémie et non compensatoire pour rattraper une hyperglycémie dont de principe on n'admet pas l'existence). Même si une patiente est diabétique de type I depuis longtemps et a l'impression de tout savoir, il peut parfois être souhaitable de se donner quelques jours d'hospitalisation en structure éducative pour s'assurer que tout sera fait au mieux durant la grossesse et de bien rappeler à la patiente que ce qu'elle a pu connaître jusqu'à présent d'un diabète relativement stable et de besoins insuliniques relativement constants vont, au cours de la grossesse, totalement changer ; elle doit savoir et avoir compris que l'augmentation des besoins insuliniques tout au long de la grossesse est un phénomène physiologique pouvant multiplier par deux les besoins insuliniques au cours de la grossesse.

L'accouchement

Celui-ci conduit à l'expulsion du placenta, et donc à la fin de l'insulino-résistance, amenant à baisser de manière substantielle les doses d'insuline qui généralement retournent à leur niveau antérieur ; la patiente doit être prévenue de cette situation, elle doit par ailleurs être prévenue d'un certain degré d'instabilité de son diabète durant les semaines suivant l'accouchement.

En cas de diabète de type II préalable, l'insulinothérapie peut être suspendue et la reprise des ADO est possible s'il n'y a pas d'allaitement maternel envisagé, car il contre-indique les antidiabétiques oraux.

L'allaitement

Une femme diabétique de type I peut parfaitement allaiter son enfant, cet allaitement conduira aux mêmes conseils nutritionnels que pour une femme non diabétique.

En cas de diabète de type II, les ADO sont contre-indiqués pendant l'allaitement et celui-ci impose donc la poursuite de l'insulinothérapie qui sera suspendue à la fin de l'allaitement.

L'allaitement maternel est recommandé comme pour toutes les autres femmes. Une relation entre allaitement par le lait de vache et apparition ultérieure de diabète de type I a été évoqué dans certaines publications issues des pays du nord de l'Europe.

Surveillance des éventuelles complications dégénératives du diabète

Chez une femme présentant un diabète de type I ou de type II préalable à la grossesse, il importe de surveiller le caractère évolutif des éventuelles complications dégénératives ; deux organes sont particulièrement menacés : l'œil et le rein.

Pour ce qui concerne l'œil, il est recommandé d'avoir un examen de l'œil à tous les trimestres de la grossesse, surtout s'il existe une rétinopathie préalable, il faut savoir que l'angiographie fluorocéique n'est pas contre-indiquée au cours de la grossesse.

Le rein : lorsqu'il n'existe pas de néphropathie préalable, il n'y a généralement pas de problème. Lorsqu'il existe une néphropathie préalable, celle-ci a toujours tendance à s'aggraver au cours de la grossesse, il importe donc de surveiller la microprotéinurie et la créatinine, là aussi à tous les trimestres de grossesse. Leur évolution n'est pas forcément d'un mauvais pronostic ultérieur, puisque revenant à l'état antérieur généralement après l'accouchement. Cependant, une microprotéinurie qui tend à augmenter au cours de la grossesse est toujours un facteur de risque supplémentaire d'évolution vers une néphropathie gravidique et une HTA. Cette évolution vers l'hypertension est aussi favorisée par l'existence d'un surpoids préalable, ce qui est souvent le cas de la femme diabétique de type II qui devra donc particulièrement être surveillée sur ce point.

Le diabète gestationnel

Définition

Le diabète gestationnel dans sa définition européenne se caractérise par la découverte d'un trouble de la glycorégulation jusqu'à présent méconnu au cours d'une grossesse. Celui-ci apparaît généralement à la fin du deuxième trimestre vers le 7^e mois ; la physiopathologie de son apparition étant expliquée par ce que nous avons vu de l'évolution de l'insulino-résistance au cours de la grossesse. Il apparaît volontiers chez des patientes ayant des facteurs d'insulino-résistance associés : a) âge voisin de 40 ans ; b) surpoids ; c) antécédents familiaux de diabète de type II ou de surcharge pondérale dans la famille. Cependant, près de la moitié des diabètes gestationnels sont susceptibles d'apparaître chez des femmes qui n'ont pas de facteurs de risque particuliers ; ceci amène donc à discuter aujourd'hui de la stratégie de dépistage du diabète gestationnel, vu les enjeux qui ont été définis dans le premier paragraphe.

Les critères diagnostiques du diabète gestationnel

Ceux-ci ont été discutés, sont encore discutés et sont nombreux, variant d'un continent à l'autre, d'une décennie à l'autre. Aujourd'hui, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée à 100 g, interprétée selon les critères de Carpenter et Coustan (recommandation actuelle, mais

susceptible de modification dans les années à venir), reste le critère diagnostique le plus reconnu. Une glycémie supérieure à 1,80 g/l à la 60^e minute et une glycémie supérieure à 1,60 g/l à la 2^e heure sont nécessaires et suffisantes pour porter le diagnostic de diabète gestationnel. Cependant, il n'est pas question de pratiquer une épreuve d'hyperglycémie provoquée à toutes les femmes, des tests de dépistage ont donc été proposés.

Le dépistage le plus habituel de diabète gestationnel se fait grâce au test de O'Sullivan : la mesure d'une glycémie une heure après la prise de 50 g de glucose (prise à n'importe quel moment de la journée) permet de dépister les femmes à risque d'avoir un diabète gestationnel si cette glycémie est supérieure ou égale à 1,40 g/l. Dans certains pays, il est proposé qu'il soit fait systématiquement à toute femme enceinte entre la 24^e et la 26^e semaine. Il a cependant été proposé de définir un risque bas dispensant d'avoir recours au dépistage : il est considéré qu'une femme est à faible risque lorsqu'elle a moins de 25 ans, avait un poids normal avant la grossesse, ne fait pas partie d'un groupe ethnique susceptible d'avoir un trouble de la glycorégulation, n'a pas d'antécédents familiaux du premier degré de diabète, n'a pas d'histoire d'anomalie de la tolérance glucidique et n'a pas d'antécédents obstétricaux. Ces critères montrent en fait que peu de femmes seraient susceptibles d'être dispensées du dépistage. Le dépistage systématique reste malgré tout non codifié dans notre pays pour le moment.

Devant un test de O'Sullivan considéré comme positif, il faut alors faire pratiquer l'épreuve d'hyperglycémie provoquée à 100 g de glucose.

Sur le plan métabolique, le diagnostic de diabète gestationnel ne présume pas de la thérapeutique, il engendre par contre des objectifs thérapeutiques bien déterminés.

Les objectifs thérapeutiques

Tous les ans, les recommandations sont publiées permettant de définir les objectifs thérapeutiques ; ceux-ci sont caractérisés comme une glycémie sur sang total inférieure à 0,95 g/l, ou sur plasma inférieure à 1,05 g/l à jeun, et une glycémie postprandiale inférieure à 1,40 g/l sur sang total à 1 h, ou 1,55 g/l sur plasma à 1 h, ou bien inférieure à 1,20 g/l sur sang total à 2 h, ou 1,30 g/l sur plasma à 2 h. Il est de plus en plus recommandé d'avoir recours à l'autosurveillance glycémique pour contrôler si les objectifs thérapeutiques sont atteints aux différents temps de la journée, en laissant le choix des critères postprandiaux à 1 h ou à 2 h ; il importe cependant que les lecteurs de glycémies utilisés aient un contrôle de qualité régulier. Si les objectifs thérapeutiques sont les glycémies maximum tolérables, il faut bien savoir qu'il a été décrit récemment un continuum et qu'il est considéré que c'est à partir d'une glycémie postprandiale à 0,95 g/l que se trouve le seuil de début des risques.

Les outils thérapeutiques

Les outils thérapeutiques permettant d'atteindre les objectifs métaboliques glycémiques sont la diététique, et si jamais celle-ci ne permet pas d'atteindre les objectifs, l'insulinothérapie.

La diététique

• L'apport calorique

Si la femme ne présente pas de surpoids en début de grossesse ou en cours de grossesse, les apports recommandés sont la poursuite de sa consommation habituelle ;

il a pu être préconisé une augmentation de 100 à 150 calories par jour, mais il n'existe aujourd'hui aucune preuve justifiant de cette augmentation ; ceci veut donc dire que la grossesse ne justifie pas d'une augmentation majeure des apports caloriques. On trouve des propositions allant de 30 à 32 kcalories/kg durant la deuxième partie de la grossesse chez la femme ayant un poids normal.

Par contre, lorsqu'il existe un surpoids préalable (BMI > 30), une consommation spontanée habituelle excessive, une correction des apports est éventuellement proposée, en sachant que celle-ci ne doit pas être restrictive, mais doit ramener la consommation aux besoins réels. La grossesse n'est pas le meilleur moment pour pratiquer un régime hypocalorique ; celui-ci conduit toujours à des enfants avec des petits poids à la naissance.

• La ration glucidique au sein de l'apport

Une fois l'apport calorique déterminé, un consensus existe pour que la ration glucidique assure de 40 à 50 % de l'apport calorique ; il est en revanche recommandé d'avoir recours à des aliments de faible index, des études en ayant montré l'intérêt. La répartition en 3 repas semble la plus souhaitable, en essayant d'éviter les collations glucidiques. Il semble par ailleurs qu'il faille particulièrement se méfier d'une charge glucidique trop importante au niveau du petit déjeuner, il existe en effet une tendance à une hyperglycémie postprandiale plus marquée après ce repas qu'après les autres.

• Les autres nutriments lipido-protéidiques

Les autres nutriments sont le complément de la ration calorique. On doit veiller à ce que l'apport lipidique ne soit pas excessif pour ne pas être source d'insulino-résistance.

L'apport protéique doit être respecté selon les recommandations de la population générale. Dans nos pays, il n'existe pas de problème d'apports protéiques insuffisants, il faut cependant savoir qu'il a pu être évoqué une relation entre la carence protéique et l'éventualité d'un diabète de type II ultérieur pour l'enfant en cas de carence extrême.

L'insulinothérapie

Si la diététique ne permet pas d'atteindre les objectifs thérapeutiques tels qu'ils ont été fixés, le seul outil thérapeutique ultérieur est l'insulinothérapie. L'insulinothérapie sera conduite selon les principes vus dans le cas du diabète de type I, c'est-à-dire ayant recours à des insulines à action rapide prescrites et adaptées aux tranches horaires où l'hyperglycémie a été constatée. Elle sera entreprise dès que les objectifs ne sont pas atteints.

Remarques sur les outils thérapeutiques

Ayant bien compris que le métabolisme glucidique était évolutif tout au long de la grossesse, il est évident que les résultats glycémiques obtenus au cours de la surveillance d'un diabète gestationnel seront eux aussi évolutifs. Ceci justifie l'autosurveillance, il est en effet possible à un moment donné de la grossesse d'atteindre les objectifs thérapeutiques par une prescription diététique et de ne plus les atteindre quelques semaines plus tard. Seule une surveillance régulière du contrôle métabolique permettra de voir arriver cette difficulté.

Il en est de même lorsqu'une insulinothérapie aura été mise en route. Il est hautement probable que les besoins insuliniques aillent en augmentant dans les semaines suivantes, seule l'autosurveillance permettra de suivre le phénomène et d'adapter les doses d'insuline ; il importe, tout au long de la surveillance du métabolisme glucidique au cours d'une grossesse, de bien se souvenir que la situation est évolutive.

Les autres objectifs nutritionnels à ne pas oublier

Les besoins en autres nutriments (fer, acide folique, vitamine D) sont comparables à ceux de la grossesse normale. La supplémentation en acide folique est de plus en plus recommandée dans la population générale pour prévenir les anomalies de formation du tube neural. Dans la mesure où ces anomalies sont plus fréquentes en cas de diabète, il semble logique de particulièrement faire attention à cette supplémentation chez la femme diabétique préalablement connue à la grossesse ; les doses proposées sont de 0,2 mg/j d'acides foliques par jour, la dose pouvant être augmentée à 3 à 4 mg s'il existe déjà des antécédents de malformation de la crête neurale. Cependant, pour être efficace, la supplémentation doit être entreprise quatre semaines avant la conception et poursuivie deux mois au-delà.

Enfin, il existe suffisamment de données dans la littérature pour insister sur la prescription de vitamine D à partir du 6^e mois, soit 100 000 unités en une prise, soit 800 unités par jour pendant le 3^e trimestre, cet élément permettant d'obtenir une meilleure calcémie chez l'enfant et ayant été décrit comme permettant d'assurer un meilleur objectif du contrôle tensionnel.

L'allaitement

Le diabète gestationnel n'est en aucun cas une contre-indication à l'allaitement maternel.

Le devenir de la mère

Au-delà de l'accouchement, les problèmes métaboliques de la mère ne sont pas totalement résolus, un certain nombre d'entre elles étant exposé à évoluer vers un vrai diabète de type II, surtout si une surcharge pondérale est déjà présente ou se développe ultérieurement.

Il importe de proposer un contrôle du métabolisme glucidique à toutes ces femmes après le retour de couches. Pour toutes celles qui sont à risque de diabète de type II, le contrôle des facteurs de risque semble important, c'est-à-dire contrôle des apports caloriques et de l'état pondéral, pour toutes les autres qui n'ont pas de facteurs de risque connus (poids normal), une nutrition de bon sens semble suffisante.

Cas clinique

Madame A., 38 ans, a déjà mené à bien une grossesse il y a 4 ans ; le poids de l'enfant à la naissance était de 3,250 kg ; aujourd'hui elle consulte parce qu'une nouvelle grossesse est en cours ; elle mesure 1,65 m et avant le début de cette nouvelle grossesse elle pesait 73 kg, aujourd'hui elle en pèse 83 à la 27^e semaine de grossesse. L'obstétricien qui la suit n'a noté aucune anomalie obstétricale, la hauteur utérine est normale, l'échographie fœtale est elle aussi correcte, il a cependant demandé un test de O'Sullivan qu'il a considéré comme anormal et a fait pratiquer une épreuve d'hyperglycémie provoquée à 100 g qui donne les résultats suivants :

| T 0 | T 120 | T 160 | T 180 |
|------|-------|-------|-------|
| 0,80 | 1,90 | 1,70 | 1 |

Une consultation de nutrition a été proposée et c'est ainsi que vous voyez la patiente aujourd'hui.

Commentaires

Cette patiente présente 3 critères qui ont justifié le dépistage systématique du diabète gestationnel : l'âge, le poids préalable à la grossesse, la prise de poids durant la grossesse et ceci malgré un suivi obstétrical strictement normal ; la glycémie, une heure après charge à 50 g, devait donc dépasser les 1,40 g/l pour que l'obstétricien demande l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. C'est l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et elle seule qui permet de porter le diagnostic de diabète gestationnel et non le test de dépistage de O'Sullivan. Après étude du comportement alimentaire, le diabétologue nutritionniste a donc proposé une correction des excès alimentaires qui doivent exister vu le surpoids initial ; il a expliqué à la patiente la nécessité de supprimer les grignotages, de répartir de manière régulière ses rations glucidiques, et il lui a proposé un suivi glycémique pour s'assurer que les objectifs légalement définis sont atteints : glycémie < à 1,10 g/l à jeun, 1,20 g/l en postprandial. Il l'a informé de la nécessité de garder une alimentation équilibrée, de ne pas tomber dans un excès inverse, c'est-à-dire dans une diététique trop restrictive. Il la reverra pour juger des résultats et décidera éventuellement d'y adjoindre une insulinothérapie si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints.

Il prévient enfin cette femme que celle-ci doit être revue après le retour de couches pour s'assurer de son contrôle métabolique personnel en dehors de tout état gravidique et bien sûr en profiter pour lui donner les conseils qui lui permettront d'éviter d'évoluer ultérieurement vers un véritable diabète de type II.

Pour approfondir

Sur le plan métabolique, les choses peuvent être décrites d'une façon légèrement différentes caractérisées par ce que l'on appelle une phase d'anabolisme facilité durant la première partie de la grossesse et d'une phase de catabolisme ensuite. L'anabolisme facilité survient durant les premiers mois de la grossesse et n'a en fait pour finalité physiologique que d'assurer la constitution de stocks maternels susceptibles d'être utilisés ensuite au cours de la grossesse. Cette situation d'anabolisme physiologique n'a généralement aucune traduction clinique chez des femmes non diabétiques ; par contre chez les femmes diabétiques de type I, elle explique l'apparition d'hypoglycémies et la diminution des besoins insuliniques parfois observés durant les premiers mois de grossesse. Dès le deuxième trimestre, la situation métabolique s'inverse et se caractérise par un catabolisme conduisant à un excès d'acides gras circulants ; cette phase de catabolisme a comme finalité physiologique de mettre les substrats nutritionnels maternels à la disposition du fœtus sous l'influence de la lipolyse facilitée par l'hormone placentaire ; cet excès de substrats circulants entre autres lipidiques, concourt à l'insulino-résistance ; il importe de ne pas accélérer la lipolyse par un apport glucidique insuffisant.

Pour en savoir plus

Diabetes Metab., 1997; 23, 5-50 6. *Le diabète gestationnel.*
Diabetes Reviews, 1996; 41, 1-127. *Diabetes and Pregnancy.*

Athérosclérose (1)

Physiopathologie, évaluation du risque cardio-vasculaire et prévention nutritionnelle

Points à comprendre

- ▶ Les complications cardio-vasculaires ischémiques constituent la première cause de mortalité des Français âgés de plus de 65 ans. Elles sont le plus souvent la conséquence de l'athérosclérose, processus insidieux qui correspond aux remaniements de la paroi des gros troncs artériels consécutifs à une agression. Il s'agit de remaniements variables de l'intima comportant une accumulation focale de lipides, glucides complexes, produits sanguins, matériel fibrineux et dépôts calcaires accompagnés de modifications de la média.
- ▶ La formation des plaques est induite par le contexte environnemental et celles-ci surviennent dans des zones électives du fait de contraintes physico-élastiques qui s'appliquent à la paroi. La réponse est de type fibro-proliférative et inflammatoire, accentuée en présence d'une dyslipoprotéïnémie et d'un diabète. La déstabilisation des plaques plus que le degré de sténose fait le pronostic en provoquant la survenue d'une thrombose, elle-même responsable d'un infarctus.
- ▶ L'enchaînement de l'athérosclérose et de ses complications thrombotiques aboutit au concept d'athérothrombose, processus multifactoriel. Il résulte d'une interaction entre des facteurs environnementaux parmi lesquels la nutrition joue un rôle majeur et une susceptibilité génétique propre à chaque individu. Ceci explique la variabilité du pronostic en dépit d'un niveau d'exposition similaire aux facteurs de risque ou inversement pour des malades ayant un génotype identique.
- ▶ Parmi les macro-nutriments, les lipides, en particulier leur qualité, jouent un rôle central dans la prévention du risque vasculaire, il n'est toutefois pas exclusif et il faut également considérer les micro-nutriments, tels que les divers anti-oxydants naturels et également l'effet plausible d'une consommation d'alcool modérée.
- ▶ La prise en charge d'un sujet à risque cardio-vasculaire s'inscrit dans la durée et implique une démarche raisonnée avant d'entreprendre une prise en charge prolongée qui a un retentissement individuel et collectif.
- ▶ La conduite à tenir face à une dyslipoprotéïnémie a été dissociée pour des raisons de clarté, mais cet aspect doit être intégré dans la gestion du risque vasculaire.

Estimation du risque cardio-vasculaire d'accidents ischémiques

Marqueurs versus Facteurs de risque

Plus de 200 marqueurs de risque vasculaire ont été identifiés. La démonstration d'une relation de causalité a été apportée seulement pour une fraction d'entre eux par la mise en évidence d'une diminution des complications cardio-vasculaires (CV) lors d'une réduction de leur exposition quand ils sont modifiables. Cette caractéristique leur confère le label de Facteur de risque cardio-vasculaire (FRCV). Certains marqueurs de risque non modifiables sont associés étroitement à la survenue de complications avec un faisceau d'arguments suggérant un effet causal, le label de FRCV leur a été appliqué par extension. Les FRCV servent à la prédiction du risque et également à évaluer l'impact d'une action préventive en se fondant sur la variation d'un marqueur biologique (ex LDLc). La mesure échographique de l'épaisseur intima média de la carotide primitive (EIMc) et/ou la détection de plaques infra-sténosantes fournissent des indicateurs morphologiques qui ont été corrélés étroitement lors de plusieurs études prospectives avec le risque de complication coronaire ischémique. La place exacte de l'utilisation de la mesure de l'EIMc en pratique clinique n'est pas encore établie avec certitude et à ce stade sa réalisation systématique en dehors de la recherche clinique n'est pas recommandée pour apprécier le niveau de risque cardio-vasculaire avant de traiter, car la mesure est extrêmement dépendante de l'opérateur et son intérêt pratique non formellement établi.

Validité des facteurs de risque

Plusieurs grandes études de cohorte dont MRFIT et Framingham ont établi la place respective des principaux facteurs de risque. Ceux-ci pour être pertinents doivent vérifier un ensemble de propriétés : la relation avec le risque vasculaire doit être *linéaire de type dose effet*, il doit y avoir une *cohérence* avec des données de physiopathologie et expérimentales, la relation doit être concordante dans une série d'études, elle doit être suffisamment *puissante* pour avoir une réelle signification clinique et elle

doit enfin être *indépendante*, c'est-à-dire demeurer significative quel que soit le niveau des autres facteurs de risque. La causalité ne peut être réellement établie que pour les facteurs modifiables. Les principaux facteurs de risque sont représentés au sein de la figure ci-jointe (figure 1). On constate que la nutrition a un effet direct ou indirect sur un grand nombre d'entre eux.

| FRCV non modifiables | FRCV modifiables |
|----------------------|----------------------|
| Sexe masculin | Tabac |
| Age | HTA* |
| Ménopause | Dyslipidémies* |
| ATCD personnels | LDLc* |
| ATCD familiaux | TG* |
| | HDLc* |
| | Lp(a) |
| | Insulino-résistance* |
| | Obésité abdominale* |
| | Diabète |
| | Sédentarité |

Figure 1

Principaux facteurs de risque cardio-vasculaires

* correspond à une influence de la nutrition

Estimation du risque cardio-vasculaire

Les différents facteurs de risque ont un effet synergique sur le risque de complications et la combinaison de plusieurs facteurs ayant une faible intensité conduit à une augmentation du niveau de risque qui est souvent supérieure à celle obtenue avec l'exposition intense à un facteur unique. Il est important d'estimer le plus précisément possible le risque cardio-vasculaire d'un individu afin de mieux cibler les explorations de dépistage et bien focaliser les traitements de prévention les plus agressifs chez les sujets les plus à risque. Les sociétés savantes européennes impliquées dans la prévention cardio-vasculaire considèrent que le niveau de risque considéré comme élevé correspond à une probabilité de 20 % de présenter une complication ischémique dans un délai de 10 ans.

Différents modèles numériques prédictifs ont été mis au point à partir des données d'études de cohorte. Pour la France, on emploie souvent l'étude de Framingham avec un ajustement lié à la moindre prévalence des complications ischémiques en France par rapport aux USA (modèle de Laurier : www.hbrous-sais.fr/Scientific/fram.html). La validité de ces modèles n'est que partiellement établie et la précision apparente fournie par les équations doit être relativisée du fait de l'intervalle de confiance qui peut être considérable dans certaines situations particulières où les études de cohorte manquaient de puissance statistique, de l'absence de prise en compte de certains facteurs de risque et de l'évaluation grossière du niveau de l'exposition à certains facteurs tels que le tabagisme.

La solution la plus simple actuellement consiste à additionner le nombre de facteurs de risque en retranchant les facteurs correspondant à un effet protecteur (essentiellement l'augmentation du HDLc > 0,6 g/l). Les seuils d'intervention pour les mesures préventives sont d'autant plus bas que le nombre de facteurs de risque (*voir chapitre dyslipidémie*) est élevé.

Prise en charge nutritionnelle du risque vasculaire

Intégration du niveau de risque : prévention secondaire et co-morbidités

La survenue d'une complication ischémique (coronarienne, cérébrale, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)) place d'emblée un individu dans une catégorie à risque élevé d'une seconde complication ischémique, ce qui implique une mise en œuvre intensifiée des mesures de prévention nutritionnelle. La présence d'un diabète sucré expose l'individu, même sans antécédent cardio-vasculaire, à un risque comparable à celui d'un sujet non diabétique ayant un tel antécédent. En revanche, il n'est pas logique de soumettre une proportion importante de la population à des mesures nutritionnelles drastiques, alors que le niveau de risque de l'essentiel de la population est faible et que le retentissement des mesures nutritionnelles peut être potentiellement néfaste pour certains sous-groupes. C'est le cas par exemple des personnes âgées qui sont menacées de dénutrition et des sujets très jeunes. Le ratio risque/bénéfice doit systématiquement être pris en compte, en particulier lors de pathologies intercurrentes qui peuvent remettre en cause à moyen terme le bénéfice qui est attendu à long terme.

Intégration des recommandations

La mise en place des mesures nutritionnelles ne constitue pas une fin en soi, elles doivent être intégrées avec les autres mesures préventives, en particulier avec le sevrage du tabac et l'accroissement du niveau d'activité physique, en tenant compte du contexte propre à chaque sujet : âge, sédentarité, prévention secondaire (*voir chapitre spécifique*). Elles constituent le prélude à l'introduction d'un traitement hypolipidémiant dont l'efficacité sera ainsi renforcée.

Recommandations théoriques

Les données d'épidémiologie nutritionnelle ont fourni certaines orientations fortes vers des facteurs favorisants et des facteurs protecteurs vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires. Les études d'intervention nutritionnelle en prévention primaire ou secondaire apportent des arguments complémentaires.

La qualité des lipides alimentaires compte autant que leur quantité, dans la prévention contre l'athérosclérose.

On recommande certes :

- de restreindre l'apport lipidique à 35 % de l'apport énergétique total (AET),
- de tempérer l'apport en cholestérol à moins de 300 mg/j, mais aussi :

- de limiter le contingent en acides gras saturés à moins de 10 % de l'AET,
- de permettre un apport suffisant en acides gras mono-insaturés (15 % de l'AET),
- d'optimiser l'apport en acides gras polyinsaturés, sans atteindre 10 % de l'AET, en élargissant les sources de polyinsaturés en n-6 et en n-3,
- de promouvoir la consommation de fibres et surtout d'agents anti-oxydants naturels,
- de modérer l'apport sodé,
- d'obtenir un amaigrissement au moins partiel en cas d'excès pondéral,
- d'admettre une consommation d'alcool modérée.

Il n'est pas souhaitable, en dehors d'une hypertriglycéridémie dont la dépendance stricte de l'alcool aurait été documentée, de recommander un sevrage total. Inversement, la consommation d'alcool dans une perspective de prévention cardio-vasculaire ne doit pas être encouragée du fait des effets latéraux chez les surconsommateurs.

Il n'est pas logique de promouvoir actuellement la consommation de suppléments vitaminiques dans une perspective de prévention cardio-vasculaire ni d'agents anti-oxydants tels que les polyphénols, la vitamine E et d'autres apparentés, puisque la démonstration de leur efficacité dérive le plus souvent d'études *ex vivo* reposant sur des critères intermédiaires contestables.

Recommandations diététiques pratiques (tableau I)

Mesures positives

- Accroître la consommation de poisson à raison d'une ration au moins deux fois par semaine.
- Privilégier les huiles végétales (maïs, pépin de raisin, tournesol, soja), à l'exception de l'huile de palme et des préparations industrielles à base d'huile hydrogénée. Les huiles d'arachide et d'olive sont les principales sources d'acides gras monoinsaturés, les autres huiles fournissent surtout des AGPI n-6. L'huile de colza apporte des quantités significatives d'acide alpha-linolénique précurseur des AG n-3.
- Préférer les laitages partiellement écrémés et utiliser le beurre en quantité raisonnée...
- Consommer quotidiennement une margarine additionnée d'esters de phytostérol pour les sujets ayant un risque cardio-vasculaire élevé ou une hypercholestérolémie.
- Augmenter la consommation d'aliments riches en fibres, de fruits frais et de légumes qui apportent des anti-oxydants, avec un fruit par repas et au moins un plat de légumes quotidien.
- Admettre une consommation d'alcool comprise entre un et trois équivalent verres de vin par jour.

Mesures restrictives

- Éviter les abats, importantes sources de cholestérol.
 - Limiter la consommation des viandes les plus grasses et de charcuteries (en dehors du jambon blanc).
- Modalité de mise en place : il n'existe pas de méthode standardisée, une enquête nutritionnelle peut être utile pour repérer des erreurs importantes. Les conseils doivent être personnalisés selon la typologie des individus. Les conseils peuvent être aussi bien individuels que collectifs. Ils doivent être renouvelés et progressifs.

Points essentiels à retenir

- La multitude des acteurs et des voies impliquées dans le processus athéro-thrombotique expliquent le fait que la nutrition puisse agir de façon pléiotrope et joue un rôle majeur pour moduler le risque cardio-vasculaire d'un individu.
- L'action des différents micro-nutriments a été mise en exergue au cours des dix dernières années. La diversité des mécanismes impliqués offre des opportunités d'intervention préventive nombreuses et synergiques qui ne se limitent plus exclusivement à tenter de réduire la cholestérolémie d'autant plus que l'effet des différents nutriments n'est pas restreint au développement des plaques athéromateuses.
- L'effet de la nutrition peut enfin être très indirect en influençant un état pathologique lui-même étroitement relié au risque de complication cardio-vasculaire. C'est le cas de la surnutrition qui favorise l'émergence d'obésité androïde et de diabète de type II qui eux-mêmes déterminent la survenue de complications ischémiques.

Pour approfondir

Histoire naturelle des lésions

La strie lipidique

Les lésions les plus précoces sont des dépôts lipidiques constitués de macrophages et de lymphocytes T infiltrés au sein de l'intima. Ces lésions jaunâtres, à peine surélevées, ubiquitaires sont retrouvées au niveau des coronaires chez 50 % des enfants autopsiés pour des décès accidentels. Un régime athérogène expérimental riche en lipides saturés déclenche chez l'animal l'apparition de stries lipidiques dès les deux premiers mois d'exposition. Les zones où le flux sanguin est tourbillonnaire correspondent à leurs sites de prédilection. On décrit un stade intermédiaire avant la plaque fibreuse qui correspond à la plaque gélatiniforme. De dimension plus importante, centimétrique, elle commence à s'organiser et contient des mucopolysaccharides.

La plaque fibreuse

C'est la lésion élémentaire la plus classique. Elle est recouverte par une chape fibreuse constituée de tissu conjonctif et de cellules musculaires lisses (CML). Au centre de la lésion se situe un noyau mou et hétérogène constitué de cholestérol libre et estérifié, accumulé au sein de macrophages spumeux, de CML et de lymphocytes T qui peuvent être activés. Des cellules géantes plurinucléées et des plasmocytes peuvent être présents. Secondairement des dépôts de calcium et de fibrine sont également observés. Le développement de la plaque affecte essentiellement l'intima. Il existe néanmoins un retentissement sur la média. L'artère est généralement dilatée en regard des plaques et le luminogramme fourni par l'artériographie sous-estime souvent l'importance de la plaque. L'extension et la plasticité des plaques sont en revanche bien mises en évidence par l'échographie endocoronaire. Il existe fréquemment un infiltrat inflammatoire adventiciel en regard des plaques. Leur expansion s'accompagne d'une destruction des fibres élastiques de la zone interne de la média et de la limitante interne. Les plaques évoluent lentement, de façon relativement synchrone et induisent une sténose qui deviendra significative au plan hémodynamique seulement lorsqu'elle dépassera 70 % du calibre artériel. Certaines plaques ont une évolution discontinue et asynchrone en progressant brutalement.

Tableau I

Résumé des principaux conseils nutritionnels chez un sujet à risque cardio-vasculaire

| CONSEILLÉS | À ÉVITER |
|---|---|
| <p align="center">PRODUITS LAITIERS</p> <p>Lait demi-écrémé, yaourt ordinaire ou fromage frais limité à 20 % de matières grasses nature, fromage à pâte ferme ou sous forme de gruyère râpé limité à 1 part 1 fois par jour.</p> | <p align="center">PRODUITS LAITIERS</p> <p>Lait entier, yaourt à la grecque, fromages frais à plus de 30 % de matières grasses, flans et crèmes desserts.</p> |
| <p align="center">VIANDES</p> <p>Morceaux maigres des viandes de boucherie (rumsteck, rosbif, paleron, jarret, steak haché limité à 15 % de matières grasses, filet de porc, etc.), volailles, gibier, lapin, cheval, jambon cuit ou cru dégraissé, découenné, filet de bacon, viande des Grisons.</p> | <p align="center">VIANDES</p> <p>Les morceaux gras des viandes de boucherie (mouton...).</p> <p>La charcuterie grasse (pâté, saucisson, andouillette, boudins, merguez, lard, lardons, saucisses de volaille).</p> |
| <p align="center">POISSONS</p> <p>Frais, surgelés, en conserve à consommer au moins 2 fois par semaine.</p> | <p align="center">POISSONS</p> <p>Tarama, poissons panés, poissons meunière.</p> |
| <p align="center">ŒUFS</p> <p>Aucune restriction sur le blanc.</p> | <p align="center">ŒUFS</p> <p>Pour les jaunes jusqu'à 4 par semaine.</p> |
| <p align="center">MATIÈRES GRASSES</p> <p>Huiles (privilégier olive, colza, huiles mélangées...), beurre allégé, crème allégée crème fraîche : respecter les quantités autorisées</p> <p>Beurre : essayer de le remplacer par margarine enrichie en phytostérol.</p> | <p align="center">MATIÈRES GRASSES</p> <p>Eviter : fritures avec Saindoux, Végétaline®.</p> |
| <p align="center">FÉCULENTS</p> <p>Au moins une ration quotidienne.</p> | <p align="center">FÉCULENTS</p> <p>Quenelles, chips, pommes dauphines, pommes de terre noisette, quiche, feuilletés, biscuits salés apéritifs.</p> |
| <p align="center">LÉGUMES</p> <p>Tous, au moins une fois par jour.</p> | |
| <p align="center">FRUITS</p> <p>Consommer au moins deux rations quotidiennes.</p> | |
| <p align="center">PRODUITS SUCRÉS</p> <p>Effet neutre ou accentuation d'une hypertriglycéridémie pré-existante en cas d'abus.</p> <p>Chocolat, pâtes à tartiner chocolatées : attention aux calories...</p> | <p align="center">PRODUITS SUCRÉS</p> <p>Préférer les sorbets aux crèmes glacées.</p> <p>Attention à la biscuiterie et aux viennoiseries.</p> |
| <p align="center">BOISSONS</p> <p>Admettre une consommation de un à trois équivalent verres de vin.</p> | |

La plaque compliquée

C'est la rupture des plaques qui précipite la survenue des complications ischémiques en exposant le noyau nécrotique extrêmement proagrégant du fait de la présence de PAI 1 et de facteur tissulaire. La rupture de la plaque survient sur des plaques riches en lipides dans la zone de raccordement entre la chape fibreuse et la paroi saine. En effet, c'est dans cet angle aigu que les contraintes de cisaillement sont maximales et la présence de macrophages surchargés en lipides constitue une zone de fragilité mécanique. La formation d'un thrombus occlusif sur une plaque peu sténosante déclenche un infarctus qui survient ainsi dans la majorité des cas sur des lésions dont le degré de sténose est inférieur à 70 %. Ainsi, en post-infarctus immédiat après thrombolyse, le degré de sténose est estimé en moyenne à 56 %. Ce phénomène thrombotique a des répercussions moindres dans les artères de gros calibre où après rupture de plaque et thrombose, le thrombus n'est pas occlusif ; cependant ces remaniements au niveau de l'arche aortique sont étroitement associés à la survenue d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques. La constitution de cycles itératifs fissuration-thrombus-réparation fibreuse peut constituer un mode de progression accéléré de certaines plaques. L'évolution des plaques athéromateuses peut aboutir, en fragilisant la paroi, à la constitution d'une dissection artérielle ou d'un anévrisme. On considère qu'un traitement hypocholestérolémiant conduisant à une diminution importante du LDLc peut induire une stabilisation des plaques en appauvrissant le noyau en cholestérol et ainsi en réduisant les processus inflammatoires et la plasticité de la plaque, le processus de fibrose achevant de cicatrifier la zone instable. Une diminution des lésions a été constatée lors d'études d'intervention par statine avec contrôle coronarographique. Cependant la précocité et l'amplitude du bénéfice obtenu correspondent de façon prépondérante à un effet de stabilisation.

Les plaques peuvent aussi être l'objet de remaniements hémorragiques donnant lieu à des dissections ou à une accentuation brutale de la sténose. En se fracturant elles peuvent également s'ulcérer et libérer une bouillie athéromateuse source de micro-embols en aval.

Mécanismes impliqués dans la formation et la progression des plaques

Le processus aboutissant à la constitution de lésions évoluées et instables est lent, s'étalant sur plusieurs décennies. Néanmoins, dans des situations pathologiques particulières telles que les hypercholestérolémies familiales ou les néphropathies, ou le diabète, il peut être beaucoup plus rapide et s'étendre seulement sur quelques années.

Mécanisme général

De nombreuses théories ont successivement prévalu depuis les descriptions initiales. Actuellement, la théorie en vogue consiste à considérer que l'athérosclérose correspond à une réaction de défense inflammatoire mal appropriée à une agression de l'intima. Les cellules impliquées lors de cette réaction inflammatoire sont alimentées en cholestérol du fait de la coexistence d'une hyperlipoprotéïnémie et/ou de modifications subtiles de la composition des lipoprotéines, ces deux points étant étroitement déterminés par l'environnement nutritionnel (figure 2).

Le premier élément en jeu, puisqu'il est situé à l'interface sang-paroi est l'endothélium. L'adhésion des monocytes circulants aux protéines d'adhésion surexprimées par les cellules endothéliales constitue l'événement initial. Les monocytes se transformeront en macrophages dans le sous-endothélium. L'infiltration par les monocytes-macrophages est stimulée par la libération de chémo attractants libérés par les macrophages *in situ* et les cellules endothéliales. La dysfonction de l'endothélium est provoquée par de nombreux facteurs circulants : l'hypercholestérolémie, l'hyperhomocystéinémie, le diabète et les états d'insulino-résistance, l'HTA. Elle correspond à une altération de la production de NO (oxyde nitrique), facteur vasorelaxant.

Secondairement, les macrophages en accumulant du cholestérol se transforment en cellules spumeuses. En effet, l'accumulation des LDL dans la paroi joue un rôle central. La peroxydation de leur composant lipidique, voire protéique favorise leur internalisation par les macrophages qui se surchargeront en lipides, car les récepteurs éboueurs ne sont pas autorégulés par la teneur intra-cellulaire en cholestérol. Les LDL se peroxydent dans le micro-environnement des CML d'autant plus volontiers qu'elles sont de petite taille. Leur propension à se peroxyder dépend de la peroxydabilité de leur constituant lipidique et des défenses anti-oxydantes. Les LDL oxydées ont des propriétés cytotoxiques, elles induisent également la production de facteurs chimiotactiques et mitogènes qui vont provoquer un appel de CML à partir de la média vers l'intima et ainsi une réponse fibro-proliférative. Ces dernières produisent *in situ* les protéines de la matrice extra-cellulaire : protéoglycans, fibres élastiques, collagène. D'autres monocytes-macrophages seront également recrutés et la réaction s'auto-amplifiera. La réponse inflammatoire fibro-proliférative s'inscrit dans le cadre général des processus de cicatrisation. Cependant, face au processus d'agression chronique (hypercholestérolémie, tabagisme, hyperhomocystéinémie), la réponse inflammatoire est persistante et devient à terme délétère. Les cytokines libérées au sein de la plaque jouent un rôle important dans la coordination des événements. Des modèles de souris transgéniques qui développent de l'athérome du fait d'une dyslipidémie sévère induite par l'invalidation du gène de l'Apo E ont permis de montrer chez ces animaux, par transgénèse des différentes cytokines, que la balance entre la production de cytokines pro (TNF, IL 2) et anti-inflammatoires (IL 6) jouait un rôle important dans le déterminisme des lésions. La contribution des processus inflammatoires dans le déterminisme de l'athérogénèse humaine est illustrée par l'émergence lors des cinq dernières années de facteurs de risque non conventionnels. Ainsi, le dosage sensible des concentrations plasmatiques de la C réactive protéine (hsCRP) et celui de la serum amyloïde A (SAA) montre un triplement du niveau de risque vasculaire entre les sujets appartenant au quartile le plus bas et le plus élevé. La libération d'élastases et de métalloprotéases par les macrophages joue un rôle essentiel dans le déterminisme de l'instabilité des plaques en affaiblissant leur structure.

Des mécanismes non univoques

L'athérogénèse est un processus éminemment multifactoriel et conjointement avec les facteurs lipidiques, d'autres processus interviennent pour déclencher ou entretenir la réaction inflammatoire pariétale. Différentes théories s'affrontent sans s'exclure

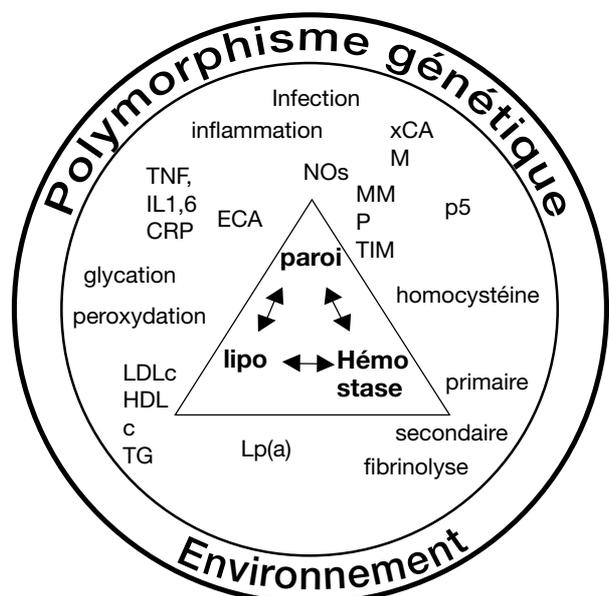


Figure 2
Mécanismes de l'athéro-thrombose

obligatoirement. Le rôle de l'infection dans l'induction des lésions est suspecté devant l'identification de chlamydiae au sein des plaques, et la mise en évidence d'associations entre complications ischémiques et sérologie. Il existe un faisceau d'arguments mettant en cause CMV, chlamydia pneumoniae et herpes virus. Une théorie tumorale a également été défendue. Les processus de prolifération des CML correspondent à des modifications de la régulation du cycle cellulaire qui s'apparentent à ce qui est observé lors de la tumorigénèse. L'intervention par thérapie génique sur les oncogènes impliqués est un axe de recherche dans le domaine du traitement de l'athérosclérose.

Impact et mécanisme d'action des nutriments sur l'athéro-thrombose

Épidémiologie nutritionnelle

L'étude des Sept Pays, initiée dans les années 50, a montré l'importance des relations entre nutrition et maladies cardio-vasculaires. Cette étude fondatrice a permis d'établir le lien entre consommation de graisses saturées, augmentation de la cholestérolémie et mortalité par cardiopathie ischémique. Au terme de 15 années d'observation, le taux de mortalité coronaire des Crétois et des Japonais était de 38 et 136/1000 années de suivi contre 733 et 972/1000 en Finlande et aux Etats-Unis respectivement. Toutefois, la Crète avait une place particulière, car la cholestérolémie moyenne de ses habitants n'était pas plus basse que celle des autres pays méditerranéens alors que le taux de mortalité était le plus faible. C'est en recherchant une explication à ce paradoxe qu'ultérieurement la part importante de l'acide alpha-linolénique dans l'alimentation des Crétois a été mise en exergue. Le régime méditerranéen a ainsi été promu. Il est riche en fruits, légumes, huile d'olive, céréales, poisson, pain et comporte du vin, il est pauvre en graisses d'origine animale (viande, produits laitiers) et correspond à des apports préférentiels en AG insaturés d'origine végétale, en fibres, en anti-oxydants naturels, et restreints en AGS saturés et cholestérol alimentaire. Le rapport AGPI/AGS se situe environ à 0,5.

Les données de l'étude MONICA montrent qu'en France la mortalité cardio-vasculaire est plus faible que dans les pays européens anglo-saxons et slaves à niveau de consommation d'AGS identique et à cholestérolémie équivalente. Ce paradoxe apparent n'est pas spécifiquement français, car il s'inscrit dans le cadre d'un gradient nord-sud général aboutissant à une moindre incidence de la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans les pays du pourtour méditerranéen. Ainsi, le régime des habitants de Haute-Garonne paraît plus favorable que celui des habitants de Lille ou Strasbourg. Dans le Sud-Ouest, la consommation de fruits et légumes est importante, celle en AGS modérée, le rapport AGPI/AGS est plus élevé. Plusieurs études épidémiologiques transversales et prospectives ont d'ailleurs montré une relation inverse entre insuffisance coronaire et apports ou concentrations plasmatiques en vitamine C, E et bêta-carotène.

Une alimentation riche en hydrates de carbone, comme dans le Sud-Est asiatique, zone à faible incidence d'accidents cardio-vasculaires, s'accompagne d'une baisse du cholestérol total plasmatique. Plusieurs études de cohorte ont établi que le niveau de consommation des fibres alimentaires était prédictif du risque de décès coronaire sur 20 ans. Cependant, dans ces populations, il est difficile de distinguer l'effet des glucides de celui d'une réduction concomitante des graisses saturées.

La consommation d'alcool est retrouvée constamment associée avec une moindre incidence de complications cardio-vasculaires (risque relatif : 0,35-0,79). L'effet n'est pas propre à la consommation de vin rouge. La dose d'éthanol quotidienne correspondant au minimum de complications ischémiques se situe entre 10 et 30 g, soit un à trois verres équivalent verres de vin.

Lors des études écologiques tentant d'associer un nutriment avec le risque cardio-vasculaire, il est toujours difficile de tenir compte de tous les facteurs confondants. Certains, encore inconnus et associés au paramètre examiné, peuvent être responsables de l'effet apparent observé. Il est clair néanmoins

qu'il n'existe pas un facteur nutritionnel unique responsable de l'effet bénéfique, mais une constellation de nutriments. Ceci est illustré par la cohorte des infirmières américaines où le niveau de risque vasculaire est inversement proportionnel au nombre de mesures hygiéno-diététiques constatées.

Études d'intervention nutritionnelle en prévention primaire

L'étude des hôpitaux psychiatriques finlandais a permis de suivre pendant 12 ans des sujets ayant soit un régime riche en AGS, soit un régime expérimental respectant un rapport AGPI/AGS = 2 et pauvre en cholestérol alimentaire. Dans le groupe expérimental, il a été enregistré une réduction de la fréquence des événements coronariens (de 44 %), parallèlement à une baisse de la cholestérolémie.

Dans l'étude des vétérans américains, les participants ont suivi soit un régime américain traditionnel (40 % de lipides, essentiellement des AGS), soit un régime (expérimental) dont le rapport AGPI/AGS était de 1,7. Dans le groupe expérimental ont été notées, outre une baisse de la cholestérolémie, une réduction de la fréquence des accidents coronariens (de 20 %), mais une augmentation de la fréquence des décès de cause non cardiaque.

L'essai d'Oslo a inclus des hommes à haut risque vasculaire du fait d'une hypercholestérolémie ou d'un tabagisme, qui ont été répartis en deux groupes, l'un recevant des conseils diététiques de réduction des graisses saturées avec augmentation du rapport AGPI/AGS à 1 (au lieu de 0,40) et des conseils de cessation du tabac, l'autre servant de groupe témoin. A 5 ans, l'incidence des infarctus a été réduite de près de 50 % et celle des morts subites de 73 % dans le groupe expérimental. On a pu attribuer 60 % de la réduction d'incidence des accidents coronariens à la baisse de la cholestérolémie.

Une étude américaine (la Iowa Women's Health Study) a exploré prospectivement la relation entre la consommation de vitamine E (alpha-tocophérol) et le risque de cardiopathie ischémique, en suivant 34 486 femmes ménopausées. Parmi celles qui ne recouraient à aucune supplémentation vitaminique pharmacologique, une relation inverse a été observée entre la quantité de vitamine E apportée par l'alimentation et la mortalité par cardiopathie ischémique, le risque étant réduit de plus de 60 % dans les quintiles supérieurs de consommation de vitamine E. La méta-analyse de l'ensemble des études d'interventions nutritionnelles en prévention primaire ne montre toutefois pas d'effet décisif, ce qui peut être lié pour partie aux difficultés méthodologiques de ce type d'étude.

Études d'intervention nutritionnelle en prévention secondaire

L'étude DART (Diet And Reinfarction Trial) a examiné l'effet de conseils diététiques portant sur la consommation de graisses de poisson ou de fibres, dans la prévention secondaire d'un second infarctus du myocarde. Les patients ont été randomisés pour recevoir un des trois types suivants de conseils diététiques : - augmentation de la consommation de fibres (17 g de fibres de céréales par jour contre 9 g dans le groupe témoin), - réduction de la consommation de graisses (à 32 % de la ration calorique totale, avec un rapport AGPI/AGS = 0,8 contre 0,44 dans le groupe témoin), - augmentation de la consommation de poissons gras (2 fois par semaine, soit 300 g) ou supplémentation en AGPI en n-3 par des capsules. Il n'a pas été enregistré de réduction de la mortalité avec la réduction de la quantité de lipides ingérés, peut-être du fait d'une réduction modérée de la cholestérolémie de 3 à 4 %. Au contraire, l'augmentation de la consommation de poisson a réduit significativement, à deux ans, le taux de la mortalité globale (- 29 %) et celui de la mortalité par cardiopathie ischémique (- 32 %).

L'étude lyonnaise est particulièrement intéressante. Six semaines après un premier infarctus, 600 patients ont été randomisés en deux groupes : - l'un a reçu les conseils nutritionnels habituels donnés aux coronariens incluant une réduction des lipides totaux à 33 % de la ration calorique dont 12 %

d'AGS, - le second, le groupe expérimental, devait suivre une diététique proche de l'alimentation méditerranéenne ou crétoise avec davantage de légumes, fruits, céréales, moins de viande et des corps gras à base d'huile d'olive et de colza, de sorte que l'apport lipidique moyen était de 28 % dont 7 % d'AGS, 3,4 % d'acide linoléique, 13 % d'acide oléique et 0,7 % d'acide alpha-linolénique. Le taux des lipides plasmatiques était comparable dans les deux groupes, mais dans le groupe expérimental les taux plasmatiques de vitamines E et C ont augmenté significativement comparativement au groupe témoin. Après 27 mois de suivi, dans le groupe expérimental, le taux des événements cardiaques avait baissé de 73 %, celui des décès de toutes causes de 70 %.

Lors de l'étude GISSI II, l'administration de capsules d'huile de poisson à la suite d'un épisode coronarien aigu s'est accompagnée d'une réduction de 22 % de la mortalité cardio-vasculaire à 3 ans. L'étude HOPE a testé l'effet d'une supplémentation en vitamine E à forte dose (500 UI/j) chez des coronariens en prévention secondaire et des diabétiques à haut risque cardio-vasculaire. A cette posologie, la vitamine E n'a induit aucun effet protecteur cardio-vasculaire.

Mécanismes d'actions des différents nutriments

Les lipides

Les apports élevés en cholestérol augmentent la concentration plasmatique du cholestérol LDL (LDLc). Cette augmentation est potentialisée en cas d'apport simultané important en AGS, d'hypercholestérolémie, et chez les sujets porteurs de l'allèle E4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E. Des polymorphismes des gènes de l'Apo B, de l'Apo A1 et de l'Apo A IV ont également été associés à la variabilité de la réponse du LDLc. Seulement la moitié des individus sont franchement répondeurs et connaissent une diminution substantielle de leur cholestérolémie en cas de régime restrictif en cholestérol (< 300 mg/j vs 400 mg/j).

Les phytostérols (stérols des végétaux) présents dans les fruits, les graines oléagineuses, les céréales complètes et les huiles végétales inhibent l'absorption du cholestérol intestinal. Leur effet est marginal en dehors d'une supplémentation de la ration à forte dose (2-5 g/j vs 100-300 mg/j dans une ration normale). Des margarines enrichies en phytostérol de telle sorte qu'une ration de 20 g apporte 2 à 3 g de phytostérol sont désormais disponibles sur le marché, leur consommation permet lors d'études contrôlées d'abaisser la concentration du LDLc de 10 à 15 %.

Les AG saturés, présents dans les graisses d'origine animale, augmentent le LDLc et le HDLc. Les acides laurique (C12:0), myristique (C14:0) et palmitique (C16:0) sont hypercholestérolémiant, l'acide myristique étant potentiellement le plus athérogène. Le mécanisme consisterait en une diminution du catabolisme des particules LDL et IDL. Ils sont également potentiellement thrombogéniques du fait d'une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire. L'acide stéarique (C18:0) n'entraîne pas d'élévation du cholestérol sanguin lorsque l'apport en cholestérol alimentaire est faible, dans la mesure où il est moins bien absorbé et rapidement converti en acide oléique (C18:1). En revanche, il conserve un effet prothrombogène en augmentant l'activité des facteurs VII et XII.

Les AG monoinsaturés ont pour chef de file l'acide oléique (C18:1), présent dans l'huile d'olive, prépondérant dans l'huile d'arachide, les graisses de porc et de volaille. Substitué aux AGS, il entraîne une diminution du LDLc tout en préservant le HDLc. Il induit une résistance à l'oxydation des particules LDL. L'acide oléique inhiberait l'agrégation plaquettaire, mais à un niveau moindre que les AGPI.

Les AG insaturés trans apparaissent lors de l'hydrogénation des huiles végétales riches en AGPI (fabrication de margarines de pâtes à tartiner, corps gras industriels). Ils augmentent le LDLc et la Lp(a), abaissent le HDLc et potentialisent l'effet du cholestérol alimentaire en réduisant l'activité des récepteurs aux LDL. Ils s'opposent à l'effet hypocholestérolémiant de l'acide linoléique. De plus, ils augmentent l'agrégabilité plaquettaire.

Les AG polyinsaturés de la famille n-6 dérivent essentiellement de l'acide linoléique contenu dans les huiles végétales (arachide, maïs, pépin de raisin, tournesol, soja). Ils diminuent le LDLc et au-delà d'un apport excédant 11 % de la ration énergétique totale, le HDLc peut diminuer. A partir de 4 à 6 % de la ration énergétique totale, ils s'opposent à l'effet hypercholestérolémiant des AGS et du cholestérol alimentaire. Le mécanisme exact sur les LDL est mal connu, il passerait par une inhibition de la synthèse des VLDL et une stimulation du catabolisme des LDL consécutif à une augmentation de l'excrétion du cholestérol par la voie biliaire. Ils auraient des propriétés anti-thrombotiques, mais moindres que celles conférées aux AGPI n-3. L'apport en AGPI pourrait être délétère si le rapport AGPI/AGS dépasse 1, car ils augmentent alors la susceptibilité peroxydative des lipoprotéines et la réactivité plaquettaire. Un apport excessif en AGPI n-6 par rapport aux AGPI n-3 pourrait être également néfaste par des mécanismes de compétition sur la synthèse des leucotriènes.

Les AG polyinsaturés de la famille n-3 dérivent de l'acide alpha-linolénique contenu dans les huiles végétales de colza, noix et soja. Ils diminuent modérément le LDLc. Les dérivés à longue chaîne : l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), sont également apportés par les graisses de poisson. Ils diminuent à forte dose les triglycérides en inhibant la synthèse hépatique des VLDL. Ils inhibent l'agrégation plaquettaire en diminuant la biosynthèse du thromboxane A2. L'EPA inhibe la formation du facteur endothélial de croissance (VEGF), mais il augmente le taux de PAI 1 et l'oxydabilité des LDL. Les AGPI n-3 exercent au moins expérimentalement d'autres effets potentiellement intéressants lors de la phase aiguë des nécroses myocardiques puisqu'ils ont des propriétés anti-ischémiques, anti-arythmiques et anti-inflammatoires. En post-infarctus, la consommation d'AGPI de la famille n-3 induit une diminution significative des morts subites sans influencer les infarctus non mortels.

Autres nutriments

La substitution de glucides aux AGS abaisse le LDLc, mais aussi le HDLc et surtout élève les triglycérides plasmatiques, considérés à présent comme un facteur de risque cardio-vasculaire. La baisse du HDLc est d'autant plus nette que les glucides sont de haut index glycémique.

Les protéines végétales les mieux étudiées sont la caséine et les protéines de soja. Ces dernières semblent avoir un effet hypocholestérolémiant à l'inverse des protéines animales. Le mécanisme se réduit essentiellement à une augmentation de l'excrétion fécale des stéroïdes, en rapport avec la présence de fragments peptidiques liant les acides biliaires. En outre, les protéines de soja diminuent la désaturation de l'acide linoléique en acide arachidonique et ainsi la production d'eicosanoïdes qui agissent sur la vasomotricité et le risque thrombogène.

Les micro-nutriments participent aux moyens principaux de protection contre les effets des radicaux libres oxygénés. D'une part, des systèmes enzymatiques (glutathion peroxydase et catalase) utilisent comme co-facteurs des oligo-éléments spécifiques : le sélénium, le cuivre, le manganèse et le zinc. D'autre part, des anti-oxydants naturels sont apportés par les aliments, comme les vitamines C et E, le bêta-carotène, des flavonoïdes et des polyphénols. Ces anti-oxydants exercent tout au moins *in vitro* leur effet bénéfique en protégeant les lipoprotéines LDL contre le phénomène d'oxydation. De même, les sujets recevant des suppléments en vitamines E et C ont une moindre oxydabilité *in vitro* de leurs LDL. La vitamine E s'oppose également à l'adhésion des plaquettes sur la paroi vasculaire. Toutefois, les essais d'intervention chez l'homme portant sur des critères de morbi-mortalité CV n'ont pas montré d'effet significatif.

L'homocystéine est un métabolite résultant de la transformation de la méthionine, AA soufre essentiel dont le métabolisme dépend étroitement de cofacteurs vitaminiques qui déterminent l'activité optimale des enzymes régulant les réactions de trans-sulfuration. L'hyperhomocystéinémie constitue un facteur

de risque cardio-vasculaire dans de multiples études convergentes transversales et prospectives, par le biais d'une altération fonctionnelle des cellules endothéliales, d'une stimulation de l'oxydation des LDL et d'un effet sur l'activation plaquettaire et la fibrinolyse. Une supplémentation en folates (fruits, céréales, pain complet) d'au moins 400 µg/j éventuellement associés aux vitamines B12 et B6, cofacteurs du cycle métabolique, diminue efficacement l'homocystéinémie. L'effet de ce type de supplémentation en prévention CV reste à démontrer. **L'éthanol** augmente la concentration du HDLc. On considère que la variation du HDLc ne peut expliquer que 50 % de l'effet protecteur apparent. Les autres effets bénéfiques portent sur une inhibition de l'agrégation plaquettaire, une diminution de la fibrinogénémie et du facteur VII. Les composés phénoliques du vin rouge et d'autres composés présents dans les tanins sont susceptibles, par leur effet anti-oxydant sur les particules LDL, de contribuer aux effets cardioprotecteurs. Expérimentalement, ils ont également des effets vasorelaxants consécutifs à une production accrue de NO. En revanche, à forte dose, l'éthanol stimulerait la peroxydation lipidique. Il existerait également un effet rebond de l'agrégation plaquettaire après une ingestion massive d'alcool. Enfin, plusieurs études montrent qu'à dose importante la consommation de plus de 45 g

d'alcool par jour s'accompagne d'un accroissement du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Aussi, la consommation recommandée d'alcool ne devrait pas dépasser 30 g/j.

Pour en savoir plus

Moulin P. - *Les hyperlipoprotéïnémies, Revue du Praticien* 2001 (in press).

Recommandations de bonne pratique : prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique AFSSAPS Concours Médical 2001; **123**, 832-6.

Martin A. - *Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française. Ed Tec et Doc ISBN 2-7430-0422-3 3, édition 2001; chap 3; 63-81.*

Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire. www.ANAES.fr.

Arrêt de la consommation du tabac. www.ANAES.fr.

Cas clinique

Un homme, âgé de cinquante ans, consulte pour une suspicion de diabète.

En effet, son frère diabétique de type II lui a pratiqué une glycémie capillaire à jeun une semaine auparavant et a découvert une glycémie à 1,2 g/l.

C'est un ancien rugbyman qui s'est reconverti en VRP pour matériel sportif, mais ne pratique plus de sport.

Il fume un paquet quotidiennement, consomme un verre de vin par repas, n'a pas d'antécédent personnel particulier.

Son poids est à 85 kg/1,70 m.

Tour de taille 110 cm et tour de hanche 105 cm.

L'examen clinique est normal hormis une hépatomégalie à un travers de doigt.

La tension artérielle retrouvée à 140/85 mmHg.

Il ne suit aucun traitement actuellement. Il a retrouvé une NF et un bilan lipidique effectué 6 mois plus tôt qui montrent :

Cholestérol total : 2,8 g/l

Triglycéridémie : 3 g/l

HDL cholestérol : 0,32 g/l

LDLc : 1,9 g/l. La NF est strictement normale.

Questions

1 - Sur quels arguments un dépistage de diabète était-il légitime ?

2 - L'hypothèse d'un diabète est-elle exacte ? Que faut-il faire pour vérifier ?

3 - Quelles sont les anomalies de son bilan lipidique qui correspondent à un syndrome d'insulino-résistance ?

4 - Son enquête diététique journalière hors période de fêtes montre :

Kcal : 2 900

Glucides : 55 %

Lipides : 35 %

Protéines : 10 %

Alcool : 20 g/j

Fibres : 12 g/j

Citez deux conseils hygiéno-diététiques pratiques qui vous paraissent prioritaires dans son cas.

5 - Si son bilan lipidique ne s'améliorait pas après 6 mois de régime et alors qu'il aurait perdu trois kilos, quels sont les arguments qui vous conduiraient à employer un hypolipémiant et une statine plus particulièrement ?

6 - Quel serait votre objectif lipidique et les modalités de votre surveillance ?

Réponses

1 - Sur quels arguments un dépistage de diabète était-il légitime ?

- son frère est lui-même diabétique,

- il a plus de 40 ans,

- il présente une obésité androïde,

- son risque vasculaire est élevé,

- il présente une hypertriglycéridémie, dyslipidémie souvent observée lors du diabète de type II.

2 - L'hypothèse d'un diabète est-elle exacte ? Que faut-il faire pour vérifier ?

Non

- la glycémie est inférieure à 1,26 g/l, mais la glycémie capillaire est non fiable pour le dépistage,
- le diagnostic repose sur deux glycémies plasmatiques sur prélèvement veineux supérieures à 1,26 g/l.

3 - Quelles sont les anomalies de son bilan lipidique qui correspondent à un syndrome d'insulino-résistance ?

L'hypertriglycéridémie et la diminution du cholestérol HDL (il est probable, chez cet homme, que la taille des LDL soit diminuée, mais ceci n'est pas dosé en routine).

4 - Son enquête diététique journalière hors période de fêtes montre :

Kcal : 2 900
Glucides : 55 %
Lipides : 35 %
Protéines : 10 %
Alcool : 30 g/j
Fibres : 12 g/j

Citez trois conseils hygiéno-diététiques pratiques qui vous paraissent prioritaires dans son cas.

- Obtenir un sevrage du tabac, mais cette mesure risque de favoriser une prise de poids si elle n'est pas associée aux deux autres conseils :

- réduire les quantités de nourriture consommées, en particulier les sucres simples et les graisses saturées (charcuterie, laitages),
- reprendre une activité physique régulière après ECG de base et éventuel avis cardio.

5 - Si son bilan lipidique ne s'améliorait pas après 6 mois de régime et alors qu'il aurait perdu trois kilos, quels seraient les arguments qui vous conduiraient à employer une statine ?

- le risque cardio-vasculaire élevé (tabac, obésité androïde avec sédentarité, contexte d'insulino-résistance, hyperlipidémie mixte avec diminution du cholestérol HDL),
- le fait que le LDL dépasse 1,3 g/l conduit à privilégier une statine, bien qu'il existe une hypertriglycéridémie modérée.

6 - Quel serait votre objectif lipidique prioritaire et les modalités de votre surveillance ?

Réduire le LDLc à moins de 1,6 g/l
deux mois plus tard
TC TG HDLc LDLc SGOT SGPT CPK

Athérosclérose (2)

Facteurs nutritionnels de l'hypertension artérielle

Points à comprendre

- L'hypertension artérielle est une affection très fréquente touchant plus de 15 % de la population adulte. Elle est reconnue comme un indiscutable facteur de risque cardio-vasculaire. L'HTA est maintenant définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une pression diastolique ≥ 90 mmHg.
- Le plus souvent, il s'agit d'une hypertension essentielle. Toutefois, certains facteurs nutritionnels sont impliqués dans la pathogénie de l'HTA, en particulier l'obésité, l'insulino-résistance, la consommation excessive d'alcool et chez certains sujets la consommation excessive de sel.
- D'autres nutriments ont pu être incriminés sans qu'aucune preuve formelle de leur responsabilité n'ait été apportée. Il faut noter que les liens de cause à effet entre un aliment ou un nutriment et la survenue d'une HTA sont difficiles à établir, notamment du fait de l'hétérogénéité de la maladie et de réponses différentes de sous-groupes de population à un même facteur alimentaire.

A savoir absolument

Obésité et insulino-résistance

Il convient d'abord de rappeler la nécessité d'une mesure rigoureuse de la pression artérielle chez l'obèse, à l'aide d'un brassard adapté aux gros bras. L'HTA est environ trois fois plus fréquente chez les obèses que chez les sujets de poids normal, et encore plus fréquente dans l'obésité massive. La relation statistique entre poids et pression artérielle est indépendante des autres facteurs de risque cardio-vasculaire. En outre, la pression artérielle dépend de la répartition du tissu adipeux, l'HTA étant plus souvent associée à une obésité androïde (à prédominance abdominale) qu'à une obésité gynoïde (à prédominance fémorale). La prévalence de l'HTA augmente même en l'absence d'obésité, lorsque l'adiposité abdominale augmente. Elle avoisine 10 % chez les hommes dont le tour de taille dépasse 100 cm, chez les femmes dont le tour

de taille dépasse 90 cm. L'HTA est volontiers associée à une constellation d'anomalies métaboliques réunies sous le terme de "syndrome X" qui rassemble intolérance aux hydrates de carbone, voire diabète non insulino-dépendant, hyperinsulinémie, hypertriglycémie et réduction du HDL cholestérol. Ces perturbations auraient un *primum movens* commun, l'insulino-résistance, qui provoquerait une hyperinsulinémie par augmentation compensatrice de la sécrétion pancréatique d'insuline dont la finalité est de vaincre la résistance à l'hormone et d'éviter l'éclosion d'un diabète. Elles sont très volontiers rencontrées chez l'obèse androïde.

Les relations statistiques entre adiposité abdominale, insulino-résistance et HTA conduisent à évoquer la possibilité d'un effet hypertensio-gène de l'insuline. Un tel effet est en outre fortement suggéré par des données expérimentales (*voir Pour approfondir*).

La sensibilité au sel, définie par l'augmentation de la pression artérielle moyenne consécutive à une augmentation de la consommation de sel, joue sans doute un rôle physiopathologique également important dans l'HTA de l'obèse. Elle est en effet augmentée et se normalise après perte de poids (*voir Pour approfondir*).

Une réduction pondérale même modérée, de 5 à 10 %, avec des apports sodés maintenus constants, s'accompagne régulièrement d'une réduction tensionnelle. Il a même été montré que les chiffres tensionnels chez les obèses hypertendus sont normalisés dans 75 % des cas sous l'effet du seul régime hypocalorique. La normalisation tensionnelle est liée à la réduction du volume sanguin, du débit cardiaque, de l'insulinémie, de la rénine et de la noradrénaline plasmatiques. Elle s'accompagne régulièrement d'une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche particulièrement fréquente chez l'obèse hypertendu (> 50 % des cas).

La réadaptation physique d'endurance des obèses sédentaires favorise également la réduction pondérale. Simultanément, elle améliore souvent les perturbations métaboliques associées et la sensibilité à l'insuline et elle contribue à abaisser la réponse tensionnelle à l'effort. De tels effets sont obtenus si le sujet pratique au moins

30 minutes de vélo ou de course à pied trois à quatre fois par semaine. En pratique, une perte de poids, même modeste, est toujours souhaitable chez l'obèse hypertendu et permet d'éviter souvent de recourir à des médicaments anti-hypertenseurs.

Diabète

L'HTA chez le diabétique aggrave le risque de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral et de néphropathie. L'optimum tensionnel chez les diabétiques est défini par des valeurs < 130 mmHg pour la pression systolique et < 85 mmHg pour la pression diastolique. Les mesures hygiéno-diététiques sont particulièrement indiquées dans le diabète non insulino-dépendant (type II) avec surpoids. Elles permettent souvent de limiter le recours aux médicaments anti-hypertenseurs ou leur posologie. Elles consistent, comme chez l'obèse non diabétique, en l'institution d'un régime hypocalorique et d'un programme d'activité physique d'endurance qui facilite la réduction pondérale et contribue à la réduction tensionnelle. Toutefois, un certain nombre de précautions s'impose, en particulier la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse, fréquente chez les diabétiques, au minimum par la pratique d'une épreuve d'effort par un cardiologue.

Macro-nutriments et fibres alimentaires

Hydrates de carbone et fibres alimentaires

Des études expérimentales suggèrent que le glucose et le saccharose élèvent la pression artérielle. L'élévation de l'insulinémie induite par ces glucides simples y contribue sans doute par les mécanismes d'action de l'insuline sur la rétention sodée et l'activation sympathique.

Les végétariens consomment plus de fibres et ont une pression artérielle plus basse que les non-végétariens. Une réduction de la pression artérielle a été obtenue chez les volontaires normotendus acceptant de suivre une alimentation végétarienne pendant six semaines. Toutefois, l'effet propre de la consommation élevée de fibres sur la pression artérielle apparaît difficile à démontrer, dans la mesure où, notamment, les végétariens ont un poids en moyenne moins élevé que les non-végétariens. L'effet des fibres pourrait être lié à une diminution de l'insulinémie post-prandiale, à une augmentation de l'eau et des électrolytes fécaux et probablement à une moindre consommation de graisses du fait de l'effet satiétogène des fibres.

Dans la mesure où une hyperinsulinémie secondaire à l'insulino-résistance semble également concerner les hypertendus essentiels de poids normal, une réduction de la consommation de sucres simples et un élargissement de la ration en fibres alimentaires apparaissent indiqués dans l'HTA essentielle. Toutefois, la consommation de fibres alimentaires ne peut dépasser 20 à 30 grammes par jour car, au-delà, elles induisent des troubles digestifs gênants.

Graisses

Une baisse de la pression artérielle peut être obtenue chez les patients modérément hypertendus lors d'un apport alimentaire supplémentaire en acide linoléique

sous forme d'huile végétale riche en acides gras poly-insaturés et lorsque le rapport acides gras poly-insaturés/acides gras saturés est augmenté. Plus récemment, il est apparu que l'augmentation de l'apport d'acides gras poly-insaturés à longue chaîne en n-3 provenant des huiles de poisson est également capable d'abaisser les niveaux tensionnels. Cet effet résulte d'une réduction de la réponse vasopressive aux catécholamines, d'une augmentation de la relaxation artérielle endothélium-dépendante et d'une diminution de la viscosité sanguine. Aussi, la consommation régulière de poisson (3 fois par semaine) et d'huiles végétales riches en acides gras insaturés doit être préconisée chez les patients hypertendus.

Électrolytes

Sodium

Le rôle et l'importance du sel fourni par l'alimentation dans la régulation de la pression artérielle sont encore sujets à controverse. Plusieurs études épidémiologiques transversales ou longitudinales ont exploré l'influence de la consommation de sel sur le niveau de pression artérielle dans différentes populations. Diverses méthodes ont été utilisées pour évaluer la consommation de sel. La méthode de référence validée par l'étude épidémiologique "Intersalt" est la mesure de la natriurèse des 24 heures. Cette grande étude, qui a inclus 10 000 sujets du monde entier, a clairement montré que :

- pour les individus, une différence de 6 g de NaCl dans l'apport journalier est associée à une différence de 3 à 6 mmHg de la pression systolique ;
- pour les populations, une différence de 6 g de NaCl dans l'apport journalier est corrélée à une différence de 10 mmHg de la pression systolique entre 25 et 55 ans ;
- dans quatre populations non industrialisées avec un apport en NaCl très faible, le niveau de pression artérielle est très bas et n'augmente pas avec l'âge, et l'hypertension y est pratiquement inconnue.

Ces données de l'étude Intersalt sont concordantes avec plusieurs autres études montrant une relation directe et significative entre apport alimentaire en NaCl et niveau de pression artérielle. En particulier, deux méta-analyses récentes montrent des réductions significatives de la pression artérielle en réponse à des apports réduits en NaCl.

En outre, les réductions tensionnelles induites par une alimentation pauvre en NaCl sont plus marquées chez les hypertendus que chez les normotendus.

L'étude TOHP (Trials Of Hypertension Prevention) a évalué les apports de la perte de poids et de la réduction de l'apport en NaCl à 5 g/jour. Les résultats suggèrent que les effets des deux interventions sur l'incidence de l'hypertension sont additifs à 6 mois. L'étude TONE (Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly) va dans le même sens, puisqu'elle a mis en évidence, chez les obèses hypertendus, une réduction de 53 % des événements cardio-vasculaires à 29 mois avec la combinaison des deux interventions (- 36 % avec la réduction pondérale seule, - 40 % avec la seule réduction des apports sodés).

En pratique, le problème posé est celui de l'adhérence au long cours à une restriction sodée. Cette adhérence, souvent, ne dépasse pas cinq mois. Elle serait meilleure dans les cas d'HTA grave et chez les sujets suivis régu-

lièrement par une diététicienne et un médecin. La diminution de la palatabilité des aliments et les changements de coutumes et d'habitudes culinaires sont autant d'obstacles à l'adhérence à ces régimes. Aussi, il apparaît fondamental d'identifier les patients hypertendus sensibles au sel, susceptibles de bénéficier d'un régime peu sodé. Il s'agit essentiellement des sujets hypertendus de plus de 45 ans, surtout atteints d'HTA systolique même modérée, des sujets de race noire et des obèses androïdes. Tout particulièrement dans ces cas, il doit être conseillé de ne pas consommer plus de 5 à 6 g de sel par jour au lieu des 9 g consommés en moyenne dans les pays industrialisés. Ceci est obtenu par une cuisson sans ajout de sel, par l'absence d'adjonction de sel à table et par l'éviction des aliments préparés avec du sel (viandes et poissons salés et fumés, charcuterie, fromages à pâte ferme, conserves, plats cuisinés prêts à l'emploi, moutarde, eau minérale salée, soda gazeux). Une restriction sodée à 2 g de sel par jour est justifiée en cas d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale avancée.

La restriction sodée permet souvent de réduire la posologie de médicaments anti-hypertenseurs. Elle potentialise l'effet des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Potassium

Des études épidémiologiques ont permis d'établir une relation négative entre l'apport potassique et le niveau tensionnel. Des essais d'intervention ont montré qu'un régime riche en potassium atténue l'augmentation de la pression artérielle induite par la charge sodée tandis qu'un régime pauvre en potassium induit l'effet inverse. Cet effet de l'augmentation de l'apport potassique peut résulter de différents mécanismes : augmentation de la natriurèse, réduction de la réponse pressive à la noradrénaline, diminution du taux plasmatique de rénine, vasodilatation et diminution de l'agrégabilité plaquettaire.

Aussi, en pratique, il est conseillé d'encourager la consommation d'aliments riches en potassium chez les sujets hypertendus indemnes d'insuffisance rénale et traités par un diurétique non épargneur de potassium. Les fruits, les agrumes, la banane, les légumes, sont riches en potassium. Une telle supplémentation est au contraire dangereuse lorsque la fonction rénale est altérée et lorsque l'hypertendu est traité par un diurétique épargneur de potassium ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Calcium

Le calcium joue un rôle majeur dans les phénomènes d'excitation-contraction au niveau de la cellule musculaire lisse vasculaire et intervient ainsi dans les résistances vasculaires périphériques. Un excès de sel engendre une augmentation de la calciurie et une augmentation du calcium cytosolique dans les cellules musculaires lisses qui favorise la vasoconstriction et l'élévation tensionnelle. Chez l'animal normotendu, un régime enrichi en calcium abaisse significativement la pression artérielle.

Des apports en calcium supérieurs à 800 mg par jour s'associent à un risque réduit d'HTA. Cet apport de 800 mg par jour qui correspond aux recommandations nutritionnelles chez l'adulte devrait être au minimum assuré chez les sujets dont l'ingestion de

calcium est insuffisante et la prévalence de l'HTA élevée, c'est-à-dire les personnes âgées, les sujets sensibles au sel, les alcooliques, les diabétiques et les femmes enceintes ; il doit également être assuré chez les hypertendus par une consommation suffisante de produits laitiers.

Magnésium

Une carence en magnésium favorise l'apparition d'une HTA chez le rat. Quelques études suggèrent qu'un apport alimentaire insuffisant en magnésium peut s'associer à une HTA et qu'une supplémentation en magnésium peut abaisser les niveaux tensionnels, tout particulièrement si le régime est riche en sel.

Les apports alimentaires en magnésium sont souvent inférieurs aux apports recommandés de 300 à 400 mg par jour chez l'adulte dans les pays industrialisés. La recommandation chez l'hypertendu serait d'élargir la ration de magnésium en consommant, notamment, davantage de fruits secs et d'eaux magnésiennes.

Approche multifactorielle

L'étude DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) a examiné chez des hypertendus modérés et des sujets normotendus l'effet tensionnel d'une alimentation enrichie en potassium et en calcium (fruits et légumes, produits laitiers allégés en graisses) et/ou d'une restriction sodée, pendant un mois. Avec le premier régime, la pression artérielle systolique a baissé de 5,9 mmHg et la pression diastolique de 2,9 mmHg. Ce régime, combiné à une restriction sodée modérée (de 150 à 100 mmol/jour), a réduit la pression systolique de 1,3 mmHg supplémentaire. La baisse totale de la pression systolique dépassait même 10 mmHg chez les hypertendus.

Alcool et café

Plusieurs études, notamment françaises, ont démontré que la prévalence de l'HTA est corrélée à la consommation d'alcool. La consommation régulière d'alcool élève la pression artérielle de façon dose-dépendante avec un seuil d'élévation nette se situant entre 30 et 45 g d'alcool par jour. Il existe un effet à court terme dont témoigne l'élévation tensionnelle le lundi par rapport au vendredi chez les buveurs du week-end. On peut estimer que 5 % des HTA sont liés à une consommation excessive d'alcool, l'effet semble plus important chez le sujet âgé. L'alcool favoriserait l'élévation tensionnelle en induisant souvent un surpoids, mais aussi par un effet vasoconstricteur lié notamment à une augmentation de la sensibilité aux agents vasopresseurs. A l'arrêt de l'alcool, la pression artérielle diminue progressivement en une ou deux semaines. L'abstinence chez les alcooliques entraîne souvent une normalisation rapide des chiffres tensionnels. En pratique, la consommation d'alcool doit être limitée et mieux interrompue chez tout hypertendu.

Le café, consommé à forte dose, élève la pression artérielle en élevant la rénine plasmatique et les catécholamines. Chez l'hypertendu essentiel, la réduction d'une consommation excessive de café doit donc être conseillée.

Points essentiels à retenir

- ▶ Même si la panoplie des agents anti-hypertenseurs très efficaces s'est élargie, les prescriptions diététiques gardent leur place dans le traitement de l'HTA. Elles permettent de réduire, voire dans quelques cas de supprimer le traitement médicamenteux et ainsi d'en éviter les effets secondaires.
- ▶ Une réduction pondérale, même modérée, aide grandement au contrôle tensionnel chez l'obèse hypertendu.
- ▶ Une restriction sodée modérée (à 5-6 g/jour) doit être préconisée dans l'HTA essentielle, surtout chez les sujets sensibles au sel. L'enrichissement de la ration alimentaire en potassium, magnésium ou calcium devrait aussi être préconisé. La réduction des apports alcooliques est fondamentale chez l'hypertendu.
- ▶ La démarche nutritionnelle souvent efficace dans l'HTA modérée pose toutefois le problème de l'adhésion des patients à long terme. La réadaptation physique d'endurance amplifie le bénéfice apporté par ces mesures.

Pour approfondir

Insuline et pression artérielle

Plusieurs données expérimentales recueillies chez le rat et le chien suggèrent que l'insuline augmente le tonus sympathique, favorise la rétention tubulaire du sodium et du calcium, et également qu'elle stimulerait la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, conduisant à une augmentation des résistances vasculaires périphériques. Toutefois, il convient de préciser qu'il n'a jamais été démontré chez l'homme ni chez l'animal, que l'insulinothérapie au long cours élève les niveaux tensionnels chez l'homme comme chez l'animal.

Obésité et sensibilité au sel

Avant perte de poids, les adolescents obèses sont sensibles au sel : l'augmentation de la consommation de sel de 2 à 12 g/jour, vérifiée par l'augmentation de la natriurèse de 30 à 200 mmol/jour, s'accompagne d'une élévation de la pression artérielle moyenne de 80 à 92 mmHg. Après perte de poids, leur sensibilité au sel se normalise : comme chez les adolescents de poids normal, la même augmentation de l'apport sodé n'induit plus d'élévation tensionnelle.

Pour en savoir plus

Valensi P. - *Obésité de l'adulte. Impact Médecins* 1999; **457**, 1-22.

Lormeau B., Valensi P. - *Impact du chlorure de sodium sur l'hypertension artérielle. Cah. Nutr. Diet.* 1994; **XXIV**, 249-56.

Meneton P., Jeunemaitre X., Ménard J. - *Sel et hypertension artérielle : le dossier s'épaissit. La Recherche* 1999; **312**, 50-6.

Schlienger J.L. - *Prescription d'un régime (exemple : le régime sans sel). In "Nutrition du Praticien". Expansion Scientifique Française.* 1991; pp. 71-3.

Athérosclérose (3)

Les hyperlipoprotéïnémies

Points à comprendre

Les anomalies du métabolisme lipidique sont à l'origine de perturbations biologiques avec des conséquences importantes en termes de santé publique. Elles sont en grande partie responsables du développement de l'athérome et des pathologies cardio-vasculaires.

Cependant, ce rôle central ne doit pas faire oublier que le risque cardio-vasculaire d'un patient ne se mesure pas qu'aux perturbations lipidiques et que tous les facteurs doivent être pris en compte lors de l'évaluation initiale et de la mise en place du traitement. De plus, il existe des anomalies cliniques beaucoup plus rares en relation avec des perturbations spécifiques exposant à des risques non vasculaires.

A savoir absolument

Perturbations du métabolisme du cholestérol

Quelques rappels biochimiques et données générales

- Les lipides plasmatiques sont transportés dans l'organisme par les lipoprotéines.
- Le cholestérol total représente l'ensemble du cholestérol présent dans toutes les lipoprotéines.
- De très nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'il existait un lien très fort entre la quantité du cholestérol porté par les lipoprotéines LDL et le risque de pathologie cardio-vasculaire, et notamment coronarienne.
- Rappelons que les LDL mettent le cholestérol à disposition des cellules. Elles résultent dans la circulation de l'action de lipoprotéines lipases sur des lipoprotéines riches en triglycérides et sur le foie : les VLDL. Ces lipoprotéines sont transformées dans la circulation en IDL et LDL. Des échanges avec les HDL, par l'intermédiaire d'une protéine de transfert (CETP), permettent de les enrichir fortement en cholestérol en remplacement des triglycérides.

- L'accumulation du LDL-cholestérol dans la circulation peut résulter de plusieurs mécanismes. Une mutation génétique du récepteur des LDL ou de son ligand, l'apolipoprotéine B100, conduit à une augmentation du cholestérol total (souvent très élevé, > 3 g/l) et du LDL-cholestérol également très élevé (> 2,20 g/l en moyenne). Ces hypercholestérolémies familiales (1/500 naissances) sont dues à des mutations autosomiques dominantes et peuvent être diagnostiquées précocement (quoique présentes dès la naissance, il n'est pas utile de les rechercher avant 2 ans, sauf pour les formes homozygotes qui sont très graves et qui doivent être recherchées uniquement si les deux parents sont porteurs hétérozygotes : 1/10⁶ naissances). Dans ces formes sévères, il peut exister des dépôts extra-vasculaires de cholestérol sous forme de xanthes tendineux, xanthélasma ou gérontoxon.

D'autres anomalies avec plusieurs mutations (formes polygéniques) sont en règle générale moins sévères, mais beaucoup plus fréquentes.

- Il existe des formes secondaires en relation avec des maladies ou des traitements : régime riche en acides gras saturés, hypothyroïdie, syndrome néphrotique (plus souvent dyslipidémie mixte), cirrhose biliaire, cholestase, gammopathie monoclonale (rare), syndrome de Cushing (souvent dyslipidémie mixte), contraceptifs hormonaux (essentiellement liés à l'action des progestatifs), anorexie mentale, inhibiteurs de protéase (souvent mixte).
- Fredrickson classe les hypercholestérolémies pures dans les formes IIa (cf. tableau I).
- Le risque lié à l'accumulation de LDL-cholestérol est l'apparition d'une maladie cardio-vasculaire, principalement coronaire. Ce risque est d'autant plus élevé que le LDL-cholestérol est élevé. Dans les formes familiales, des infarctus du myocarde peuvent être observés avant l'âge de 20 ans dans les formes homozygotes ou 40 ans dans les formes hétérozygotes sévères.
- Quand des problèmes vasculaires sont détectés, la prévention des rechutes est appelée "prévention secondaire", avant l'apparition des accidents, on parle de "prévention primaire".
- Des études cliniques d'intervention (voir Pour approfondir) ont montré qu'il était possible de réduire significativement le risque de récurrence d'un accident cardio-vascu-

Tableau I
Classification de Fredrickson des hyperlipidémies

| Phénotype | Lipoprotéines élevées | Concentration plasmatique du cholestérol | Concentration plasmatique des triglycérides | Athérogénicité | Pourcentage des hyperlipidémies |
|-----------|-----------------------|--|---|-------------------|---------------------------------|
| I | Chylomicrons | Normale à ↑ | ↑↑↑↑ | Rarement observée | < 1 % |
| IIa | LDL | ↑↑ | Normale | +++ | 10 % |
| IIb | LDL et VLDL | ↑↑ | ↑↑ | +++ | 40 % |
| III | IDL | ↑↑ | ↑↑↑ | +++ | < 1 % |
| IV | VLDL | Normale à ↑ | ↑↑ | + | 45 % |
| V | VLDL et chylomicrons | ↑ à ↑↑ | ↑↑↑↑ | + | 5 % |

laire en réduisant le LDL-cholestérol par un médicament associé à un régime (étude 4S, CARE, LIPID qui ont utilisé une statine). En prévention primaire, un résultat identique a été observé, mais avec une moindre amplitude (étude LRCCPTT avec la cholestyramine, Helsinki Heart Study avec un fibraté (gemfibrosil) et WOSCOP avec une statine, la pravastatine).

- Ces données soulignent l'intérêt de dépister et traiter les patients ayant un excès de cholestérol et, en particulier, de LDL-cholestérol.

En clinique

Le dépistage

- Il faut détecter les patients à risque d'hypercholestérolémie et donc à risque vasculaire élevé.
- L'ANAES propose régulièrement des recommandations pour réaliser ce dépistage.
- Actuellement, il est proposé d'effectuer un dépistage systématique à partir de l'âge de 20 ans.

Si les sujets appartiennent à un groupe à risque vasculaire élevé

- antécédents personnels vasculaires ou familiaux du 1^{er} degré avant l'âge de 55 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes ;
- antécédent d'hypercholestérolémie familiale ;
- sujets ayant au moins un facteur de risque : tabac, hypertension, diabète et âge > 45 ans pour l'homme et > 55 ans pour les femmes ;
- sujets obèses (index de masse corporelle > 30 kg/m²) ou en surpoids androïde (index de masse corporelle entre 25 et 30 kg/m² et avec un tour de taille > 100 cm pour les hommes et > 90 cm pour les femmes).

Dans ces conditions, il faut apprécier le risque vasculaire lié au LDL-cholestérol qui est le marqueur de risque lipidique le plus pertinent. Il peut se mesurer directement ou être calculé encore actuellement le plus souvent par la formule de Friedwald, utilisable que lorsque les triglycérides sont inférieurs à 4 g/l : LDL-C = cholestérol total – HDL-C – triglycérides/5.

Toutes ces données sont à calculer avec des concentrations en g/l.

- La prescription à indiquer sur l'ordonnance est : "exploration d'une anomalie lipidique (EAL)" qui comprend systématiquement le cholestérol total, les triglycérides et le HDL-cholestérol.

Cet examen est réalisé à jeun et il est souhaitable, dans le cadre d'un dépistage, d'effectuer une glycémie pour rechercher un éventuel diabète sucré.

- Si le LDL-cholestérol est > 1,30 g/l, il faut répéter cet examen pour le confirmer (2 à 4 semaines d'intervalle doivent être respectées, sans mettre le patient sous traitement et sans régime, car il est important d'apprécier quel est son risque vasculaire réel dans des conditions de vie normale). Il est important de respecter cette règle, car si le diagnostic se confirme, le patient sera engagé à vie dans une stratégie de prévention d'accident vasculaire.

- Si le résultat n'est pas confirmé, il faut le répéter tous les 3 ans, sauf en cas de diabète sucré où l'examen doit être annuel.

- S'il est confirmé (au moins 2 examens sur 3), il faut alors proposer une prise en charge spécifique.

Si le sujet n'appartient pas à un groupe à haut risque vasculaire

Il suffit de réaliser à jeun un simple dosage du cholestérol et des triglycérides.

- Si le cholestérol total est > 2 g/l, il faut réaliser une exploration d'une anomalie lipidique pour évaluer le LDL-cholestérol. Quand il est > 1,60 g/l, ce résultat doit être confirmé par au moins une 2^e détermination et il faut proposer une prise en charge spécifique s'il reste pathologique.

- Si le résultat est normal (cholestérol total < 2 g/l), il n'est pas utile de le répéter avant l'âge de 45 ans pour les hommes et 55 ans pour les femmes, sauf apparition de nouveaux facteurs de risque.

Examen d'un patient hypercholestérolémique

- La première étape est de réaliser un bilan clinique complet à la recherche :

- des antécédents familiaux (faire un arbre généalogique) ;
- des signes cliniques en faveur de pathologie artérielle ;
- de dépôts extra-vasculaires de cholestérol (xanthomes, xanthélasmas) ;
- d'une identification d'autres facteurs de risque vasculaire (*tableau III*) ;
- d'une forme secondaire (*tableau II*).

- La réalisation d'examens complémentaires ou le recours à un spécialiste cardiologue ne se justifie que si existent des anomalies cliniques ou si le patient accumule plusieurs facteurs de risque sévères.

Tableau II

Causes des hyperlipidémies secondaires
(beaucoup de ces étiologies peuvent conduire
à des formes mixtes ou isolées)

Liées à l'élévation du cholestérol plasmatique

régime riche en acides gras saturés
hypothyroïdie
maladies chroniques du foie
(principalement la cirrhose biliaire)
cholestase
gammopathie monoclonale
syndrome de Cushing
contraception orale
anorexie
porphyrie aiguë
inhibiteurs de la protéase

Liées à l'élévation des triglycérides plasmatiques

régimes riches en glucides
consommation excessive d'alcool
obésité et surpoids androïde
grossesse
diabète sucré
syndrome néphrotique
hypothyroïdie
problèmes rénaux chroniques
pancréatite
boulimie
syndrome de Cushing
hypopituitarisme
gammopathie monoclonale
maladie du stockage du glycogène
lipodystrophie
porphyrie aiguë
lupus érythémateux
bêta-bloquants, diurétiques
contraception orale
glucocorticoïdes
inhibiteurs de la protéase
Tamoxifène

Tableau III

Facteurs de risque devant être pris en compte
en dehors du LDL-cholestérol

Age : – homme de 45 ans ou plus
– femme de 55 ans ou plus ou ménopausée

Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
– infarctus du myocarde ou mort subite avant
l'âge de 55 ans chez le père ou chez un
parent du premier degré de sexe masculin ;
– infarctus du myocarde ou mort subite avant
l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un
parent du premier degré de sexe féminin

Tabagisme actuel

Hypertension artérielle permanente

Diabète sucré

HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/l (0,9 mmol/l),
quel que soit le sexe

Facteur protecteur

HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l
(1,5 mmol/l) : soustraire alors "un risque" au score de
niveau de risque.

• En présence d'une forme familiale, il faut systématiquement proposer un dépistage (enfant, éventuellement collatéraux, etc.) et, dans ce cas, prévoir d'emblée de réaliser une "exploration d'une anomalie lipidique".
Le patient devra faire l'objet d'un examen clinique attentif au moins une fois par an après l'initiation de la prise en charge thérapeutique.

Le traitement

- Tous les facteurs de risque cardio-vasculaire modifiables doivent faire l'objet d'une prise en charge.
 - La diététique est l'élément central de ce traitement
 - Elle permet une réduction de 10 à 20 % du LDL-cholestérol.
 - Elle est d'autant plus efficace que le LDL-cholestérol est modérément perturbé.
 - Son effet persiste et potentialise l'efficacité des médicaments.
 - La première règle est d'obtenir une réduction pondérale pour les sujets obèses ou en surpoids.
 - Il s'y associe des règles plus spécifiques concernant l'apport lipidique qui devrait être inférieur à 30 % de l'apport calorique total et le cholestérol (< 300 mg/j).
 - Il est utile d'associer une activité physique.
 - Le suivi de ces mesures dépend de l'accord du patient, mais également de sa famille qui peut suivre les mêmes règles diététiques sans effet néfaste sur leur santé.
 - Ce régime doit être débuté dès que le LDL-cholestérol est supérieur à 1,60 g/l pour les sujets à faible risque vasculaire ou 1,30 g/l pour les sujets à haut risque.
 - Il faut respecter un délai de 3 à 6 mois avant d'envisager la prescription d'un médicament. Ce délai doit être raccourci en prévention secondaire ou en présence d'une forme familiale sévère.
 - Les médicaments
 - La prescription est envisagée en cas de modifications insuffisantes du mode de vie et en fonction des autres facteurs de risque.
 - Leur prescription doit être décidée quand le LDL-cholestérol est trop élevé. Le seuil, au-delà duquel leur introduction est proposée, correspond à l'objectif thérapeutique (cf. *tableau IV*).
 - Pour un sujet sans facteur de risque, le seuil d'intervention est le LDL à 2,20 g/l, puis il faut retrancher 0,30 g/l pour chaque facteur de risque. Pour plus de deux facteurs de risque, le seuil est à 1,30 g/l et correspond à celui utilisé pour la prévention secondaire (*tableau IV*).
 - Quels sont les traitements ?
- Statines**
- Il s'agit d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui augmentent l'épuration du LDL-cholestérol circulant. Elles permettent, en règle générale, une réduction de 20 à 40 % des taux circulants.
 - Elles sont métabolisées, tout ou en partie, par le cytochrome P450, sauf la pravastatine et la fluvastatine.
 - Elles nécessitent des précautions d'emploi, notamment en cas d'association avec les fibrates, la cyclosporine et les macrolides. Elles ont peu d'interaction avec les anti-tamoxifènes K, mais il faut être vigilant à leur introduction vis-à-vis des paramètres de coagulation pour les patients recevant ce traitement.
 - Leurs effets secondaires sont surtout d'origine musculaire, occasionnant des douleurs qui peuvent être associées à une augmentation des CPK.
 - Des augmentations des transaminases sont également rapportées (5 %).

Tableau IV

Seuils d'intervention thérapeutique selon les valeurs du LDL-cholestérol exprimé en g/l (mmol/l)

Intervention diététique

La prise en charge diététique est de règle dès que le taux de LDL-cholestérol excède :

- 1,60 g/l (4,1 mmol/l),
- 1,30 g/l (3,4 mmol/l) pour les sujets ayant plus de deux autres facteurs de risque ou ayant une maladie coronaire.

Intervention médicamenteuse

- LDL cholestérol*

Prévention primaire

- Sujets sans autre facteur de risque > 2,20 (5,7)
- Sujets ayant un autre facteur de risque > 1,90 (4,9)
- Sujets ayant deux autres facteurs de risque > 1,60 (4,1)
- Sujets ayant plus de deux autres facteurs de risque > 1,30 (3,4)

Prévention secondaire

- Sujets ayant une maladie coronaire > 1,30 (3,4)

* L'objectif thérapeutique est d'obtenir des valeurs du LDL-cholestérol situées au-dessous des valeurs-seuils d'intervention.

- Les statines représentent le traitement de choix quand le LDL-cholestérol est pathologique et surtout en prévention secondaire.

Les fibrates

- Leur mécanisme d'action est encore mal connu, mais des données récentes suggèrent qu'ils agissent sur des récepteurs nucléaires (PPAR) et que, par leur intermédiaire, ils stimulent la lipoprotéine lipase. Ils ont un double effet à la fois sur les triglycérides (environ 50 % de réduction) et le cholestérol (20 % de réduction).
- Ils ont une interaction importante avec les antivitamines K et il faut réduire systématiquement la dose des anticoagulants de 30 % lors de l'instauration d'un traitement par fibrates.
- Ils ont comme effets secondaires essentiels des atteintes hépatiques avec augmentation des transaminases, également musculaires et éventuellement une impuissance.

Cholestyramine (Questran)

- Il s'agit de chélateurs des sels biliaires qui permettent la captation du cholestérol au niveau digestif. Ils ont un effet assez modeste (de 10 à 20 % de réduction du LDL-C), mais utile en association ou en cas d'intolérance des autres traitements ou chez les enfants.
- Leur effet secondaire est surtout digestif : constipation et inconfort abdominal.
- Ils interagissent avec la fonction des autres traitements et un délai de 2 h doit être respecté entre l'administration de ces traitements et la prise de cholestyramine. D'autres traitements sont éventuellement proposés, mais n'ont qu'un rôle anecdotique et n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité réelle, notamment sur les événements cardio-vasculaires.

Modalités pratiques de prescription

- Après introduction du traitement, il faut évaluer l'évolution des paramètres lipidiques et notamment le LDL-C après 6 à 8 semaines. Quand l'objectif thérapeutique est atteint, un contrôle biennuel s'impose. L'évaluation des

paramètres hépatiques et musculaires (transaminases, CPK) se justifie surtout à l'introduction du traitement et éventuellement avec un rythme annuel.

Les hypertriglycéridémies

- Elles correspondent à un excès de triglycérides plasmatiques supérieur à 2 g/l (recommandation ANAES).
- Elles correspondent à une augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides, soit des VLDL (cas le plus fréquent), soit des chylomicrons (plus rare).
- Quand la concentration des triglycérides plasmatiques est supérieure à 10 g/l, on parle de forme majeure.
- Dans la classification de Fredrickson, elles correspondent le plus souvent au type IV pour un excès de VLDL ou plus rarement au type I pour un excès de chylomicrons ou au type V pour un excès à la fois de VLDL et de chylomicrons (*tableau I*).
- Leur diagnostic repose sur le dosage à jeun des triglycérides. Il est important en effet de respecter 12 h de jeûne avant de retenir le diagnostic d'une hypertriglycéridémie. Quand ils sont augmentés, le sérum est trouble, voire lactescent dans les formes sévères. En présence d'une hypertriglycéridémie sans anomalie de l'aspect du sérum, il faut évoquer une exceptionnelle augmentation du glycérol qui est en fait le composé dosé lors de la détermination des triglycérides plasmatiques.
- A noter que peuvent coexister des anomalies de l'épuration des triglycérides en période postprandiale. La lipémie postprandiale, lorsqu'elle est trop élevée, serait un marqueur de risque cardio-vasculaire.
- Le rôle athérogène des triglycérides est discuté, notamment pour la forme mineure. Cependant, des données récentes suggèrent un rôle athérogène, mais moindre que celui du LDL-C. Le risque est d'autant plus élevé que le HDL-C est bas (< 0,35 g/l). Cette situation est assez fréquente, car il existe une relation "inverse" entre les triglycérides et le HDL-C : quand les triglycérides diminuent, le HDL-C augmente et réciproquement.
- Dans les formes majeures, les niveaux de triglycérides sont souvent très élevés (de 10 à 100 g/l) et le risque est avant tout celui de pancréatites aiguës qui peuvent être très graves. Elles peuvent être associées également à une xanthomatose éruptive.
- Devant toute hypertriglycéridémie, il faut évoquer une forme secondaire (*tableau II*).
- L'examen doit systématiquement rechercher les antécédents familiaux et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire.
- Un bilan vasculaire clinique doit être systématiquement réalisé.
- Le traitement repose avant tout sur les données hygiéno-diététiques qui sont très souvent remarquablement efficaces.
- La réduction d'un excédent pondéral doit être la priorité absolue, en insistant sur une perte de 5 à 10 % du poids corporel.
- La réduction de la consommation d'alcool doit être également largement conseillée, ainsi que celle de la réduction de la consommation des sucreries (et *a priori* tous les aliments à index glycémique élevé). Si ce traitement ne suffit pas, il faut envisager la prescription de médicaments.
- Les fibrates sont le traitement de choix de l'hypertriglycéridémie et sont surtout conseillés actuellement lorsqu'il existe un diabète sucré ou une réduction du HDL-C < 0,35 g/l, voire dans certaines formes sévères (> 4 g/l).
- Les acides gras de la série omega-3 (MAXepa) peuvent également être prescrits. Ils ont montré un rôle hypotri-

glycéridémiant, mais également peuvent agir sur le risque cardio-vasculaire. Cependant, ces traitements ne sont pas actuellement l'objet de remboursement par les caisses d'assurance maladie.

- Pour les rares formes majeures, il faut systématiquement avoir recours à un spécialiste. Après une confirmation du diagnostic, il aura recours, dans le type I par exemple, à des régimes très pauvres en graisses apportant environ 30 g de lipides par jour avec une consommation privilégiée d'acides gras à chaîne moyenne (margarines et huiles Liprocil R).

Dyslipidémies mixtes

- Il s'agit d'anomalies portant à la fois sur les triglycérides et le cholestérol total.
- Elles correspondent dans la classification de Fredrickson aux types IIb et III ou II + IV.
- Leur rôle athérogène a été reconnu récemment et elles seraient particulièrement fréquentes chez les sujets coronariens.
- Des antécédents familiaux sont très souvent retrouvés, notamment dans la dyslipidémie combinée familiale. Dans ce cas, on retrouve soit des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie isolée, soit d'hypertriglycéridémie isolée, soit de formes mixtes chez les membres de la famille et qui peuvent être évolutives au fil du temps. Ces formes exposeraient à un risque cardio-vasculaire particulièrement élevé.
- Le type III correspond à une accumulation de lipoprotéines particulières (pré-β lipoprotéines ou IDL) et peut être diagnostiqué sur l'électrophorèse des lipoprotéines dont l'indication est exceptionnelle et doit être réservée à une prescription spécialisée. Ce type d'anomalie ne se rencontre que chez des sujets présentant des isoformes de l'apoprotéine E particulières. Les sujets ayant l'isoforme E2/E2 sont des candidats à ce type de perturbations.
- L'examen clinique de ces sujets doit rechercher :
 - une enquête familiale complète,
 - des pathologies vasculaires évolutives,
 - des xanthomes particuliers, notamment au niveau des faces palmaires (type III).
- Le traitement fera appel aux mesures diététiques portant à la fois sur l'excès de cholestérol et l'excès de triglycérides avec une attention particulière vis-à-vis de la réduction pondérale.
- Le traitement par les médicaments devra avoir recours aux statines si le LDL-cholestérol est particulièrement élevé ou plus souvent aux fibrates.

Dyslipidémies particulières

Lp(a)

- L'apolipoprotéine (a) est une apolipoprotéine présente à l'état physiologique et qui est liée à l'apo B100. Lorsqu'elle est en excès, elle est un marqueur important de risque cardio-vasculaire. Il faut réserver sa mesure uniquement aux formes familiales de pathologies vasculaires précoces et avec des facteurs de risque modérés n'expliquant pas l'intensité de la pathologie vasculaire.
- Il n'y a actuellement pas de traitement proposé pour le traitement de cette affection et il est classique de rechercher une forte réduction du LDL-cholestérol.

HypoHDLémie

- La réduction du HDL < 0,35 g/l sans élévation des triglycérides a été considérée comme relativement rare. En

fait, il faut une augmentation assez modérée des triglycérides au-dessus d'1,50 g pour voir apparaître cette anomalie, notamment chez les sujets présentant un syndrome plurimétabolique (syndrome X).

- Le recours à un spécialiste peut se justifier en présence d'une telle anomalie biologique qui pourrait être partiellement corrigée par la réduction pondérale, une augmentation de l'activité physique et l'arrêt du tabagisme. Dans certaines formes, le recours à un traitement par fibrates pourra être justifié, notamment en prévention secondaire.

Dyslipidémies selon le terrain

Grossesse

- Il est habituellement observé durant la grossesse une élévation du cholestérol et des triglycérides. Ces perturbations se corrigent environ 2 mois après l'accouchement. Hormis quelques exceptionnelles formes majeures d'hypertriglycéridémie, il n'y a pas lieu d'envisager de traitement et les explorations biologiques sont inutiles.
- Il faut également interrompre le traitement hypolipémiant pendant la grossesse, même dans les formes familiales.

Enfants

- Pour les enfants, la règle de prescription de médicaments hypolipémiants n'est pas encore bien certaine. Le dépistage peut débuter dès l'âge de deux ans, mais n'est pas utile avant. La prescription diététique peut être instaurée très tôt.
- Le recours à un traitement par un médicament avant la puberté doit être exceptionnel et uniquement dans les formes familiales très sévères (au-delà de 3,5 ou 3 g/l de cholestérol total). Le traitement de choix est la cholestyramine (Questran) à petite dose, en étant vigilant sur de rares cas d'hypovitaminoses.

Vieillards

- Il s'agit d'un sujet également délicat, car, après 70 ans, on ne dispose pas, à ce jour, d'étude d'intervention thérapeutique ayant démontré l'intérêt des traitements en prévention primaire dans cette population. En prévention secondaire, il est admis que la prescription se justifie en fonction du pronostic vital.
- En pratique, il faut maintenir le traitement en prévention primaire si son indication était justifiée. Il n'y a pas d'intérêt à introduire ce traitement après cet âge, sauf en prévention secondaire et si le pronostic est favorable.

Points essentiels à retenir

- Certaines perturbations du métabolisme lipidique facilitent le développement de l'athérosclérose.
- L'accumulation des LDL est un facteur de risque majeur.
- La mise en place d'une stratégie de correction d'une dyslipidémie avec la diététique ou les médicaments dépend du risque vasculaire du patient.
- La prescription diététique est un élément central et indispensable dans cette stratégie. Ses indications font l'objet d'une évaluation permanente en fonction des données des études et sont régulièrement réajustées.
- Quand un traitement est instauré, il doit être maintenu à vie.

Pour approfondir

Les recommandations sont actuellement basées sur la médecine factuelle. Cela signifie qu'elles s'appuient sur des faits prouvés à partir d'études avec une bonne méthodologie et ayant démontré l'intérêt réel du traitement. A partir de la qualité des études ou des publications, il est défini un niveau de preuve de 4 à 1 permettant de quantifier la pertinence des informations.

Pour en savoir plus

Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire ANAES 2000 <http://www.anaes.fr/>

La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique AFSSAPS 2000 <http://amed.sante.gouv.fr/htm/5/5000.htm>.

Grade des recommandations (d'après l'ANAES)

| Niveau de preuves scientifiques fourni par la littérature (études thérapeutiques) | Grade des recommandations |
|--|---|
| Niveau 1 <ul style="list-style-type: none"> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées | A |
| Niveau 2 <ul style="list-style-type: none"> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte | Preuve scientifique établie B |
| Niveau 3 <ul style="list-style-type: none"> Etudes cas-témoins | Présomption scientifique C |
| Niveau 4 <ul style="list-style-type: none"> Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas | Faible niveau de preuve |

Pour le traitement des dyslipidémies, il y a un niveau de preuve 1, du fait des nombreuses études réalisées dans ce domaine. Quelques-unes d'entre elles sont indiquées dans le tableau suivant pour les statines.

Effets d'un traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA reductase sur les événements ischémiques dans différentes études contrôlées incluant un groupe placebo (d'après *The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice*)

| Étude (molécule) | LDL-C base g/l (mmol/l) | Réduction du LDL-C | LDL-C obtenu g/l (mmol/l) | Événements | Durée (ans) | Fréquence avec statines | Fréquence avec placebo | RRR* | RAR** | NPT*** |
|--|-------------------------|--------------------|---------------------------|--|-------------|---|---|-------------------|-------------------|--------------|
| Prévention primaire WOSCOP (pravastatine) | 1,92 (5,0) | 26 % | 1,59 (4,1) | Infarctus du myocarde non fatal ou mort coronaire | 4,9 | 174/3,302 5,3 % | 248/3,293 7,5 % | 2,2 % | 31 % | 45 |
| AFCAPS/ TexCAPS (iovastatine) | 1,50 (3,9) | 25 % | 1,15 (3,0) | Infarctus du myocarde non fatal ou fatal, angine de poitrine instable, ou événement cardiaque subit mortel | 5,2 | 116/3,304 3,5 % | 183/3,301 5,5 % | 2,0 % | 37 % | 50 |
| Prévention secondaire 4S (simvastatine) | 1,88 (4,9) | 35 % | 1,22 (3,2) | Toute cause de décès Infarctus du myocarde non fatal, mort coronaire ou arrêt cardiaque réanimé | 5,4 | 182/2,221 8,2 % 431/2,221 19,4 % | 256/2,223 11,5 % 622/2,223 27,9 % | 3,3 % 34 % | 30 % 8,5 % | 30 12 |
| CARE (pravastatine) | 1,39 (3,6) | 32 % | 0,98 (2,5) | Infarctus du myocarde non fatal ou mort coronaire | 5,0 | 212/2,081 10,2 % | 274/2,078 13,2 % | 3,6 % | 24 % | 28 |
| LIPID (pravastatine) | 1,50 (3,9) | 25 % | 1,12 (2,9) | Infarctus du myocarde non fatal | 6,1 | 557/4,512 12,3 % | 715/4,502 15,9 % | 3,6 % | 24 % | 28 |
| AVERT (atorvastatine) | 1,45 (3,7) | 46 % | 0,777 (2,0) | Événements ischémiques (mort, infarctus du myocarde non fatal, accident cérébral, pontages, angioplasties, aggravation de l'angine de poitrine avec hospitalisation) | 1,5 | 11/164 6,7 % | Angioplast i.e. + soins habituels 25/177 14,1 % | 7,4 % | 36 % | 14 |

* RRR : réduction relative du risque ; **RAR : réduction absolue du risque ; ***NPT : nombre de patients à traiter pour éviter un accident pendant la durée de l'essai.

Athérosclérose (4)

Sédentarité, activité physique et prévention du risque vasculaire

Points à comprendre

- L'activité physique est un facteur essentiel de l'état de santé des individus et du risque vasculaire en particulier. A l'inverse, la généralisation d'un comportement de type sédentaire, favorisé par l'industrialisation, la mécanisation et l'urbanisation, est considérée aujourd'hui comme un déterminant majeur du développement de diverses pathologies chroniques, au premier rang desquelles les maladies cardio-vasculaires, l'obésité et certaines anomalies métaboliques.
- L'activité physique ne se limite pas à l'activité physique de loisirs et encore moins aux seules activités sportives, mais inclut l'activité physique au cours des activités professionnelles, à l'occasion des déplacements et dans la vie de tous les jours.
- L'activité physique exerce des effets bénéfiques sur l'ensemble des composantes du syndrome pluri-métabolique.
- L'activité physique n'a pas besoin d'être intense pour être bénéfique. Toute personne, homme ou femme, peut tirer un bénéfice d'une augmentation de son niveau d'activité physique, et ce, quel que soit son âge.

A savoir absolument

Activité physique et risque vasculaire : études d'observation

Activité physique et mortalité globale

De nombreuses études de cohorte indiquent que la pratique d'une activité physique régulière ou une meilleure capacité cardio-respiratoire (reflet indirect du niveau d'activité physique habituel : voir *Pour approfondir*) sont associées à une diminution de la mortalité globale chez le sujet jeune, comme chez le sujet âgé. Comparés aux sujets les plus actifs, les sujets sédentaires ont un risque

de mortalité au cours du suivi 1,2 à 2 fois plus élevé. L'association avec la capacité cardio-respiratoire est encore plus forte, probablement en raison de la plus grande précision de cette mesure : dans une étude américaine portant sur 10 244 hommes et 3 210 femmes de plus de 20 ans, suivis pendant 8,1 ans en moyenne, une faible capacité cardio-vasculaire est associée à un risque relatif (RR) de mortalité globale de 3,16 chez les hommes et de 5,35 chez les femmes. L'effet favorable de l'activité physique est observé même pour de faibles niveaux d'activité et une relation de type dose-effet est habituellement rapportée.

Activité physique et maladies cardio-vasculaires

Plusieurs revues et 2 méta-analyses portant sur plus de 50 études de cohorte, avec pour certaines un suivi aussi long que 26 ans, concluent qu'indépendamment de l'âge et du sexe, l'activité physique est fortement et inversement associée avec le risque de mortalité cardio-vasculaire en général et avec le risque d'événements coronariens majeurs, en particulier. Il n'existe pas de données concluantes concernant les accidents vasculaires cérébraux. La réduction de morbidité coronarienne qui peut être attendue de la pratique d'une activité physique régulière est comparable à celle d'autres habitudes de vie, tel l'arrêt du tabac. Dans la méta-analyse de Colditz et Berlin, le RR de maladie coronarienne des sujets les moins actifs par rapport aux sujets les plus actifs est de 1,8. Quelques études récentes suggèrent que l'activité n'a pas besoin d'être intense pour avoir des effets bénéfiques et que la quantité d'énergie dépensée et la régularité sont plus importantes que l'intensité. Dans l'étude des infirmières américaines qui porte sur 72 488 femmes de 40 à 65 ans, suivies 8 ans en moyenne, la pratique de 3 heures de marche ou plus par semaine est associée à une diminution du risque d'événements coronariens (RR = 0,65 par rapport aux femmes qui marchent peu souvent) comparable à celle obtenue avec la pratique régulière d'exercices physiques plus intenses (> 6 Mets) correspondant à la même dépense d'énergie.

Activité physique et facteurs de risque vasculaire

L'activité physique est un facteur protecteur cardio-vasculaire indépendant ; ses effets sur la maladie coronarienne sont toutefois également en partie expliqués par sa relation avec les facteurs de risque coronariens classiques :

- les sujets les moins actifs physiquement sont plus souvent **hypertendus** et présentent 1,3 plus de risque de développer une hypertension artérielle que les sujets les plus actifs ;
- les sujets, hommes ou femmes, pratiquant régulièrement une activité physique ont des taux de **HDL cholestérol** 20 à 30 % plus élevé que ceux de sujets sains apparus pour l'âge, mais sédentaires ;
- suggérée par l'augmentation de la prévalence de **diabète de type II** au sein de populations ayant abandonné leur mode de vie traditionnel ou ayant migré vers des environnements plus évolués sur le plan technologique, la relation entre activité physique et diabète de type II est confirmée par des études transversales et de cohorte. Le RR de développer un diabète de type II est trois fois plus élevé chez les hommes ayant une faible capacité cardio-respiratoire par comparaison à ceux qui ont une capacité cardio-respiratoire élevée. Dans l'étude des étudiants de l'université de Pennsylvanie, la diminution du risque de diabète de type II est de 6 % par tranche de 500 kcalories d'activité physique de loisirs par semaine, l'effet protecteur apparaissant plus marqué chez les sujets à risque (sujets ayant un surpoids ou des antécédents familiaux de diabète). Cet effet, qui est également observé pour des activités peu intenses comme la marche, est partiellement expliqué par une diminution de la résistance à l'action de l'insuline : une relation inverse entre l'activité physique et l'insulinémie ou la sensibilité à l'insuline est habituellement observée ;
- le niveau d'activité physique est inversement associé à **l'obésité** ou au risque de prise de poids ultérieure. La relation liant activité physique et corpulence est de type dose-réponse (plus la quantité d'énergie dépensée est grande, plus l'effet est important), mais un effet bénéfique est observé, même pour de faibles niveaux d'activité physique. Quelques études suggèrent de plus une relation inverse entre le niveau habituel d'activité physique et la localisation viscérale de la graisse ;
- une relation inverse entre le niveau habituel d'activité physique et différents **facteurs de la coagulation** (fibrinogène) est également rapportée.

Activité physique et risque vasculaire : études d'intervention

Expérimentalement chez l'animal, l'exercice réduit les conséquences d'un excès de cholestérol sur le développement de l'athérome. Nous ne disposons d'aucune étude de prévention primaire des coronaropathies basée sur la seule modification du niveau habituel d'activité physique chez l'homme. Toutefois, des études longitudinales ont montré qu'un entraînement en endurance associé à un régime hypocholestérolémiant ou à une intervention sur d'autres facteurs de risque coronarien, pouvait ralentir la progression des lésions athéromateuses coronariennes. De plus, quelques études de prévention secondaire menées chez le sujet coronarien et de nombreuses études randomisées et contrôlées ont per-

mis d'établir que la pratique régulière d'une activité physique modérée, en endurance :

- ralentit la progression ou diminue la sévérité des **lésions athéromateuses** au niveau des carotides.
- a un effet favorable chez les patients ayant une **insuffisance coronarienne**, une pathologie artérielle périphérique ou chez ceux qui ont présenté un infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque. L'introduction d'une activité physique chez les sujets présentant une insuffisance coronarienne ou ayant présenté un infarctus du myocarde est associée à une diminution de la mortalité de 25 % ;
- entraîne une diminution des chiffres de **pression artérielle diastolique et systolique** de 6 à 7 mmHg chez les sujets normotendus, comme chez les sujets hypertendus, indépendamment de ses effets sur le poids. La réduction de pression artérielle est plus importante chez les sujets hypertendus et l'effet est de type dose-réponse. L'exercice a un effet immédiat à type de vasodilatation auquel s'ajoute l'effet de l'entraînement : diminution de l'activité du système sympathique, diminution de l'activité rénine-angiotensine et diminution de la réabsorption de sodium liée à l'insuline (du fait de la diminution de l'insulinémie) ;
- induit, par rapport au placebo, une **diminution significative des triglycérides plasmatiques** (de 0,8 mmol/l), une **augmentation du HDL-cholestérol** (de 0,05 mmol/l) et une diminution de la **lipémie post-prandiale** chez les sujets normo et dyslipémiques. Ces effets sont plus importants lorsque la pratique de l'exercice physique s'accompagne d'une perte de poids. L'association d'une activité physique à une alimentation pauvre en graisses accentue les effets de cette dernière sur les taux de LDL-cholestérol ;
- améliore l'action de l'insuline et **diminue l'insulino-résistance**. Ces effets, observés même en l'absence de modification pondérale, sont limités dans le temps (3 à 4 jours après une session d'exercice) et imposent que l'activité physique soit réalisée régulièrement pour que les effets bénéfiques perdurent. Ils sont plus importants en présence d'une perte pondérale. Utilisée seule ou en association avec des consignes diététiques, l'activité physique évite ou retarde l'apparition d'un diabète de type II. Dans l'étude d'intervention menée à Daqing, en Chine, chez des sujets présentant un trouble de la tolérance au glucose, l'incidence du diabète de type II, après 6 ans de suivi, est deux fois moins importante dans le groupe exercice que dans le groupe contrôle. Des résultats similaires ont été rapportés chez des sujets britanniques, japonais et américains. L'effet préventif de l'exercice physique vis-à-vis du risque de diabète de type II a également été mis en évidence pour des activités quotidiennes telles que la marche. Dans l'essai préventif de Malmö, mené chez des sujets présentant une intolérance au glucose, une relation a pu être établie entre l'activité physique, la sensibilité à l'insuline, la progression de l'athérosclérose et la mortalité. Chez le diabétique, la pratique régulière d'une activité physique améliore l'équilibre glycémique et réduit le risque cardio-vasculaire ;
- **réduit l'agrégation plaquettaire et a un effet anti-thrombogène**. Les effets de l'activité physique sur la fonction plaquettaire sont expliqués par deux mécanismes au moins : une augmentation du NO, puissant médiateur aux effets anti-plaquettaires, l'augmentation du HDL-cholestérol qui stimule la production de prostacycline et réduit ainsi la réactivité plaquettaire. L'activité physique induirait de plus une diminution du PAI-1 alors

que ses effets sur le fibrinogène sont plus discutés. La relation entre activité physique et thrombogénèse est toutefois complexe : en aigu, un exercice intense augmente le nombre et l'activité des plaquettes et a un effet prothrombotique expliquant les accidents coronariens aigus observés occasionnellement ;

– contribue à l'**équilibre de la balance énergétique**. Elle ralentit ou prévient la prise de poids avec l'âge. Indépendamment de ses effets sur le poids, elle est associée à une modification de la composition corporelle marquée par une diminution du pourcentage de masse grasse. Elle pourrait par ailleurs entraîner une distribution plus favorable de la graisse. Chez le sujet obèse, la prescription d'une activité physique en association à une restriction calorique permet une perte pondérale faiblement, mais significativement plus importante que la seule prescription diététique : l'augmentation de l'activité physique de 1 000 kcal par semaine induit une perte de poids supplémentaire de 2 à 3 kg après 4 à 6 mois de suivi et s'accompagne surtout de meilleurs résultats à long terme. La poursuite d'une activité physique régulière, qui contribue au maintien de la masse maigre, est l'un des meilleurs facteurs prédictifs de maintien de perte pondérale à long terme ;

– agit de façon plus globale sur l'ensemble des **composantes du syndrome plurimétabolique** encore appelé syndrome X, au sein duquel la localisation abdominale de la graisse et la résistance à l'insuline jouent un rôle déterminant ;

– de plus, par ses effets cardiaques propres (adaptation structurelle des artères coronaires favorisant une augmentation du flux coronarien, meilleure efficacité des échanges en oxygène, augmentation de compliance cardiaque), l'entraînement en endurance diminue directement le risque d'ischémie myocardique. L'amélioration de l'apport en oxygène et la diminution de l'activité sympathique contribuent à la diminution des troubles du rythme ventriculaires et du risque de mort subite.

Place de l'activité physique dans la prévention du risque vasculaire

Les activités physiques n'ont pas besoin d'être intenses ni d'être structurées pour avoir un effet bénéfique en termes de santé et sont réalisables même par les sujets qui n'aiment pas le sport. Les bénéfices sont proportionnels à la quantité d'activité plus qu'à son intensité. Favoriser la quantité plus que l'intensité offre davantage de possibilités aux sujets pour incorporer l'activité physique dans leur vie quotidienne et favorise la compliance à long terme.

– Dans une perspective de santé publique, des bénéfices significatifs peuvent être obtenus au niveau de la population générale par la pratique d'une activité physique modérée – l'équivalent de 30 minutes de marche rapide ou de 15 minutes de course –, si possible tous les jours de la semaine. La régularité semble déterminante. L'activité physique peut être réalisée en une ou plusieurs fois au cours de la journée avec un bénéfice équivalent. Elle peut être intégrée à la vie quotidienne (aller à pied ou à bicyclette au travail) ou réalisée sous forme d'exercices structurés. L'activité de référence est la marche rapide, mais d'autres activités peuvent être proposées en fonction des préférences.

– Chez les sujets pratiquant déjà une activité physique modérée et régulière, des bénéfices supplémentaires peuvent être obtenus en augmentant la durée ou l'intensité de l'activité physique.

– Chez les sujets ayant un niveau de sédentarité élevé ou une faible capacité physique l'objectif prioritaire est la lutte contre la sédentarité. Le but est de transformer les sujets inactifs physiquement en sujets actifs et d'augmenter leur activité dans la vie quotidienne. Des conseils simples et concrets prenant en compte le mode de vie du sujet doivent être prodigués (*tableau I*), l'objectif étant de modifier les habitudes dans le long terme. Le fractionnement de l'activité est possible et permet d'atteindre des durées plus importantes.

– Un ré-entraînement progressif sous contrôle cardiologique sera proposé en cas d'insuffisance coronarienne.

– Des précautions spécifiques sont à prendre lors de l'activité physique chez les sujets diabétiques.

Compte tenu des obstacles à sa pratique (âge, manque d'habitude, manque de temps et de motivation, limitations fonctionnelles...), l'activité physique doit être l'objet d'une prescription précise, progressive et personnalisée qui s'appuie sur une évaluation du niveau habituel d'activité physique du sujet, de ses capacités (fonctionnelles ou autres) à le modifier et de son mode de vie. Elle doit être précédée d'une évaluation des risques, en particulier chez les sujets ayant une pathologie chronique telle qu'un diabète, ainsi que chez tout homme de plus de 40 ans ou femme de plus de 50 ans.

Tableau I

Lutter contre la sédentarité

Diminuer le temps passé devant la télévision.
Eviter de rester assis pendant de longues périodes.
Descendre du bus une station plus tôt.
Garer la voiture à 5 minutes du lieu de rendez-vous.
Prendre les escaliers.
Profiter de la pause-déjeuner pour marcher 15 minutes.
Déambuler en attendant le bus.
Passer plus de temps à bricoler ou à jardiner.
Faire une promenade avec le chien.
Utiliser les transports urbains pour les déplacements...

Points essentiels à retenir

► Le risque associé à la sédentarité est du même ordre de grandeur que le risque attribuable à d'autres habitudes de vie, telles que la consommation de tabac.

► A l'inverse, par ses effets multiples, la pratique régulière d'une activité physique même d'intensité modérée exerce un effet protecteur vis-à-vis du risque cardio-vasculaire.

► Dans une perspective de santé publique, visant avant tout à lutter contre la sédentarité, tout individu, homme ou femme, quel que soit son âge, devrait pratiquer au minimum l'équivalent de 30 minutes de marche rapide par jour, si possible tous les jours de la semaine. Chez les personnes qui pratiquent déjà ce niveau d'activité physique, un bénéfice supplémentaire peut être obtenu en augmentant l'intensité ou la durée de l'activité physique.

Pour approfondir

Définition de l'activité physique

L'activité physique est définie comme "tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques, entraînant une augmentation de la dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique de repos". Elle inclut l'activité physique au cours des activités professionnelles, à l'occasion des déplacements, dans la vie de tous les jours et pendant les loisirs. Par opposition, le comportement sédentaire est l'état dans lequel "les mouvements sont réduits au minimum et la dépense énergétique proche de celle de repos". Il ne correspond pas à l'absence d'activité, mais à diverses occupations habituelles : regarder la télévision, travailler avec un ordinateur, conduire une voiture, tricoter, méditer, lire, discuter avec des amis au téléphone...

La capacité cardio-respiratoire, qui peut être évaluée par la mesure de la consommation d'oxygène au cours d'un effort maximal (VO_2 max), est une notion physiologique tout à fait différente de celle de niveau habituel d'activité physique. Elle peut toutefois en donner une estimation indirecte, car elle est en partie déterminée par celui-ci, mais elle est inutile en pratique quotidienne, dans cette optique.

Évaluer le niveau habituel d'activité physique

Le but n'est pas d'obtenir une quantification exacte de la dépense énergétique liée à l'activité physique, mais son niveau moyen. Dès cette étape, les comportements susceptibles d'être modifiés sont repérés avec le patient. Les contraintes environnementales, sociales et professionnelles sont repérées. On attache autant d'importance à déterminer le niveau de sédentarité que les activités physiques elles-mêmes : la diminution des activités sédentaires est en effet un moyen complémentaire aussi efficace que les conseils d'activité physique pour augmenter le niveau habituel d'activité physique.

Le niveau d'activité physique est détaillé dans 4 situations : au travail, au cours des trajets pour se rendre au travail, dans la vie de tous les jours (activités ménagères, mode de déplacement habituel, temps passé à marcher en dehors des loisirs, utilisation des ascenseurs...) et pendant les loisirs. Les activités sédentaires d'une journée caractéristique sont également répertoriées : temps passé assis au travail, pendant les trajets et les loisirs. L'interrogatoire peut être complété par l'utilisation d'un carnet d'activité physique ou par l'utilisation de podomètres.

L'intensité peut être évaluée en utilisant des termes communs (faible, modérée, vigoureuse ou très intense). Elle peut également être évaluée en fonction de la capacité cardio-respira-

toire de l'individu. Comme la fréquence cardiaque est associée, pendant l'exercice, avec la consommation d'oxygène, le pourcentage de la fréquence cardiaque maximale est souvent utilisé pour estimer le pourcentage de la consommation maximale d'oxygène. L'intensité peut également être définie en valeur absolue (ex. 5 kilomètres/heure) ou en METs (équivalent métabolique) par référence à la dépense énergétique de l'organisme au repos, à laquelle est attribuée la valeur de 1 MET.

La mesure de la capacité cardio-respiratoire est différente. Elle est déterminée par l'activité physique habituelle, mais également par l'âge, le sexe, l'hérédité et le statut médical. Le meilleur critère est la VO_2 max mesurée lors d'une activité utilisant les grands groupes musculaires.

La capacité physique du sujet peut être évaluée simplement à l'interrogatoire en lui faisant préciser son aptitude à réaliser des exercices physiques tels que la marche le vélo, la natation ou la montée les escaliers.

La majorité des études épidémiologiques, des méta-analyses et des études d'intervention sont détaillées dans la référence 1.

Pour en savoir plus

U.S. Department of Health and Human Services. *Physical activity and health: a report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.

Simon C. - *Activité physique, bilan énergétique et profil métabolique* *Cah. Nutr. Diét.*, 2000; **35**, 5, 311-5.

Oppert J.M., Balarac N. - *Activité physique et prise en charge des patients obèses*. *Ann. Endocrinol.*, 2001; **62**, 4, cahier 2,1 S37-1S42.

Desprès J.P. - *L'exercice physique dans le traitement de l'obésité* *Cah. Nutr. Diét.*, 1994; **29**, 5, 299-304.

Gautier J.F., Berne C., Grimm J.J., Lobel B., Coliche V., Mollet E. - *Activité physique et diabète. Recommandations de l'ALFEDIAM*. *Diabetes Metab.*, 1998; **24**, 281-90.

Oppert J.M. - *Mesure des dépenses énergétiques et de l'activité physique*. In : *Traité de Nutrition Clinique*, A. Basdevant, M. Laville, E. Lerebours, eds, Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000; pp. 337-43.

Evaluation de l'état nutritionnel

Points à comprendre

Que cela soit par excès (obésité) ou par insuffisance (dénutrition), toute altération de l'état nutritionnel augmente la morbidité et constitue un facteur pronostic indépendant aggravant les affections médico-chirurgicales.

Message essentiel : la malnutrition aggrave, de façon très sensible, le pronostic (ou l'évolution) de la maladie de fond ; obésité = facteur de risque indépendant de maladies cardio-vasculaires.

L'altération de l'état nutritionnel est souvent le résultat d'une inadéquation entre les apports et les besoins en protéines et/ou en énergie. Cette inadéquation conduit à une perte tissulaire qualitativement et quantitativement variable suivant les conditions de sa survenue. En cas de perte tissulaire par dénutrition, la mort survient lorsque la masse protéique est réduite de 50 % en l'absence d'intervention thérapeutique. L'inadéquation des apports n'est pas la seule cause de la dénutrition. En effet, les modifications métaboliques rencontrées au cours des situations d'agression conduisent presque toujours à une perte tissulaire et plus particulièrement protéique. "L'optimisation" des apports ne permet pas toujours de corriger totalement ces altérations, mais peut à tout le moins les limiter. Il est donc fondamental d'évaluer l'état nutritionnel des malades et d'intégrer cette évaluation dans l'examen clinique de routine, la prise en charge quotidienne.

A savoir absolument

L'interrogatoire

La malnutrition peut être primaire et avoir pour conséquence une pathologie qui motive la consultation. A l'inverse, une maladie maligne, une malabsorption intestinale, les maladies inflammatoires du tube digestif, le SIDA, une insuffisance rénale chronique sont quelques-unes des maladies les plus fréquemment associées à une malnutrition protéino-énergétique. Le niveau socio-économique ne doit pas être oublié, car il peut largement

favoriser la dénutrition de même que l'isolement et une certaine perte d'autonomie plus fréquente chez le sujet âgé. Dans ces cas, il n'est pas rare que le malade consulte pour un amaigrissement dont l'évaluation doit comporter la recherche de la maladie causale. Il faut donc insister sur le fait que le diagnostic d'une dénutrition et l'évaluation de l'état nutritionnel doivent être réalisés dans de nombreuses circonstances. Il faudra rechercher scrupuleusement les signes cliniques dont aucun n'est spécifique, mais dont l'association oriente vers le diagnostic de dénutrition.

L'interrogatoire fera préciser les signes fonctionnels, conséquences de la dénutrition. Les capacités de mémorisation et de concentration seront appréciées, l'installation d'une asthénie en milieu de journée sera recherchée, ainsi qu'une diminution des capacités physiques. Un désintérêt pour les activités courantes n'est pas exceptionnel. La perte des fonctions sexuelles est un signe précoce (pas chez l'homme) ainsi qu'une aménorrhée secondaire (chez une femme habituellement régulièrement réglée).

L'examen clinique

Le poids et la taille

Le premier signe de dénutrition est l'amaigrissement. C'est dire que le malade devra être pesé. Le poids sera évalué : malade déshabillé en sous-vêtements, vessie vide et si possible le matin à jeun. Le poids doit être rapporté à la taille :

Insister sur la nécessité de peser et toiser systématiquement tout patient : le premier geste est rarement fait, le second jamais.

Celui-ci étant proportionnel au carré de la taille, l'**Index de Masse Corporelle (IMC ou Index de Quételet ou Body Mass Index, BMI)** qui est le plus largement utilisé est calculé par le rapport entre le poids (kg) et le carré de la taille (mètres) = P/T^2 . Celui-ci est normalement chez l'adulte compris entre 19 et 25 (tableau I). Le poids idéal par référence aux tables des compagnies d'assurance-vie américaines correspond à un IMC de 22. Il est intéressant de calculer le déficit pondéral en pourcentage par rapport au poids idéal, mais également par référence au poids de forme ou poids antérieur du sujet.

Tableau I

État nutritionnel en fonction de l'index de masse corporelle édité par l'OMS : (I.M.C.)*

| I.M.C. | État nutritionnel |
|-------------|-----------------------|
| <10,0 | Dénutrition grade V |
| 10,0 à 12,9 | Dénutrition grade IV |
| 13,0 à 15,9 | Dénutrition grade III |
| 16,0 à 16,9 | Dénutrition grade II |
| 17,0 à 18,4 | Dénutrition grade I |
| 18,5 à 24,9 | Normal |
| 25,0 à 29,9 | Surpoids |
| 30,0 à 34,9 | Obésité grade I |
| 35,0 à 39,9 | Obésité grade II |
| > 40,0 | Obésité grade III |

* I.M.C = poids (kg)/taille (m²)

Lorsqu'elle n'est pas constituée d'eau, une perte de poids (le poids seul n'est pas un bon indice nutritionnel+++) témoigne d'une phase dynamique de dénutrition et toute perte de poids importante ou rapide a une valeur pronostique péjorative. Plusieurs auteurs s'accordent pour fixer à 10 % le seuil de la perte de poids au-delà de laquelle morbidité/mortalité sont nettement aggravées surtout lorsque s'y associe une atteinte fonctionnelle musculaire. La rapidité d'installation de la perte de poids est également importante à considérer dans l'évaluation du risque. Une perte de poids de 2 % en une semaine a la même valeur pronostique péjorative qu'une perte de 5 % en un mois ou de 10 % en 6 mois.

Inversement, un gain anormal de poids peut correspondre à une surcharge pondérale, voire à une obésité en phase dynamique d'installation.

Inspection : téguments, muqueuses, masse musculaire et réserves adipeuses

L'examen clinique appréciera l'état des réserves adipeuses sous cutanées. Le degré de fonte musculaire doit être noté en particulier au niveau des membres et des golfes temporaux au-dessus des arcades zygomatiques, de même qu'au niveau des quadriceps et des deltoïdes. Dans les formes de dénutrition modérée, il faut rechercher les autres signes dont l'association est évocatrice de la malnutrition, mais dont aucun d'eux pris isolément n'est spécifique. La constatation de cheveux secs et cassants, bifides, ternes, fins et clairsemés (malnutrition protéique chronique), en particulier au niveau des golfes temporaux est fréquente. Les cheveux tombent facilement à la moindre traction, la queue du sourcil a disparu en dehors de toute manœuvre d'épilation. Les globes oculaires sont saillants, le visage terne amaigri sera au mieux comparé aux photographies antérieures. Une peau sèche, fine, ayant perdu son élasticité, s'associe souvent à des plaques de pigmentation brune, voire à une véritable mélanodermie. Les ongles sont souvent striés, déformés (koïlonichie), cassants. Dans les dénitritions sévères par carence d'apport, on peut observer une hypertrichose lanugineuse acquise, caractérisée par la réapparition du lanugo fœtal au niveau du dos, syndrome clinique particulier qui peut avoir comme la mélanodermie une autre origine (en particulier paranéoplasique). On recherchera des pétéchies, des télangiectasies, un acrosyndrome et des troubles vasomoteurs au niveau des extrémités avec comme chez les enfants un allongement du temps de recoloration cutanée, ainsi qu'une dermatite séborrhéique naso-labiale. L'examen des muqueuses recher-

chera une stomatite excoriante, ou plus simplement et plus fréquemment une langue rouge, décapillée, douloureuse au contact. Des signes de carence vitaminique peuvent exister, mais sont inhabituels dans les grandes dénitritions protéino-énergétiques en raison d'une diminution des œdèmes, prédominant aux membres inférieurs en fin de journée. Ceux-ci sont à rechercher au niveau des lombes s'ils sont discrets et chez le patient alité. La présence de ces œdèmes est un signe important de malnutrition protéique ou de décompensation d'une dénutrition par carence d'apport. La survenue des œdèmes est souvent précédée par une période de polyurie nocturne. Il existe une hypotension artérielle, une bradycardie, l'existence d'une tachycardie étant un signe de décompensation et de gravité dans les états cachectiques des dénitritions évoluées.

Tour de taille

Réalisée avec un mètre à ruban, cette mesure donne un reflet de la répartition anatomique de la masse grasse. Cette mesure est utile à l'évaluation du risque métabolique et cardio-vasculaire même en l'absence d'obésité. En effet, le risque est augmenté lorsque la masse adipeuse prédomine à la partie supérieure du corps et en particulier au niveau abdominal. Le tour de taille est un meilleur reflet de la graisse abdominale viscérale que le rapport tour de taille/tour de hanches. Un tour de taille supérieur à 100-102 cm chez l'homme et à 88-90 cm chez la femme est associé à la présence d'un grand nombre de facteurs de risque vasculaire.

Evaluation de la prise alimentaire

L'étude de la prise alimentaire vient en complément de l'examen clinique. Les apports alimentaires sont importants à considérer en présence d'une situation à risque de dénutrition ou d'une phase dynamique de gain de poids. L'évaluation exhaustive de la prise alimentaire est un exercice long et souvent difficile. A défaut d'enquête alimentaire précise, l'interrogatoire peut renseigner sur l'existence de modification récente ou ancienne de l'alimentation portant sur le nombre de repas et les quantités ingérées, la notion d'une consommation chronique et excessive d'alcool, la présence de dégoût voire d'aversion alimentaires, l'existence de troubles de la denture, d'anomalie de la déglutition, d'une pathologie ORL et/ou gastro-intestinale.

Les marqueurs biologiques de l'état nutritionnel

S'il n'existe aucun marqueur spécifique de la dénutrition, l'utilisation de l'albumine et de la pré albumine reste à ce jour la meilleure appréciation biologique de la dénutrition. L'albumine est le marqueur nutritionnel le plus utile. C'est le seul marqueur biologique fiable retenu par la Conférence de Consensus de nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte concluant à une augmentation de la morbidité pour des concentrations inférieures à 35 g/L. L'albumine est la protéine sérique la plus abondante, responsable pour 80 % de la pression oncotique. Sa vitesse de synthèse hépatique est assez lente, 150 mg/kg/j. Son compartiment échangeable est volumineux et la fraction extravasculaire représente 60 % de sa masse totale. Elle est catabolisée au niveau du tractus digestif, du rein et du foie. Sa

concentration sérique normale est comprise entre 35 et 50 g/L. Une albuminémie inférieure à 30 g/L signe une dénutrition protéique sévère. L'albuminémie, isolément, est impropre à suivre les situations rapidement fluctuantes, mais reste l'élément de référence des évolutions à long terme, sa demi-vie biologique étant de 20 jours. Une insuffisance hépatocellulaire, des fuites glomérulaires ou digestives peuvent générer une hypoalbuminémie de même qu'un syndrome inflammatoire. Leurs fluctuations doivent être interprétées au cours des syndromes inflammatoires en tenant compte des protéines plus spécifiques du syndrome inflammatoire comme la C Réactive protéine (CRP). Les variations de la CRP sont rapides (< 24 heures), son taux plasmatique (Nle < 4 mg/l) s'élève très rapidement en cas d'inflammation.

La transthyrétine préalablement dénommée **préalbume** est une des protéines vectrices des hormones thyroïdiennes. Elle est synthétisée par le foie, le pancréas et les plexus choroïdes. Sa demi-vie est courte, 2 jours, et sa concentration sérique normale est comprise entre 250 à 350 mg/L avec d'importantes variations physiologiques liées au sexe et à l'âge. C'est un marqueur sensible de la malnutrition protéino-énergétique qui serait corrélée à la prise alimentaire. Elle permet d'identifier les fluctuations rapides du statut nutritionnel.

Index multivariés

L'équipe de **Buzby** a développé un index très simple qui est aujourd'hui le plus utilisé, le Nutritional Risk Index (N.R.I.) prenant en compte l'albumine plasmatique et les variations de poids :

$$\text{N.R.I.} = 1,519 \times \text{albuminémie (g/l)} + 0,417 \times (\text{poids actuel/poids usuel}) \times 100$$

Celui-ci répartit les malades en 3 classes :

N.R.I. supérieur à 97,5 % (état nutritionnel normal)

N.R.I. compris entre 83,5 % et 97,5 % (dénutrition modérée)

N.R.I. inférieur à 83,5 % (dénutrition sévère)

Une perte de poids masquée par des oedèmes mais associée à une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l classe le patient dans la même catégorie de dénutrition qu'une perte de poids sévère sans hypoalbuminémie.

L'équipe de Baker et **Detsky** ont proposé une approche globale subjective purement clinique de l'état nutritionnel (S.G.A.) (tableau II). Cet index ne prend en compte que l'anamnèse et l'évolution récente du poids, le niveau de consommation alimentaire, l'existence de troubles digestifs ; l'examen clinique appréciant l'état des réserves adipeuses sous-cutanées et des masses musculaires, la présence d'oedèmes, sans aucune mesure anthropométrique ni biologique. Seule l'appréciation subjective d'un stress métabolique complète l'évaluation globale. Cette évaluation conduit le praticien à classer subjectivement le malade dans une des trois classes suivantes : état nutritionnel normal (A), sévèrement dénutri (C), ni l'un ni l'autre, autrement dit modérément dénutri (B). La reproductibilité inter-observateur du S.G.A. est bonne (78 %) ainsi que sa corrélation au N.R.I. de Buzby. En outre, l'intérêt de cette évaluation simple est qu'elle semble relativement bien identifier le groupe de malades qui pourrait bénéficier d'une préparation nutritionnelle la nutrition pré-opératoire.

Points essentiels à retenir

- La malnutrition est fréquente à l'hôpital où elle sévit à l'état endémique. Elle touche préférentiellement les âges extrêmes de la vie. Elle n'est pas toujours acquise à l'hôpital, mais peut préexister à l'hospitalisation favorisée alors par la maladie et des conditions socio-économiques défavorables.
- Tous les patients doivent être non seulement pesés et mesurés, mais leur poids doit être régulièrement suivi.
- Il est nécessaire de surveiller l'alimentation des malades et de l'adapter aux besoins spécifiques (Comité de Liaison Alimentation Nutrition).
- L'évaluation de l'état nutritionnel doit figurer dans le dossier du malade et son évolution suivie pendant la durée de l'hospitalisation.

Pour approfondir

Examen clinique

La taille peut être connue sans ambiguïté, mais il n'est pas exceptionnel qu'elle ne soit pas connue ou difficile à mesurer chez un patient alité et grabataire. Le vieillissement peut également réduire la taille qui figure sur une carte d'identité ancienne par exemple. La taille peut alors être prédite par des équations qui reposent sur la mesure de la hauteur de la jambe ou du bras :

- femme : taille (cm) = 64,19 – 0,04 x âge (ans) + 2,02 x hauteur de jambe (cm)
- homme : taille (cm) = 84,88 – 0,24 x âge (ans) + 1,83 x hauteur de jambe (cm)
- taille (cm) = 2,5 x [longueur du membre supérieur (cm) + 7,27]

En pratique, la hauteur de la jambe est mesurée entre la partie fixe d'une toise pédiatrique placée sous le pied et la partie mobile appuyée au-dessus du genou au niveau des condyles lorsque le genou est plié à 90°. La longueur du membre supérieur est mesurée du côté non dominant, le coude fléchi à 45°. La hauteur du bras est mesurée entre l'acromion et l'olécrane et celle de l'avant bras entre l'olécrane et la styloïde radiale. La somme des deux mesures est ensuite effectuée.

L'évaluation des besoins énergétiques

Dans un grand nombre d'affections aiguës ou chroniques, les besoins énergétiques sont majorés en raison d'une augmentation des dépenses énergétiques liée à la maladie. De même, les dépenses énergétiques de repos exprimées en valeur absolue sont plus élevées chez l'obèse que chez le sujet de poids inférieur. La comparaison entre les apports et les dépenses énergétiques prédites ou mesurées permet d'apprécier l'ampleur du déséquilibre énergétique et le risque de dénutrition ou d'obésité qui l'accompagne (cf. tome 1). De nombreuses équations de prédiction de la dépense énergétique de repos ont été proposées. Les équations de Harris et Benedict révisées sont les plus utilisées. Elles tiennent compte du poids, de la taille, de l'âge et, chez l'adulte, du sexe :

$$\begin{aligned} & \text{hommes : } 13,397 \times \text{poids} \\ & + 4,799 \times \text{taille} - 5,677 \times \text{âge} + 88,362 \\ & \text{femmes : } 9,247 \times \text{poids} \\ & + 3,098 \times \text{taille} - 4,33 \times \text{âge} + 447,593 \end{aligned}$$

Les dépenses énergétiques de repos sont majorées d'environ 10 % lors de la chirurgie réglée, de 10 à 30 % en cas de polytraumatisme, de 30 à 60 % lors d'une infection sévère et de 50 à 110 % chez les patients victimes de brûlures du 3^e degré touchant plus de 20 % de la surface corporelle.

Tableau II

Détermination clinique subjective du statut nutritionnel : **Index de Detsky** [30]

Historique

Modification du poids

- Perte totale : dans les 6 derniers mois (kg)
- en pourcentage du poids avant la maladie (%)
- Modification du poids pendant les 2 dernières semaines
 - gain de poids pas de changement Perte de poids

Modification des apports diététiques

non oui

- Si oui durée : semaines
- Type diète solide sous optimale diète liquide exclusive
- liquides hypocaloriques aucun apport oral

Symptômes gastro-intestinaux

(d'une durée supérieure à 2 mois) :

non oui

- nausée vomissement diarrhée anorexie

Capacité fonctionnelle : dysfonction

non oui

- Si oui : durée Semaines
- type capacité sous-optimale de travail suivi à l'hôpital de jour hospitalisé

Maladie

Diagnostic primaire :

- Stress métabolique aucun léger modéré sévère
- Stress physique :
 - Perte de graisse sous-cutanée non oui
 - Perte musculaire non oui
 - Œdème des chevilles non oui
 - Œdème sacrum non oui
 - Ascite non oui

Etat nutritionnel = normal = modérément dénutri = sévèrement dénutri

Marqueurs biologiques

En dehors de l'albumine et de la préalbumine, d'autre protéines peuvent être utilisées comme marqueurs de l'état nutritionnel :

La **R.B.P.** est une α_2 -globuline liée à un tétramère de transthyrétine et fixant une molécule de rétinol. Sa synthèse hépatique est inhibée par un manque d'apport en tryptophane, zinc, azote et rétinol. Son catabolisme est rénal. Sa concentration sérique varie de 45 à 70 mg/L avec d'importantes variations physiologiques liées au sexe et à l'âge. Sa synthèse est augmentée lors d'une insuffisance rénale, hépatique ou thyroïdienne, d'un syndrome inflammatoire, lors de la prise de contraceptifs oraux, de glucocorticoïdes ou d'anticonvulsivants. Sa spécificité est faible et une concentration normale signe une alimentation équilibrée en vitamine A, tryptophane et zinc.

La **transferrine** est une β_1 -globuline dont le taux de renouvellement hépatique est de 16 mg/kg/j. Elle est répartie également dans le secteur vasculaire et extravasculaire. Sa concen-

tration sérique normale varie de 2 à 3,5 g/L. Elle transporte du fer, normalement 30 % des récepteurs sont saturés, mais également du zinc, du cuivre et du manganèse. Sa demi-vie est la moitié de celle de l'albumine, soit 10 jours. C'est un marqueur très sensible de la dénutrition, mais cette grande sensibilité s'accompagne d'un manque absolue de spécificité, car sa concentration augmente dans les carences martiales et les syndromes inflammatoires. Son utilisation isolée pour un bilan nutritionnel est insuffisante.

Les concentrations des protéines dites nutritionnelles étant influencées par un syndrome inflammatoire, Ingenbleek et Carpentier ont proposé de corriger les fluctuations de ces protéines par les variations de protéines plus spécifiques du syndrome inflammatoire comme la C.R.P. et l'orosomucoïde. Ils ont ainsi proposé un index, le P.I.N.I. ou *pronostic inflammatory and nutritional index* :

$$\text{P.I.N.I.} = \frac{\text{C.R.P. (mg/L)} \times \text{orosomucoïde (mg/L)}}{\text{Albumine (g/L)} \times \text{Transthyrétine (mg/L)}}$$

Tableau III

Excrétion urinaire normale de créatinine (g/j) en fonction de la taille et du sexe chez l'adulte âgé de moins de 54 ans.

| Hommes* | | Femmes* | |
|---------|---------------|---------|---------------|
| Taille | Créatininurie | Taille | Créatininurie |
| 157,5 | 1,29 | 147,3 | 0,782 |
| 160,0 | 1,32 | 149,9 | 0,802 |
| 162,5 | 1,36 | 152,4 | 0,826 |
| 165,1 | 1,39 | 154,9 | 0,848 |
| 167,6 | 1,43 | 157,5 | 0,872 |
| 170,2 | 1,47 | 160,0 | 0,894 |
| 172,7 | 1,51 | 162,6 | 0,923 |
| 175,3 | 1,55 | 165,1 | 0,950 |
| 177,8 | 1,60 | 167,6 | 0,983 |
| 180,3 | 1,64 | 170,2 | 1,01 |
| 182,9 | 1,69 | 172,7 | 1,04 |
| 185,4 | 1,74 | 175,3 | 1,08 |
| 188,0 | 1,78 | 177,8 | 1,11 |
| 190,5 | 1,83 | 180,3 | 1,14 |
| 193,0 | 1,89 | 182,9 | 1,17 |

* Diminuer de 10 % par décade la valeur de la créatininurie des 24 heures au-delà de 55 ans.

Normalement le P.I.N.I. est voisin de l'unité. C'est un index pronostique qui permet de déterminer des groupes de dénutris : 1 à 10 risque faible, 11 à 20 risque modéré, 21 à 30 risque de complications, > 30 risque vital. Mais cet index est peu utilisable en clinique.

D'autres protéines sont utilisées telles que l'IGF1 qui est sans doute le seul marqueur de malnutrition protéique fiable pour les dénutritions modérées.

Evaluation du métabolisme protéique

La recherche d'une évaluation de la masse musculaire a été également une des voies de l'évaluation nutritionnelle. **L'index de créatinine** (créatininurie/taille) reflète assez bien la masse musculaire (tableau III). Un kg de muscle correspond à 23 mg de créatinine éliminée quotidiennement chez l'homme et à 18 mg chez la femme. Malheureusement ces données pourtant valides chez le sujet normal ne le sont plus tout à fait chez le patient malade, en particulier chez les brûlés et les cancéreux.

La 3 méthylhistidine ou 3-MH provient de la méthylation de l'histidine des protéines myofibrillaires musculaires. La 3-MH est libérée par le muscle avec les autres acides aminés, mais ne sera pas réutilisée probablement du fait de sa méthylation. Elle sera ensuite, sans réabsorption tubulaire, excrétée dans les urines. Elle est donc le reflet de la production musculaire. Ce fait, maintenant admis, a été validé par des études isotopiques. La 3-MH est un des rares index du catabolisme des protéines myofibrillaires. Son élimination doit être rapportée à la créatininurie sur des urines de 24 heures en ayant pris soin de prescrire durant les jours qui précèdent le recueil, un régime alimentaire non carné. Le rapport 3-MH/créatinurie est de l'ordre de $23 \pm 7 \cdot 10^{-3}$. Ce rapport, non sensible à l'âge et au sexe, est diminué dans les dénutritions chroniques et augmente dans l'hypercatabolisme protéique. Lors d'une renutrition efficace, ce rapport va diminuer et s'élève chez les dénutris en phase de renutrition.

Le bilan d'azote est la différence entre les entrées, le catabolisme azoté et les sorties. Un bilan positif signe un état anabolique et un bilan négatif un état catabolique.

Le bilan azoté, simple dans son principe, peut se révéler très complexe à mesurer. Pour les entrées, l'apport par alimentation parentérale est connue aux erreurs près des mesures du volume perfusé. Pour une alimentation orale, il convient de se contenter de l'évaluation des ingesta. Le contenu des protéines en azote est d'environ 16 %. Dans le cas d'un vrai bilan d'une étude standardisée, il sera nécessaire de préparer un plateau témoin et d'y doser l'azote. Pour les pertes, l'azote est princi-

palement excrété dans les urines (90 %) et les selles (9,5 % variable en cas de pathologie gastro-intestinale). Les pertes dites insensibles (transpiration, perspiration, desquamation,...) sont difficiles à estimer mais en règle négligeables. Sont dosées ou calculées les pertes urinaires et fécales. Le dosage de l'azote est facilement réalisable par chimiluminescence. En pratique, l'azote est le plus souvent calculé à partir des résultats d'urée urinaire :

(urée mmol /24 h x 0,036) ou (urée mmol/ 24 h x 0,028) + 4
Le calcul à partir de l'une de ces deux formules comparera la valeur aux entrées par l'alimentation.

Le bilan azoté est une évaluation nécessaire de la thérapeutique nutritionnelle qui fournit un solde positif ou négatif sans expliquer les détails des différentes voies métaboliques.

Les fonctions

La fonction musculaire

L'étude de la fonction musculaire est importante pour évaluer l'évolution du malade agressé bénéficiant d'une nutrition artificielle. S'il est couramment admis que la dénutrition retentit sur les fonctions musculaires, il est moins connu que ces répercussions ne sont pas simplement le reflet de la perte de masse maigre, masse cellulaire active ou masse musculaire elle-même. Les causes de dysfonctionnement de la masse musculaire au cours de la dénutrition chez l'agressé sont de quatre ordres :

- la réduction de l'activité des enzymes glycolytiques et la réduction de l'énergie disponible issue du glycogène hépatique ou musculaire souvent épuisé ;
- le déséquilibre entre l'utilisation et la production d'ATP qui entraîne une augmentation de la créatine phosphate, une diminution du rapport ATP/ADP et une augmentation du phosphate inorganique (Pi). L'énergie libre disponible est ainsi diminuée ;
- l'accumulation de calcium intracellulaire et la dégénérescence des bandes Z avec diminution de la concentration en fibre à contraction rapide sont responsables d'un certain degré de fatigue musculaire ;

- les troubles de composition et de perméabilité membranaire ainsi que les perturbations de fonctionnement de la pompe Na⁺/K⁺ que l'agression peut provoquer en dehors de la dénutrition, peut retentir par les perturbations de l'électrophysiologie cellulaire et sur la contractilité musculaire.

La mesure de la fonction musculaire en pratique clinique ne peut être conçue que par deux méthodes applicables en routine. La première qui est aussi la plus simple consiste à mesurer à l'aide d'un dynamomètre manuel la force de contraction volontaire de la main (Handgrip). Les valeurs normales ont été bien établies, elles varient selon l'âge et le sexe. Cette méthode simple est prédictive des complications secondaires à la dénutrition, mais elle nécessite la coopération du malade. La deuxième méthode est moins utilisée, elle consiste à mesurer la force de contraction de l'adducteur du pouce au membre non dominant après une stimulation électrique réalisée sur le nerf cubital par l'intermédiaire d'une électrode cutanée.

Les fonctions immunitaires

La malnutrition est reconnue depuis longtemps pour être la première cause d'immuno-dépression dans le monde. La malnutrition protéique touche à la fois le système immunitaire humoral et cellulaire, mais les conséquences sur l'immunité à médiation cellulaire sont de loin les plus importantes. La réponse aux tests cutanés d'hypersensibilité retardée est diminuée au cours de la tuberculose, le pourcentage de sujets ayant une réponse négative à l'intradermo-réaction à la tuberculine augmente avec la diminution de l'albuminémie plasmatique. Les tests immunologiques ont été utilisés : numération lymphocytaire et réactivité cutanée à plusieurs antigènes. Une numération lymphocytaire < 1 000 / mm³ et une anergie cutanée reflètent un état d'immunodépression. L'existence d'une corrélation entre le taux de mortalité et l'anergie cutanée est indiscutable.

La fonction de cicatrisation

La fonction de cicatrisation, en particulier cutanée, est un processus de réparation largement influencé par l'état nutritionnel des malades. Mais la rapidité de ce processus dépend de nombreux autres facteurs, si bien qu'il est délicat d'en faire un élément de surveillance de la qualité et de l'efficacité de la nutrition. Il semble en fait que les processus de cicatrisation soient dans une certaine mesure protégés et privilégiés en cas de dénutrition modérée.

La composition corporelle

La mesure de la composition corporelle est une des meilleurs façon d'apprécier l'état nutritionnel. Les techniques de mesure développées dans le tome 1 ne seront pas détaillées ici (cf. tome 1).

La détermination de la masse grasse et de la masse maigre par la mesure des plis cutanés

Elle utilise le fait que près de 70 % du tissu adipeux est sous cutané. Elle utilise également le principe du modèle bicompartmental. Méthode simple, reproductible entre des mains entraînées, elle est peu coûteuse et utilisable au lit du malade. La mesure de l'épaisseur cutanée se fait avec un compas spécial (type Harpenden) en différents points précis du corps. Le compas dit « adipomètre » doit exercer une pression normalisée de 10 g/mm². Ses limites tiennent à la corpulence des sujets (sujets obèses ou trop maigres) et aux difficultés de mise en œuvre lorsqu'il existe des œdèmes. Les formules les plus utilisées sont celles de Durnin et Womersley. La méthode utilise les plis tricipital, bicipital, sous-scapulaire et supra-iliaque permettant de calculer la densité corporelle.

L'adiposité du sujet à partir de la somme des 4 plis

Cette méthode est de loin la plus utilisée en médecine. Cependant, lorsque l'état d'hydratation des malades va se transformer, la validité de la méthode pour déterminer la masse maigre n'est plus assez fiable ni reproductible. De même pour un BMI <15 ou > 35 l'utilisation de cette méthode est moins fiable et insuffisamment validée.

La détermination de la masse musculaire par l'anthropométrie

L'anthropométrie peut également servir à déterminer la masse musculaire à partir de la mesure de la circonférence musculaire brachiale (Cm) dérivée de la circonférence brachiale (Cb en cm) et du pli cutané tricipital (cm) ou de la moyenne de la somme des plis tricipital et bicipital (S en cm) :

$$Cm = Cb - \pi S$$

Les valeurs théoriques normales sont de 20 à 23 cm chez la femme et de 25 à 27 chez l'homme. La surface musculaire brachiale s'obtient par :

$$M = Cm^2 / 4 \pi$$

et le calcul de la masse musculaire totale à partir de la surface musculaire brachiale :

homme : $Mm \text{ (kg)} = \text{taille (cm)} \times (0,0264 + 0,0029 \times (M-10))$
femme : $Mm \text{ (kg)} = \text{taille (cm)} \times (0,0264 + 0,0029 \times (M-6,5))$

Comme pour toutes les mesures anthropométriques, la limite d'utilisation de cette méthode est constituée par les œdèmes

qui peuvent augmenter le risque d'erreur de façon considérable. La précision de la méthode est cependant de l'ordre de 10 % en dehors de cette dernière limitation.

Le pronostic vital est clairement en jeu lorsque la masse musculaire descend aux environs de 6 à 8 kg chez l'adulte.

L'impédance bioélectrique

L'impédance bioélectrique est aujourd'hui probablement l'une des méthodes les plus précises et probablement la seule méthode instrumentale permettant d'apprécier au lit du malade.

L'absorptiométrie biphotonique

Il s'agit d'une technique développée pour la mesure de la densité osseuse. L'irradiation corporelle totale par un faisceau de photons à deux énergies (44 keV et 100 keV) permet de distinguer l'absorption des différents tissus et de calculer leur masse avec précision grâce à un étalonnage préalable sur des fantômes. La dose de radiations délivrée est considérée comme négligeable, sauf chez la femme enceinte (0,05 millirems, inférieure à celle délivrée par une radiographie thoracique). Elle renseigne sur 3 compartiments : la masse minérale, la masse grasse et la masse maigre.

La dilution isotopique

L'eau totale est mesurée par dilution d'isotopes stables comme le deutérium (eau lourde) ou l'oxygène 18, mais n'a aucune application clinique.

Les index multivariés

Ils sont nombreux, aucun ne s'est vraiment imposé en dehors du Buzby et du Detsky (sus cités).

Pour en savoir plus

Detsky A.S., Laughlin J.R., Baker J.P. et al. - *What is subjective global assessment of nutritional status? J. Parenteral. Enter. Nutr.*, 381.

Durnin J.V.W.J. - *Body fat assessment from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br. J. Nutr.*, 1974; 32, 77-97.

Heymsfield S.B., Williams P.J. - *Nutritional assessment by clinical and biochemical methods. In: ME Shils, Young VR. Modern nutrition in health and disease. Philadelphia, 7^e Ed. Lea et Febiger, 1988; 817-60.*

Inserm. *Carences nutritionnelles: étiologies et dépistage (coll. Expertise Collective); Editions Inserm, Paris. (Coll. Expertise Collective), Editions Inserm, Paris 1999; 346 pages, chapitre 6, 105-47.*

Lukaski H.C.B.W., Hall C.B., Siders W.A. - *Estimation of fat free mass in humans using the bioelectrical impedance method: a validation study. J. Appl. Physiol.*, 1986; 60, 1327-32.

Dénutrition

Points à comprendre

► La dénutrition résulte de la conjonction de modifications des apports nutritionnels et de perturbations métaboliques. L'importance des conséquences de la dénutrition justifie si possible sa prévention, en tous cas son dépistage systématique, et sa prise en charge précoce.

► L'évaluation de la dénutrition repose essentiellement sur des critères cliniques simples : d'interrogatoire (variations du poids, signes digestifs, modifications de l'alimentation, retentissement sur l'état général), d'examen clinique (réserves adipeuses, masses musculaires, troubles trophiques), et des critères anthropométriques (pli cutané tricipital, calcul de l'indice de masse corporelle). Cette évaluation peut être précisée et complétée sur le plan biologique par le dosage de marqueurs à valeur pronostique (albumine), ou utiles pour le suivi (transthyrétine, CRP, vitamines, oligo-éléments, bilan azoté) et sur le plan biophysique par l'évaluation de la composition corporelle (impédancemétrie). D'autres méthodes fines d'évaluation nutritionnelle relèvent du domaine de la recherche.

► La prise en charge de la dénutrition s'appuie sur des moyens d'intervention de complexité et de coûts croissants : 1) renforcement du contenu calorique et protéique de la prise alimentaire spontanée et correction des carences en micro-nutriments ; 2) utilisation de compléments nutritionnels par voie orale ; 3) mise en œuvre d'une nutrition entérale, qui peut être administrée en différents sites et à l'aide de différents dispositifs selon le contexte clinique (gastrique, duodéal, jéjunal) ; 4) nutrition parentérale, par voie veineuse centrale ou plus rarement périphérique, cette nutrition parentérale étant rarement exclusive, plus souvent complémentaire d'apports entéraux insuffisants. La prise en charge orale et entérale est possible et suffisante dans une grande majorité de situations, et la nutrition parentérale, du fait de sa technicité, de ses coûts et de ses risques, est réservée aux cas avérés d'impossibilité ou d'insuffisance de la prise en charge par voie digestive.

Il est très important de souligner :

– que l'examen clinique simple à l'aide d'une balance, d'un mètre ruban et d'un compas est un excellent moyen de dépistage et de suivi des dénitritions ;

– que les résultats cliniques comme biologiques sont rapportés à une population de référence pour définir un niveau de dénutrition "standard" ; mais les informations les plus intéressantes sont fournies par le suivi longitudinal, en comparant le malade à lui-même au cours du temps.

Classiquement, on appelle dénutrition un déficit d'apport nutritionnel principalement quantitatif, et malnutrition un défaut à la fois qualitatif et quantitatif. En fait, il faut reconnaître que ces deux aspects sont très intriqués et dans la pratique courante les deux termes sont souvent confondus. La reconnaissance, la prévention et le traitement des dénitritions doivent avoir une place importante au sein des stratégies thérapeutiques, car il s'agit de manifestations dont l'incidence et les conséquences morbides sont élevées et pour lesquelles il existe des traitements nutritionnels appropriés dans la majorité des cas. En effet, si la correction complète d'une dénutrition passe en règle par le traitement étiologique efficace de la pathologie causale, l'efficacité thérapeutique de celle-ci est également bien souvent conditionnée par l'état nutritionnel. De plus, à une époque où la maîtrise des dépenses de santé devient un enjeu important, cet aspect doit être considéré comme important.

La dénutrition représente actuellement un facteur majeur de morbidité et de mortalité, qui pose un grand problème de société pour les pays en voie de développement, mais aussi, quoique pour un moindre degré et des raisons différentes, pour les pays dont le niveau de vie est plus élevé. On admet que 30 à 60 % des malades hospitalisés souffrent de dénutrition. Dans tous les cas, celle-ci relève d'un déséquilibre entre apports et besoins, mais on peut séparer les situations où le mécanisme principal en cause est un défaut d'apport ("*comportement de jeûne*" et ses conséquences adaptatives) de l'augmentation des besoins ("*comportement hypermétabolique*" et son environnement physiopathologique). La plupart des pathologies aiguës, subaiguës ou chroniques ont des conséquences métaboliques, responsables d'un retentissement nutritionnel d'autant plus important qu'elles sont récurrentes et associées entre elles. De manière très classique, chez les personnes âgées par exemple, un cercle vicieux peut s'installer où pathologies et désordres nutritionnels font

échange de mauvais procédés : les pathologies induisant une dénutrition du fait d'un hypercatabolisme et d'une anorexie bien souvent liés, tandis que la dénutrition exerce ses effets délétères bien connus sur l'immunité, la cicatrisation, les troubles cutanés, les surinfections pulmonaires ou urinaires, etc.

A savoir absolument

Évaluation de la dénutrition

L'évaluation de l'état nutritionnel (pp. 000-000) doit faire partie de tout examen clinique, aussi bien chez un patient ambulatoire que chez le patient hospitalisé. Cet examen clinique (interrogatoire et examen physique) est souvent suffisant pour poser le diagnostic de dénutrition. Les données biologiques et biophysiques sont utiles en complément pour préciser l'état nutritionnel et apporter des éléments de pronostic et de suivi. Certaines méthodes plus sophistiquées sont réservées à la recherche dans des centres spécialisés.

Comment évaluer les apports nutritionnels d'un patient à l'hôpital ?

Une alimentation hospitalière apporte généralement 1 800 à 2 000 kcal et 80 à 100 de protéines par jour en trois repas. Plusieurs études indiquent toutefois que la consommation excède rarement 60 à 70 % des calories et protéines proposés, en raison de l'anorexie et de la qualité encore souvent insuffisante de la restauration collective. Une mesure précise des ingestats par une diététicienne est utile chez des patients ciblés. En routine, la méthode des quarts (consommation de 1/4, 1/2, 3/4 ou totalité des différents plats) permet de repérer les alimentations très insuffisantes.

Prise en charge de la dénutrition

Cette prise en charge sera envisagée dans le cadre de la population adulte des pays développés, à l'exclusion de la dénutrition des populations des pays du tiers monde. Certains aspects spécifiques de l'enfant sont détaillés au chapitre XII.

Prise en charge préventive

Un risque élevé de dénutrition globale existe chez les sujets âgés, ou en situation de précarité et chez des patients atteints d'affection chronique cachectisante (cancer, insuffisance respiratoire ou rénale chronique, infection VIH...) ou présentant une situation d'agression aiguë (chirurgie lourde, traumatisme, brûlure, infection sévère). Des risques de carences spécifiques menacent aussi le sujet âgé (folates, fer, calcium), le patient alcoolique (vitamines du groupe B), la femme enceinte (folates, fer, calcium), l'adolescente s'imposant des régimes restrictifs (micro-nutriments, calcium).

Pour ces différentes populations ; **la prévention en ambulatoire** passe par le conseil nutritionnel et doit être relayée par les acteurs de la filière médico-sociale et éducative :

– maintien d'apport caloriques et protéiques suffisants chez le sujet âgé en luttant contre les idées fausses ("à mon âge, on a moins besoin") et les régimes restrictifs non justifiés, en encourageant la convivialité autour du repas en institution, en donnant des conseils d'enrichis-

sement calorique et protéique (ajouts de matières grasses, de poudre de lait), en prescrivant des compléments nutritionnels entre les repas (*voir Pour approfondir*) ; – éviter la monotonie de l'alimentation, source de lassitude et d'anorexie, et exposant aux carences spécifiques en cas d'insuffisance de fruits et légumes (micro-nutriments) et de produits laitiers (calcium, protéines) ;

La **dénutrition doit aussi être prévenue lors d'une hospitalisation** pour une affection aiguë, qui expose à un risque majoré de dénutrition en raison du stress métabolique, de l'aggravation de l'anorexie et des conséquences iatrogènes des mesures thérapeutiques (suppression de repas, explorations invasives). Le patient doit donc être évalué sur le plan nutritionnel dès l'admission, et pesé dès que son état le permet, au mieux dans les 48 h suivant l'entrée, et devra être pesé une fois par semaine. Les équipes soignantes doivent avoir dès les premiers jours une vigilance sur la consommation des repas par les patients. La consommation de moins de la moitié des plateaux durant plus de 3 jours et, *a fortiori*, une perte de poids, justifient l'intervention d'une diététicienne pour un suivi précis des ingestats et une proposition de complémentation orale.

Prise en charge de la dénutrition avérée

Dans tous les cas, la prise en charge nutritionnelle va s'intégrer dans le projet thérapeutique global, et sa mise en œuvre pratique va être fonction du contexte qu'on peut schématiquement distinguer entre :

- un épisode aigu, géré en ambulatoire, survenant ou sur un terrain à risque,
- un épisode aigu sévère nécessitant l'hospitalisation,
- une maladie cachectisante chronique,
- une maladie très évoluée, dans un contexte de soins palliatifs.

Seront exposés ici essentiellement les indications et les principes d'utilisation des différents moyens d'intervention nutritionnelle ; les détails pratiques des techniques et modalités de prescription de la nutrition entérale et parentérale sont exposés dans un chapitre spécifique (chapitre XII).

Épisode aigu de dénutrition géré en ambulatoire

Un épisode aigu de dénutrition, lié par exemple à une infection aiguë qui reste gérable en ambulatoire est rarement sévère. Chez un sujet de moins de 70 ans autre facteur de risque particulier, la reprise pondérale peut être complète en quelques semaines sans mesure diététique particulière, grâce à la reprise d'appétit. L'intérêt de "fortifiants" ou cocktails de vitamines, souvent réclamés par les patients pour traiter l'asthénie secondaire et favoriser la reprise d'activité, est sans doute faible, et en tous cas non démontré. Il faut surtout décourager des auto-prescriptions de régimes restrictifs ou déséquilibrés inappropriés.

Par contre, sur un terrain chronique à risque nutritionnel (sujet âgé, insuffisant respiratoire), il est important d'intervenir précocement, car la dénutrition peut être rapidement évolutive, et par contre la reprise spontanée d'appétit et de poids lente et toujours incomplète, avec un risque de dégradation progressive de l'état nutritionnel, "en marches d'escalier", au fil des infections, chutes, épisodes dépressifs, etc. Il est important de motiver le patient et son entourage sur l'intérêt d'une alimentation régulière, enrichie, complétée de collations entre les repas. L'emploi de compléments oraux est fréquemment

nécessaire pour compléter les ingestats spontanés. Les seuls stimulants de l'appétit ayant une efficacité modeste réelle, mais modeste sont les corticoïdes ; ils ne sont pas sans risques et doivent être réservés essentiellement au contexte de la dénutrition du cancer (*voir Pour approfondir*).

Épisode de dénutrition au cours d'une hospitalisation pour une affection aiguë

Tout malade hospitalisé pour une affection aiguë sévère est à risque de dénutrition au cours de son séjour, s'il n'est pas déjà dénutri à l'arrivée. L'évaluation doit donc être précoce, et répétée au cours du séjour (*cf. paragraphe Évaluation de la dénutrition*).

• Patient initialement non dénutri

Une hospitalisation excédant une semaine, en raison de la sévérité de l'affection, est assortie d'un risque majoré de dénutrition secondaire. Dans ce cas, le suivi hebdomadaire du poids et la vigilance de l'équipe soignante sur la consommation effective des repas doivent permettre de repérer le risque de dénutrition (*voir Pour approfondir*). A ce stade, il suffit souvent de renforcer la restauration usuelle avec des collations, voire des compléments oraux pour limiter la dégradation. En cas de résultat insuffisant, un bilan plus précis par une diététicienne doit être prescrit.

• Patient modérément dénutri à l'admission

– La prise en charge alimentaire et diététique doit être d'emblée renforcée (régime hypercalorique, collations, compléments) et la réévaluation régulière, en particulier en faisant chiffrer les ingestats réels par une diététicienne. Ces ingestats totaux (alimentation + compléments) devront être confrontés aux besoins caloriques et protéiques estimés (au moins 30-35 kcal et 1,5 g de protéines par kilo et par jour, ces objectifs minimums pouvant être accrus par des situations d'agression métabolique intense, *cf. chapitre Besoins nutritionnels*).

– Si l'hospitalisation se prolonge au-delà d'une semaine, et si le patient ne couvre pas, durant plusieurs jours consécutifs, au moins 75 % de ses besoins à l'aide des mesures diététiques, une **nutrition entérale de complément** pourra être proposée. Pour ménager la prise alimentaire spontanée, la nutrition entérale sera alors réalisée au mieux de façon **cyclique nocturne**. Cette mise en œuvre apporte souvent une amélioration fonctionnelle en quelques jours, avant même une amélioration nutritionnelle mesurable (poids, transthyrétine) et contribue à la relance de l'appétit. L'adjonction de polyvitamines (2 à 4 ml de soluté de polyvitamines) et d'oligo-éléments (3 flacons par semaine) est utile à la phase initiale de renutrition pour assurer une bonne couverture en **micro-nutriments**. Les vitamines et oligo-éléments font en effet partie intégrante des besoins nutritionnels, et les besoins en micro-nutriments sont accrus en raison de la lutte contre l'infection, de l'inflammation, des besoins de cicatrisation, et d'éventuelles pertes augmentées, en particulier digestives. En cas d'impossibilité ou de mauvaise tolérance avérée de la nutrition entérale, ou de couverture insuffisante des besoins caloriques, un avis spécialisé en nutrition est souhaitable pour discuter d'une éventuelle nutrition parentérale, en complément d'apports oraux ou entéraux, et très exceptionnellement, chez certains patients particulièrement sévères dont le tube digestif ne peut être utilisé, d'une nutrition parentérale exclusive.

• Patient sévèrement dénutri à l'admission

La renutrition est alors aussi impérative qu'une antibiothérapie adaptée devant une infection documentée, mis à part bien sûr les situations d'âge extrême et de patients en fin de vie qui sont discutées plus loin. L'évaluation clinique permettra de déterminer si l'état du patient permet d'espérer une correction par une réalimentation orale intensive (régime hypercalorique, collations, compléments), mais cette situation est rare dans la population hospitalisée, de plus en plus âgée et polypathologique.

• Patient à tube digestif sain présentant une pathologie médicale aiguë

La prise en charge adaptée d'un sujet sévèrement dénutri, mais au tube digestif sain va souvent nécessiter la mise en œuvre d'une nutrition entérale, de complément si l'apport oral est significatif (environ 50 % des besoins) ou assurant à elle seule la couverture des besoins en attendant la relance de l'appétit. L'apport sera réalisé en règle en site gastrique, les objectifs caloriques étant atteints progressivement en 48 heures. La supplémentation en micro-nutriments doit être quotidienne, car la nutrition entérale avec les produits actuellement disponibles ne couvre avec 2 000 ml/j que les besoins de base en micro-nutriments, et non les besoins accrus d'un patient sévèrement dénutri. Le contrôle régulier du ionogramme, de la magnésémie et de la phosphorémie dans les premiers jours de renutrition permettra l'adaptation des supplémentations spécifiques. La nutrition entérale sera réalisée initialement toujours avec un produit standard isocalorique. Des produits concentrés hypercaloriques et/ou hyperprotéiques peuvent être utiles pour atteindre des objectifs élevés sans augmenter trop les apports hydriques.

Dans certains cas, notamment au cours des pancréatites aiguës sévères, la nutrition entérale reste possible, et préférable à la nutrition parentérale en termes de risque infectieux, mais doit alors être administrée en site jéjunale (sonde naso-jéjunale) ; l'utilisation d'un produit polymérique est souvent possible, mais les solutions de type semi-élémentaire sont utiles en cas d'intolérance (*voir chapitre XII*). Par contre, en cas de sténose digestive serrée (maladie de Crohn par exemple) ou de fistule gastro-intestinale, la nutrition devra être administrée exclusivement par voie parentérale.

• Dénutrition sévère en péri-opératoire de la chirurgie viscérale programmée

Conformément aux recommandations des conférences de consensus, tout patient sévèrement dénutri devant subir une intervention chirurgicale lourde compromettant une alimentation satisfaisante dans la semaine post-opératoire devrait bénéficier d'une renutrition pré et post-opératoire, et en tous cas au moins d'une nutrition post-opératoire. Cette renutrition péri-opératoire reste très peu mise en œuvre, en particulier en pré-opératoire. La renutrition pré-opératoire doit être de 7 à 10 j, ce qui suffit pour une amélioration fonctionnelle et une réduction du risque post-opératoire, en particulier infectieux, même si l'amélioration nutritionnelle objective est modeste. Elle doit faire appel en règle à la nutrition entérale, car il est souvent difficile de couvrir par voie orale les objectifs caloriques (30-35 kcal/kg et par jour). La voie parentérale est réservée aux impossibilités ou échecs de la voie entérale.

En post-opératoire, les études récentes indiquent qu'il est souvent possible d'effectuer une nutrition entérale précoce, au mieux en site jéjunal, par sonde naso-jéjunale ou à l'aide d'une jéjunostomie "fine" posée en per-opératoire, dès la 6^e heure post-opératoire. Les objectifs caloriques doivent être atteints en 48 à 72 h. La nutrition entérale standard est aussi efficace que la nutrition parentérale standard en post-opératoire de chirurgie viscérale, et n'augmente pas le risque de complications locales (fuites anastomotiques) ; elle accélère la reprise du transit. Des progrès importants ont été faits dans le domaine de l'immuno-nutrition (*voir aussi Pour approfondir*).

• Dénutrition sévère en traumatologie

Cette situation est de plus en plus fréquemment observée avec le vieillissement de la population, notamment au cours des fractures du col du fémur (50 000 cas par an en France !). La dénutrition compromet la récupération fonctionnelle post-opératoire et expose aux complications trophiques et infectieuses. Des études indiquent que la nutrition entérale précoce chez ces patients en post-opératoire, voire dans l'attente de la chirurgie, améliore l'évolution clinique ultérieure. Il en est de même de la complémentation orale en particulier protéique lors de la reprise de l'alimentation orale. Ces mesures restent toutefois insuffisamment appliquées dans les services de traumatologie.

La dénutrition peut aussi s'installer rapidement après un polytraumatisme sévère induisant un état hypercatabolique intense chez un sujet jeune préalablement en bon état nutritionnel (cas d'un accident de moto, par exemple). Pour cette raison, il est recommandé d'entreprendre une nutrition entérale précoce chez le polytraumatisé, afin de limiter la survenue d'une dénutrition. La nutrition entérale est parfois limitée par l'iléus post-traumatique, mais des apports même modestes (500 à 1 000 kcal) semblent utiles pour limiter le risque d'atteinte de la barrière intestinale avec translocation bactérienne. Un complément par une nutrition parentérale peut s'avérer nécessaire.

Les brûlures étendues représentent la situation extrême en termes de besoins caloriques, protéiques et en micronutriments. La mise en œuvre très précoce d'une nutrition entérale intensive (parfois jusqu'à 45-50 kcal/kg/j et 3 g/kg/j de protéines) et l'utilisation de doses massives de micronutriments permettent d'améliorer la cicatrisation et contribuent à limiter le risque infectieux.

• Dénutrition sévère en réanimation médicale

Les patients de réanimation médicale (infections graves et choc septique, syndrome de détresse respiratoire aiguë) posent les problèmes de prise en charge les plus difficiles. Il existe souvent une dénutrition préalable (insuffisance respiratoire chronique), et l'épisode aigu majeur l'hypercatabolisme et la résistance métabolique à la renutrition du fait du syndrome inflammatoire majeur. La gastroparésie fréquente, et majorée par les sédatifs, limite souvent la tolérance de la nutrition entérale, et donc le niveau d'apports. Une nutrition parentérale de complément, voire exclusive, peut s'avérer nécessaire.

Affections chroniques cachectisantes

La nécessité d'un suivi et d'une prise en charge nutritionnelle au cours d'affections comme le cancer ou l'infection par le VIH est évidente en raison de l'accumulation des facteurs de causalité : anorexie, troubles digestifs (dys-

phagie, malabsorption), hypermétabolisme et hypercatabolisme protéique, effets iatrogènes des traitements. La prise en charge doit être avant tout préventive pour limiter la dégradation (conseils d'enrichissement, compléments oraux). A l'occasion d'un épisode évolutif (infection opportuniste par exemple, radiothérapie), l'intervention nutritionnelle doit être précoce pour éviter une dégradation rapide, en recourant en priorité à la nutrition entérale si elle est tolérée. L'utilisation de la nutrition parentérale doit être restrictive au cours de la radiochimiothérapie, car son bénéfice n'est pas démontré. La situation péri-opératoire a été évoquée plus haut.

Dénutrition en fin de vie

La cachexie est inévitable lors de l'évolution terminale de toute maladie et l'épuisement des réserves protéiques précède le décès. Dans le cadre d'une prise en charge globale de soins palliatifs, les mesures diététiques doivent être modestes, adaptées aux souhaits et au confort du patient, en évitant tout "acharnement nutritionnel", de toute façon inefficace en raison de l'hypercatabolisme intense.

Points essentiels à retenir

► La dénutrition est une complication fréquente de nombreuses pathologies médico-chirurgicales, aiguës ou chroniques, et expose à son tour à un risque accru de complications, en particulier infectieuses et de retard de cicatrisation. La survenue d'une dénutrition est favorisée par la conjonction d'une réduction des apports nutritionnels (anorexie, troubles digestifs) et d'une augmentation des besoins (hypermétabolisme et hypercatabolisme, syndrome inflammatoire, pertes accrues).

► La dénutrition doit être dépistée en routine aussi bien chez le patient ambulatoire que chez l'hospitalisé, dès l'admission. Son évaluation repose sur la clinique (pourcentage de perte de poids par rapport au poids de forme, fonte des réserves adipeuses et musculaires) et quelques marqueurs biologiques simples (albumine, transthyrétine, CRP). Les mesures d'intervention sont d'autant plus efficaces qu'elles sont entreprises précocement. En fonction de la sévérité de la dénutrition, la prise en charge s'appuie sur l'enrichissement calorique et protéique de l'alimentation, la complémentation orale, la nutrition entérale et, dans les cas les plus sévères, la nutrition parentérale. Les apports en micronutriments doivent également être adaptés.

Pour approfondir

Physiopathologie

La dénutrition peut être consécutive à un défaut d'apport et/ou à un état d'hypercatabolisme. Cette distinction claire est parfois schématisée et les situations cliniques réelles sont parfois plus intriquées. On peut ainsi décrire la physiologie de l'adaptation à l'état de jeûne prolongé dont les conséquences pathologiques sont connues sous le nom de marasme tandis que les situations d'agression aiguë peuvent conduire à l'instauration d'un état de dénutrition majeure en 2 ou 3 semaines, enfin l'association d'un état pathologique chronique à une dénutrition (principalement protéique) peut être rapprochée du "kwashiorkor", entité initialement décrite chez l'enfant en Afrique.

Dénutrition par carence d'apport : physiopathologie du jeûne, le marasme

Du fait de besoins métaboliques constants et de prises alimentaires discontinues, l'homme est très adapté pour stocker les nutriments absorbés et utiliser les réserves constituées, alternativement. Le délai habituel séparant deux repas est en général de l'ordre d'une douzaine d'heures au maximum. De ce fait, l'amplitude des mécanismes permettant le passage de l'état post-absorptif immédiat à celui correspondant à une nuit de jeûne est limitée¹.

Classiquement, on divise les conséquences du jeûne et les mécanismes d'adaptation en quatre phases : 1) le jeûne immédiat ou post-absorptif, dont la durée est de quelques heures ; 2) la phase d'adaptation, de 1 à 3 jours ; 3) la phase de jeûne prolongé, qui peut durer de plusieurs semaines à quelques mois selon l'état des réserves énergétiques, et enfin 4) la phase dite terminale où les altérations métaboliques, en particulier liées aux troubles de la synthèse des protéines, deviennent irréversibles.

Le jeûne immédiat : adaptation à la prise discontinue de nourriture

C'est l'intervalle de temps qui sépare deux prises alimentaires, chez l'homme, il dure habituellement au maximum de 12 à 14 heures (jeûne nocturne). L'élévation de la glycémie et des acides aminés plasmatiques, en stimulant la sécrétion d'insuline, oriente le métabolisme vers l'oxydation des hydrates de carbone et le stockage de tous les nutriments ingérés. En effet, l'élévation du rapport insuline/glucagon est responsable : 1) d'une augmentation de la pénétration cellulaire du glucose et de son utilisation (oxydation ou stockage sous forme de glycogène) ; 2) d'une inhibition de la lipolyse endogène et de l'oxydation mitochondriale des acides gras ; 3) d'une augmentation de la synthèse des triglycérides et de leur stockage adipocytaire ; et enfin 4) d'une augmentation de la synthèse des protéines avec une réduction de la protéolyse cellulaire.

Au fur et à mesure que s'éloigne le dernier repas, la situation métabolique se modifie avec la décroissance de la glycémie et de l'insulinémie. La baisse de l'insuline permet l'augmentation progressive de la lipolyse adipocytaire, de l'oxydation mitochondriale des acides gras puis de la cétogenèse hépatique, tandis que le glucose provient de la glycogénolyse hépatique, exclusive d'abord, puis associée à la gluconéogenèse ensuite. Il est important d'insister sur le fait que l'organisme oxyde alternativement en priorité du glucose (état nourri) ou des acides gras (état de jeûne). Ceci est bien illustré par les variations du QR.

La phase d'adaptation à l'absence de prise alimentaire

Schématiquement, celle-ci correspond à un jeûne durant de douze heures à trois ou quatre jours (jeûne court). Progressivement, le glycogène hépatique s'épuise de sorte que, vers 16 h environ, la totalité du glucose utilisé par l'organisme est synthétisée par la gluconéogenèse. Cette synthèse nette de glucose se fait essentiellement à partir des acides aminés libérés par le muscle. En effet, physiologiquement chez l'homme, les acides gras ne peuvent jamais être des précurseurs du glucose², le glycérol n'est à ce stade qu'un appoint, et enfin le lactate, autre substrat gluconéogénique important, ne permet pas de synthèse nette de glucose puisque provenant lui-même du glucose (cycle de Cori).

(1) Par contre, dans certains pays, les variations climatiques sont telles qu'elles entraînent des variations nutritionnelles considérables entre deux saisons. La différence de poids entre les phases d'abondance et de pénurie peut atteindre une dizaine de kilos. Dans ce cas, les mécanismes d'adaptation au jeûne prolongé sont intensément mis en jeu.

(2) En fait, les acides gras ne sont jamais des précurseurs du glucose lorsqu'ils sont constitués d'un nombre pair d'atomes de carbone. Dans le cas d'acides gras à nombre impair de carbone, rares chez l'homme mais fréquents chez les herbivores, ils peuvent représenter des précurseurs importants pour la gluconéogenèse hépatique.

La baisse de la glycémie et de l'insulinémie s'accroît, amplifiant encore la prépondérance de l'oxydation des lipides sur celle du glucose. L'oxydation des lipides est directe ou indirecte *via* les corps cétoniques produits par le foie. Il faut noter que, certains organes restent dépendants du glucose pour leur métabolisme énergétique car dépourvus de mitochondries (hématies, tissus transparents de l'œil, médullaire rénale) ou, bien que possédant des mitochondries, si la totalité de l'énergie nécessaire ne peut être fournie uniquement par l'oxydation des lipides (cerveau, leucocytes, tissus en phase de croissance ou de maturation, cœur).

On estime les besoins en glucose à environ 180 grammes par 24 heures pour un sujet adulte. Les cellules sanguines, la médullaire rénale et les tissus de l'œil en consomment environ 40 g/24 h : il s'agit de glycolyse "anaérobie" et le lactate libéré est réutilisé pour la synthèse de glucose. Le glucose réellement oxydé, et ainsi les besoins en synthèse complète "de novo", est de 140 g/24 h, ce qui correspond au métabolisme énergétique cérébral. Cette synthèse *de novo* se fait à partir des acides aminés libérés par le muscle, principalement l'alanine et la glutamine. Ceci explique l'excrétion importante d'urée lors de cette phase de jeûne.

La phase de jeûne prolongé

Progressivement, deux modifications métaboliques vont apparaître : l'augmentation de la concentration plasmatique des corps cétoniques et la réduction de l'excrétion d'urée. L'augmentation de la production et de la concentration plasmatique des corps cétoniques permet à différents organes, dont le cerveau, de les utiliser pour couvrir les besoins énergétiques, à la place du glucose dont l'oxydation passe de 140 à 40 g/24 h environ. Cette réduction drastique de la consommation glucidique permet une épargne protéique qui se traduit par la réduction de l'excrétion d'urée. Il s'agit-là "du mécanisme fondamental d'adaptation au jeûne" qui, associé à la réduction du métabolisme énergétique et du renouvellement des protéines, permet la survie pendant deux à trois mois en moyenne.

Le tableau clinique réalisé par la situation d'adaptation au jeûne, soit par absence totale de prise alimentaire, soit, plus souvent, par une réduction importante des apports nutritionnels, correspond au marasme ; les mécanismes d'adaptation au jeûne sont ici au maximum de leur efficacité. Ce tableau d'adaptation est principalement sous la dépendance de deux modifications hormonales : d'une part, la réduction de l'insulinémie et, d'autre part, la réduction des hormones thyroïdiennes.

– La réduction de l'insulinémie a pour principal effet de réduire l'oxydation des glucides, de permettre une activation de la lipolyse et de la cétogenèse, mais aussi de réduire la synthèse des protéines, en particulier au niveau du territoire musculaire. La différence entre protéolyse et synthèse protéique musculaire est légèrement positive, de sorte que le territoire musculaire libère en permanence des acides aminés pour la synthèse des protéines. Il apparaît ainsi que, lorsque tous les mécanismes d'adaptation sont en place sans phénomène pathologique intercurrent, le principal facteur variable qui détermine la durée potentielle du jeûne est l'importance de la masse grasse³.

– La réduction des concentrations de T3 est associée à une augmentation de la RT3 ou "reverse T3", qui est une forme inactive. Cette modification de l'état thyroïdien joue un rôle fondamental dans l'adaptation au jeûne⁴. Le rôle des hormones thyroïdiennes dans la "régulation" des dépenses énergétiques est très intéressant, et l'adaptation au jeûne prolongé passe non seulement par des modifications qualitatives (oxydation préférentielle des lipides et des corps cétoniques par exemple), mais aussi quantitatives qui concernent la réduction du *turnover* des protéines, du catabolisme des acides aminés associées à la diminution du métabolisme de base.

La phase terminale

Cette phase correspond à l'épuisement des réserves lipidiques de l'organisme. Il s'ensuit une réduction de la concentration des corps cétoniques et des acides gras plasmatiques et une

ré-ascension de l'excrétion d'urée et d'azote, expliquée par l'utilisation des protéines pour satisfaire les besoins énergétiques. Malheureusement, compte tenu de la réduction progressive des protéines des muscles squelettiques, d'autres protéines sont touchées. On parle, à ce stade, de dénutrition irréversible et l'évolution se fait vers la mort.

Au total, la dénutrition par carence d'apports protéino-énergétiques se caractérise par un tableau de cachexie avec une diminution importante des réserves énergétiques, réduction des pertes azotées urinaires coexistant avec un maintien assez prolongé de concentrations "subnormales" des protéines viscérales comme l'albumine plasmatique. La morbidité est liée à la réduction de la masse protéique, et commence par une limitation de l'activité physique, se poursuit avec la baisse de l'immunité cellulaire, puis l'apparition de complications infectieuses et cutanées.

Dénutrition par hypermétabolisme : la réponse métabolique à l'agression

Au cours des situations d'agression, les modifications métaboliques peuvent être responsables d'une dénutrition très rapide. En effet, l'existence d'un phénomène pathologique aigu grave entraîne différents mécanismes d'adaptation métabolique qui ne sont plus du tout orientés vers l'épargne maximale et l'utilisation parcimonieuse des réserves énergétiques et protéiques comme dans le jeûne simple. Les agressions sévères comme les traumatismes multiples, les interventions chirurgicales majeures, les brûlures étendues, les états infectieux sévères, etc. s'accompagnent d'un ensemble de phénomènes métaboliques qui a été divisé en une première phase aiguë (dite "flow phase"), qui dure quelques jours, et une seconde phase plus "hypermétabolique" (dite "ebb phase") dont la durée dépend de la sévérité du stress. Au cours de cette réponse métabolique à l'agression, différents phénomènes neuro-humoraux, caractéristiques de la réponse dite "inflammatoire", vont se succéder et déterminer des changements physiologiques importants, notamment aux niveaux cardio-vasculaire et viscéral. Ces modifications conduisent, lors de la seconde phase, à une redistribution des métabolites entre les différents organes (changement de priorités métaboliques) et à des modifications immunitaires à type d'énergie. Tout événement intercurrent, ré-intervention chirurgicale ou épisode infectieux, par exemple, peut conduire à la réapparition de phases aiguës. Ainsi, la réponse métabolique à l'agression peut-elle être comprise comme un balancement permanent entre une réponse inflammatoire, dont les excès peuvent être très destructeurs, et les conséquences de l'anergie immunitaire, qui peuvent également être très délétères, l'équilibre entre les deux ayant un rôle déterminant dans le pronostic vital. On comprend bien l'intérêt potentiel, mais aussi le risque qui peut accompagner la modulation thérapeutique de la réponse inflammatoire, et donc l'utilisation de substrats dits "immuno-modulateurs" (glutamine, arginine, acides gras poly-insaturés de la famille ω -3, nucléotides).

(3) Ceci doit faire souligner l'intérêt chez les mammifères du stockage énergétique sous forme lipidique : d'une part, le rendement des lipides est supérieur à celui des glucides (en termes d'ATP produit par carbone éliminé sous forme de CO₂) et, d'autre part, du fait de leur caractère très hydrophobe, les lipides sont stockés dans des conditions telles qu'il n'y a pas d'accumulation simultanée d'eau. Le glycogène, au contraire, est stocké avec une quantité d'eau importante : 1 gramme d'eau par gramme de glycogène ; ainsi, à titre de comparaison, on peut dire que, si toute l'énergie contenue dans le tissu adipeux d'un individu de 70 kg était stockée sous forme d'hydrates de carbone, son poids serait environ le double. Il n'est pas sans intérêt de constater que, dans la majorité des espèces végétales, qui n'ont pas à se mouvoir, le stockage énergétique est plus volontiers sous forme glucidique (amidon, par exemple), alors qu'avec l'apparition de la mobilité, chez les animaux, ce stockage se fait plutôt sous forme de lipides.

(4) L'induction expérimentale d'un état d'hypothyroïdie avant l'instauration d'un jeûne prolongé permet d'augmenter considérablement la durée de celui-ci, tandis que le traitement par de la T3 maintenant une "euthyroïdie" prévient totalement l'apparition des modifications métaboliques permettant l'adaptation au jeûne.

La succession d'événements qui conduit aux modifications hémodynamiques et métaboliques liées à l'agression en général et au sepsis en particulier est de mieux en mieux connue. Le foyer infectieux libère bactéries et produits bactériens qui activent les macrophages et les cellules endothéliales, responsables de la production de différents médiateurs : cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, produits activés du complément, prostaglandines, radicaux libres de l'oxygène, médiateurs lipidiques, NO, facteurs activés de la coagulation, etc. On retrouve dans les modèles expérimentaux de choc hémorragique pur une séquence d'événements très semblables à la situation du sepsis, ceci indiquant bien les liens physiopathologiques qui existent entre les différents états d'agression et l'intérêt d'une cible thérapeutique commune : la réponse inflammatoire.

L'augmentation de la dépense énergétique est un phénomène constant chez les patients polytraumatisés, infectés ou sévèrement brûlés. Elle est de l'ordre de 5 à 20 %, mais peut atteindre 100 % pour les grands brûlés. La réponse métabolique à l'agression comporte une élévation simultanée de l'insuline et des hormones dites contre-régulatrices : glucagon, cortisol et catécholamines. Le résultat est l'instauration d'un état d'insulino-résistance où l'augmentation de l'utilisation du glucose, qui est réelle, est inférieure à celle qui serait observée pour une élévation similaire de la glycémie chez un sujet sain. Ainsi, coexistent une élévation de la glycémie et une accentuation de la production endogène de glucose (et donc de son utilisation), caractéristique des états d'agression. Dans une certaine mesure, l'insulino-résistance est sans doute un mécanisme adaptatif, car permettant le maintien d'une glycémie élevée tout en limitant l'utilisation du glucose à certains territoires spécifiques. En effet, une réponse physiologique à une telle hyperglycémie serait responsable d'une augmentation massive de la consommation de glucose par le muscle et le tissu adipeux. De plus, l'augmentation de l'utilisation du glucose au cours de l'agression est davantage en rapport avec un recyclage qu'avec une oxydation complète. Ceci est bien montré par le contraste qui existe entre l'augmentation importante du *turnover* du glucose, tandis que le quotient respiratoire reste proche de 0,8, témoignant d'une oxydation lipidique importante. L'augmentation du métabolisme du glucose correspond principalement à un recyclage *via* les cycles lactate-glucose de Cori ou alanine-glucose de Felig. Dans certaines situations cliniques, l'état d'insulino-résistance peut également comporter un certain degré d'insulinopénie relative, la sécrétion d'insuline n'étant plus adaptée à la situation physiopathologique.

Bien que les différents travaux rapportés dans la littérature ne soient pas totalement homogènes, dans la majorité des cas, l'agression s'accompagne d'une augmentation de l'oxydation lipidique, qui coexiste avec une réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase endothéliale. La conséquence de ces deux modifications est une élévation des triglycérides plasmatiques, mais le plus souvent cette anomalie ne représente pas une limite réelle à l'oxydation des triglycérides plasmatiques, qu'ils soient d'origine exo ou endogène. De ce fait, les lipides demeurent un substrat privilégié de l'organisme agressé. Il faut toutefois préciser que selon le degré de déchéance hépatique, l'intensité de l'insulino-résistance et/ou de la réponse insulinoïque et plus généralement avec les perturbations métaboliques (hypoalbuminémie, hypoperfusion, hypoxie, etc.) des situations très variées peuvent être rencontrées. Ainsi, on peut retrouver une grande hypertriglycéridémie en rapport avec une augmentation de la synthèse de VLDL par le foie ou au contraire des valeurs très faibles, dans le cas d'une déchéance hépatique ne permettant plus la synthèse de ces mêmes VLDL. Les HDL sont diminuées au cours du sepsis. Il est à noter que le cholestérol plasmatique est également toujours diminué. Ceci est classiquement liée à une insuffisance hépatique, fonctionnelle ou anatomique. En effet, le retour du cholestérol au foie (transport « reverse » du cholestérol) dans les HDL nécessite son estérification avec différents acides gras, ce qui est permis par la lécithine cho-

lestérol acyl-transférase (LCAT) dont l'origine est hépatique. Plus récemment, il a été montré que cette chute du cholestérol plasmatique ne concernait pas seulement les HDL, mais aussi les LDL et qu'elle pourrait être interprétée comme un phénomène d'activation de l'internalisation des lipoprotéines dans les cellules.

Les corps cétoniques sont le plus souvent abaissés, voire effondrés, contrastant avec les acides gras non estérifiés. Les causes de cette anomalie ne sont pas très claires : rôle de l'hyperinsulinémie portale, anomalie du métabolisme mitochondrial au niveau hépatique lié au sepsis ou à la réponse inflammatoire, rôle de l'hyperlactatémie (compétition de transport), autres causes d'altérations hépatiques, fonctionnelle ou organique, etc.

Les modifications du métabolisme protéique au cours de l'agression sont très anciennement connues à travers l'augmentation des pertes d'azote dans les urines. L'origine de cet azote est musculaire et la réponse à l'agression correspond en fait à une redistribution protéique du territoire musculaire vers d'autres territoires privilégiés comme par exemple le foie ou les tissus cicatriciels. Ces phénomènes sont sous la dépendance des modifications endocrines et des cytokines. On retrouve bien, là encore, la notion d'une redéfinition des priorités au cours de la réponse métabolique à l'agression. Cette redéfinition des priorités se retrouve même au sein d'un organe comme le foie, où il est classique d'opposer protéines inflammatoires (fibrinogène, orosomucoïde, protéine C réactive) dont la synthèse est stimulée et protéines nutritionnelles (albumine, préalbumine ou transthyréline, transféline) dont la synthèse est inhibée. Cependant, des données récentes chez des patients traumatisés crâniens montrent clairement que la réduction de l'albuminémie plasmatique s'accompagne d'une importante stimulation de la synthèse, conduisant à remettre en question la notion d'inhibition de la synthèse des protéines nutritionnelles lors de l'agression. L'augmentation du renouvellement protéique s'accompagne d'une augmentation du catabolisme des acides aminés, l'azote étant principalement excrété sous forme d'urée. Les pertes d'acides aminés dans les urines sont modestes en dehors de tubulopathies. Parmi les acides aminés urinaires, la 3-méthylhistidine est d'un intérêt particulier en raison de son caractère de marqueur du catabolisme myofibrillaire. La méthylation des résidus histidine n'intervient que lorsque l'acide aminé est incorporé dans une chaîne d'actine ou de myosine. Or, il n'existe pas d'ARN de transfert codant ni de voie de dégradation enzymatique pour cet acide aminé qui, une fois méthylé, est excrété dans les urines de manière proportionnelle à la quantité de myofibrilles dégradées. De ce fait, il s'agit d'un bon marqueur du catabolisme musculaire.

Malnutrition protéique et état pathologique chronique : le kwashiorkor

Entité clinique, décrite il y a plus de cent ans, le "kwashiorkor"⁵ affecte dans son acception originelle les nourissons des pays à faible niveau de vie, principalement lors de leur sevrage. Elle a été rattachée à un défaut qualitatif dans l'apport protéique, c'est-à-dire à l'utilisation de protéines à faible qualité nutritionnelle, d'où son nom de malnutrition protéique. En fait, les mécanismes physiopathologiques sont beaucoup plus complexes et peuvent être décomposés schématiquement en trois facteurs principaux :

1) des facteurs nutritionnels, caractérisés par un apport protéique insuffisant, à la fois d'un point de vue qualitatif et quantitatif, sans qu'il soit facile de faire la part du rôle de chacun de ces deux éléments, l'apport énergétique est classiquement peu réduit ;

(5) D'origine ghanéenne (*kwaski premier, orkor second*), ce terme désigne la maladie qui frappe le premier enfant lors de son sevrage, la mère attendant le second.

(6) L'apoptotéine B 100 est une protéine de très gros poids moléculaire, d'origine hépatique, dont le renouvellement est très élevé. La réduction de sa synthèse limite les capacités d'exportation par le foie des triglycérides et, ainsi, contribue à leur accumulation cellulaire.

2) des atteintes du tractus gastro-intestinal responsables de malabsorption et conduisant à une amplification qui peut être considérable du déficit de l'apport ;

3) des facteurs pathologiques additionnels, comme un état infectieux chronique (paludisme, infection et parasitoses diverses, etc.), qui modifient profondément le profil métabolique et hormonal et préviennent la mise en place des mécanismes d'adaptation au jeûne.

Il s'agit d'une forme très grave de malnutrition, car entraînant rapidement une déplétion protéique importante, responsable de conséquences morbides sévères. L'élément physiopathologique central dominant ce tableau est constitué par la réduction de la synthèse protéique : l'hypoalbuminémie est marquée, souvent inférieure à 20 g/l ; elle est responsable de l'ascite et des œdèmes périphériques. L'hépatomégalie, parfois très importante, est due à une stéatose qui est rapportée à deux phénomènes : la persistance d'un apport énergétique fournissant au foie les substrats nécessaires pour la synthèse des triglycérides et le défaut protéique limitant la synthèse hépatique de certaines protéines nécessaires au métabolisme lipidique normal⁶. Les modifications de l'environnement hormonal et métabolique (insulino-résistance) contribuent sans doute également à la constitution de cette stéatose. Enfin, on retrouve souvent des troubles cutanés (escarres, retard de cicatrisation, etc.), qui sont également en rapport avec les anomalies du métabolisme protéique.

Au total, ce type de malnutrition correspond à la conjonction de facteurs nutritionnels déficitaires prédominant sur les apports protéiques à la fois quantitatifs et qualitatifs, et de pathologies chroniques ou récurrentes, infectieuses pour la plupart. La gravité de cette malnutrition tient principalement aux troubles de la synthèse protéique et à l'atteinte hépatique. De nombreuses affections chroniques ou récurrentes peuvent s'accompagner d'un tableau de dénutrition qui s'inscrit entre marasme et *kwashiorkor*. Le mécanisme de la dénutrition au cours des affections malignes est complexe, et les situations rencontrées sont très différentes : cancer de la tête du pancréas avec une cachexie majeure et rapide, cancer du sein où l'atteinte nutritionnelle est tardive, cancer du tractus digestif avec grande dysphagie, cancer avec anorexie prédominante ou traitement très agressif (leucémies, par exemple). Parmi les principaux mécanismes, il faut envisager l'anorexie, les déviations métaboliques liées au métabolisme tumoral et à ses conséquences, le caractère agressif de la plupart des traitements utilisés et, enfin, les complications intercurrentes qui, parfois, précipitent la situation : infections, fractures, alitement. En pratique médicale courante, la dénutrition relève de mécanismes multiples, qui ne se résument pas à l'anorexie. Chaque épisode aigu ou subaigu, même modeste, correspond à la perte d'un certain "capital nutritionnel" qui, normalement, est restauré lors de la classique phase de convalescence. Ce retour à l'état nutritionnel antérieur nécessite du temps, un apport nutritionnel suffisant et un environnement métabolique adéquat, et si pour une raison quelconque l'un de ces facteurs est insuffisant, chaque épisode ou poussée est responsable d'une dégradation lente, mais inexorable de l'état nutritionnel qui, à son tour, conditionnera l'évolution, les complications et parfois l'efficacité des autres traitements.

Les compléments nutritionnels oraux

Il existe maintenant une offre commerciale diversifiée de compléments nutritionnels utilisables par voie orale et souvent très bien tolérés sur le plan digestif : solutions lactées, textures de crèmes dessert, barres, potages, mixés, jus de fruits... Les apports en calories peuvent varier de 150 à 300 kcal par unité (souvent 200 ml pour les briques, 125 ml pour les crèmes), avec un apport en protéines variant de 8 à 20 g par unité et un apport en micro-nutriments très variable, mais non négligeable. Différentes études en post-opératoire, en traumatologie ou en gériatrie indiquent que la prescription de compléments oraux en plus de la restauration hospitalière est capable d'augmenter significativement la prise calorique et protéique globale et d'avoir un impact positif sur l'évolution clinique. Pour ne pas

interférer avec la prise alimentaire spontanée, les compléments doivent être prescrits entre les repas ou en soirée. Pour les affections cachectisantes (cancer, VIH, affections neurologiques, digestives, mucoviscidose...), les compléments prescrits à un patient ambulatoire peuvent être remboursés de façon forfaitaire (TIPPS). Il faut généralement prescrire 2 ou 3 unités par jour pour atteindre une certaine efficacité.

Existe-t-il des stimulants efficaces de l'appétit ?

Des progrès importants ont été faits dans la compréhension des mécanismes de régulation de l'appétit. Le rôle de divers systèmes et médiateurs centraux (sérotonine, peptide YY, α -MSH, CCK), informés par des signaux périphériques (leptine, glycémie) dans la régulation de l'alternance appétit/satiété commence à être mieux. Il en est de même de l'effet anorexigène des stress et de certains médiateurs de l'inflammation (cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α) ou peptides d'origine tumorale. Toutefois, dans le domaine thérapeutique, les molécules ayant un effet orexigène (stimulant de l'appétit) démontré sont peu nombreuses. Seuls les glucocorticoïdes ont un effet démontré sur la prise alimentaire et une légère amélioration nutritionnelle transitoire au cours de la cachexie cancéreuse. Certains progestatifs comme l'acétate de megestrol ont un effet plus modeste sur l'appétit et n'induisent qu'une prise limitée de masse grasse. Toutes ces molécules exposent à des effets secondaires et leur utilisation doit être très prudente.

Pharmac nutrition ou immunonutrition ?

Les progrès récents dans le domaine de la nutrition péri-opératoire ont mis en évidence la faisabilité très fréquente d'une nutrition par voie entérale et les effets spécifiques de certains substrats, considérés non plus seulement comme des sources d'énergie ou d'azote, mais comme de véritables "pharmac nutriments". C'est le cas notamment d'acides aminés ou molécules apparentés (glutamine, arginine, α -cétoglutarate d'ornithine) ou d'acides gras en ω -3 (acide eicosapentaénoïque ou EPA) ou ω -9 (acide oléique). Plusieurs études contrôlées et méta-analyses indiquent que l'utilisation d'une solution nutritive d'immunonutrition entérale enrichie en acides gras en ω -3, nucléotides et arginine (Impact[®]) apporte un bénéfice supplémentaire en termes de réduction de complications infectieuses par rapport aux produits standards de nutrition entérale. Un adjuvant à une nutrition entérale standard tel que l'alpha-cétoglutarate d'ornithine (Cétorman[®], 15-20 g/j) peut contribuer à améliorer le bilan protéique, mais n'a d'intérêt que si les besoins caloriques et azotés de base sont couverts.

Dans le cas où la nutrition post-opératoire doit être administrée par voie parentérale, plusieurs études indiquent qu'une supplémentation en glutamine sous forme de dipeptide (Dipeptiven[®], 1,5 à 2 ml/kg et par jour) réduit la durée d'hospitalisation.

Pour en savoir plus

Dossier thématique "Dénutrition" (4 articles). *Cah. Nutr. Diét.*, 2000; **35**, 157-81.

Melchior J.C. - Dénutrition et malnutritions. In: "Traité de nutrition clinique de l'adulte". Basdevant A., Laville M., Lerebours E., eds. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2001; 381-92.

Déchelotte P. - Prise en charge de la dénutrition chez le patient cancéreux. *Nutr. Clin. Métabol.* 2000; **14**, 241-9.

Beaufrère B., Leverve X. - Physiologie du jeûne. In: Leverve X., Erry P., Cosnes J., Hasselmann M., éditeurs. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Paris: Mariette Guéna; 1998, p. 215-28.

Garrel D., Clavier A., Jobin N., Nedelec B. - Physiologie du stress sévère. In: Leverve X., Erry P., Cosnes J., Hasselmann M., éditeurs. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Paris: Mariette Guéna; 1998, p. 329-46.

Cas clinique

Situation clinique

Simone, 78 ans, veuve depuis 6 mois, néglige complètement son alimentation (désorganisée, se résumant souvent à quelques bols de café au lait avec du pain, et rarement un peu de viande hachée). Elle attrape la grippe et consulte son médecin qui, devant le mauvais état général, pèse la patiente et s'étonne d'une perte de seulement 3 kg par rapport au poids habituel (44 kg pour 1,55 m). Il note des œdèmes des membres inférieurs, attribués à une poussée d'insuffisance cardiaque. Devant l'aggravation respiratoire, Simone est hospitalisée. Bien qu'elle ne touche guère à la nourriture de l'hôpital, son poids enfin mesuré après 5 jours d'hospitalisation, est toujours à 41 kg. Au vu d'un complément de bilan biologique, il est décidé de la mettre en nutrition entérale par sonde, en suivant scrupuleusement les conseils de prescription du manuel. Au troisième jour, l'infirmière appelle l'interne avec inquiétude, car le poids a chuté à 39 kg. Que penser ?

Commentaires

- au départ : dénutrition modérée (IMC 18,3 kg/m²) et carence d'apports protéiques préalable à l'infection (facteur de risque) ;
- aggravation de la dénutrition à l'occasion de l'infection ;
- la perte de poids réelle est minorée par les œdèmes, et représentait sans doute au moins 5 kg de masse corporelle, soit plus de 10 % de son poids habituel (dénutrition sévère) ;
- à la phase initiale de renutrition, la résorption des œdèmes peut donner l'impression d'une aggravation ;
- la mesure du pli cutané tricipital (5 mm) et de la CB (18 cm) permettent de calculer la CMB (18 - 3,14 x 0,5) = 16,4 cm. Il existe donc une dénutrition mixte calorique et protéique (N de la CMB > 20 cm) ;
- certains éléments de bilan biologique auraient dû être mesurés dès l'entrée pour évaluer son état nutritionnel et estimer le pronostic : albuminémie pour confirmer la dénutrition (< 35 g/l, dénutrition sévère < 30 g/l) avec une forte valeur pronostique de surmortalité si < 30, surtout chez le sujet âgé ;
- transthyrétine (préalbumine) (N : 0,25-0,35 g/l) : pour évaluation de la rapidité de la dénutrition, et pour le suivi de l'efficacité de la renutrition ;
- CRP, n'est pas en soi un marqueur nutritionnel, mais est utile pour l'interprétation et le pronostic.

Bilan azoté

En interrogeant Simone, la diététicienne estime ses apports à 40 g de protéines :

- ses besoins (minimum 1,2 g/kg/j = 1,2 x 41 = 49 g chez un sujet hospitalisé pour une affection aiguë) ne sont donc pas couverts ;

- les apports oraux peuvent aussi être exprimés en azote ingéré : 40 x 0,16 ou 40/6,25 = 6,4 g d'azote ;

- pour calculer le bilan azoté, on recueille trois jours de suite la totalité des urines de 24 h ; pour un volume moyen de 1,2 l, on retrouve :

- un azote total (si on peut le doser) de 9,2 g/l ; les pertes azotées réelles sont donc de 9,2 x 1,2 = 11 g azote/24 h (correspond à la perte par oxydation de 11 x 6,25 = 68,8 g de protéines) ;

– si on ne peut doser l'azote total, le dosage de l'urée urinaire permet une estimation (sous-estimation par rapport à l'azote total). Exemple : urée urinaire à 15,2 g/l correspondant $15,2 \times 0,47 = 7,1$ g azote/l (ou 197 mmol/l correspondant à $197 \times 0,036 = 7,1$ g azote/l) et donc une perte quotidienne estimée de $7,1 \times 1,2 = 8,6$ g azote/24 h ;

– le bilan azoté est donc négatif de $6,4 - 11 = -4,6$ g d'azote ($8,6 - 6,4 = -2,2$ g d'azote pour une estimation sur l'urée), ce qui correspond chaque jour à une perte corporelle d'au moins 28,8 g de protéines (environ 150 g de muscle), traduisant un hypercatabolisme protéique intense lié à l'infection.

Troubles nutritionnels du sujet âgé

Points à comprendre

La malnutrition protéino-énergétique (MPE) grave résulte presque toujours de l'association chez le même malade âgé d'une insuffisance d'apports alimentaires souvent ancienne et d'un hypercatabolisme induit par un syndrome inflammatoire. Le praticien doit :

- reconnaître une situation susceptible d'induire une malnutrition chez un sujet âgé ;
- savoir évaluer l'état nutritionnel par des paramètres simples et peu coûteux ;
- mettre en œuvre des mesures thérapeutiques appropriées propres à limiter les conséquences de la malnutrition.

La reconnaissance de la MPE à domicile devrait permettre d'éviter des hospitalisations ou d'en atténuer les conséquences par une réponse thérapeutique précoce et adaptée.

A savoir absolument

► La **prévalence** de la malnutrition à domicile est estimée à 3 ou 4 % : une telle valeur dans la population générale correspond à une maladie fréquente. Pour des raisons pratiques, les enquêtes concernent plus des populations de "vieux adultes" (70 à 75 ans) que des "grands vieillards" (85 ans et plus), ces derniers étant pourtant les plus souvent victimes de malnutrition. La malnutrition est donc globalement sous-estimée. A l'hôpital et en institution gériatrique, la prévalence de la malnutrition protéino-énergétique est voisine de 50 %.

► Le **diagnostic** de malnutrition repose sur la mesure du poids, la notion d'une perte de poids, le calcul de l'index de Quetelet (P/T², en kg/m²), l'anthropométrie, le calcul des ingestats, et le dosage de protéines circulantes (albumine, préalbumine, CRP et orosomucoïde). Les paramètres sont nécessairement associés, aucun n'étant suffisamment spécifique ou sensible pour établir le diagnostic. De plus, l'association des paramètres précise le mécanisme de la malnutrition (*tableau 1*).

Tableau 1
Diagnostic du type de malnutrition à partir de paramètres simples.

| Paramètres quantitatifs | Malnutrition par carence d'apports | Malnutrition augmentation des besoins | Malnutrition des 2 types |
|---------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Poids | ↓ | → | ↓ |
| Poids/Taille ² | ↓ | → | ↓ |
| Circonférences de membre | ↓ | → | ↓ |
| Épaisseur de plis cutanés | ↓ | → | ↓ |
| Albumine plasmatique | → ou ↓ | ↓ | ↓ ↓ |
| CRP plasmatique | → | ↑ ↑ | ↑ ↑ |

- L'augmentation des besoins en protéines est fréquemment accompagnée d'un syndrome inflammatoire.
- Les circonférences de membre (bras, mollet ou cuisse) évaluent la masse musculaire.
- L'épaisseur des plis cutanés évalue la masse grasse (réserve d'énergie).

► L'échelle franco-américaine appelée "Mini Nutritional Assessment" (MNA) (Rubenstein *et al.*) rassemble plusieurs de ces paramètres et permet de dépister aisément les sujet âgés malnutris ou à risque de malnutrition.

► La malnutrition par **insuffisance d'apports alimentaires** résulte de l'isolement social, la dépression, la diminution des ressources, l'ignorance des besoins alimentaires, les erreurs diététiques, l'abus des régimes et la diminution des capacités intellectuelles et/ou physiques (mastication, déglutition, marche, habiletés gestuelles, etc.). De l'association de ces différentes incapacités résulte la perte d'autonomie.

► Les **causes des hypercatabolismes** sont les infections, les cancers et d'une façon plus générale tous les états inflammatoires aigus ou chroniques (rhumatismes, escarres...). Certaines défaillances d'organe (insuffisances cardiaques ou respiratoires) augmentent les dépenses énergétiques. L'hyperthyroïdie (fréquente chez le sujet âgé) augmente le catabolisme musculaire du fait de l'action spécifique hormonale.

► La MPE multiplie par 5 ou 6 la **morbidity** infectieuse. Elle aggrave aussi le pronostic vital : la **mortalité** est 2 à 4 fois plus fréquente chez les sujets âgés malnutris.

► Les carences en **calcium** et en **vitamine D** aggravent l'ostéopénie et se compliquent de fractures ou de tassements vertébraux. Elles nécessitent donc une supplémentation systématique, de préférence alimentaire, souvent médicamenteuse.

Points essentiels à retenir

La malnutrition protéino-énergétique, quel que soit son mécanisme, affaiblit l'organisme du sujet âgé en l'obligeant à puiser dans ses réserves. Chez un sujet déjà fragilisé par une malnutrition chronique due à une carence d'apports, les maladies ajoutent une composante hypercatabolique, ou malnutrition "endogène". C'est l'association et la répétition dans le temps des causes de malnutrition qui fait la gravité de la situation. Les insuffisances d'apport alimentaire sont presque toutes accessibles à la thérapeutique dans le cadre d'une prise en charge globale (physique, psychique et environnementale) du malade. L'augmentation des apports est la première réponse à proposer, afin de constituer des réserves avant que ne surviennent les maladies, de lutter efficacement contre la maladie à sa phase aiguë et de restaurer les réserves au stade de la convalescence. Le suivi de telles situations justifie une évaluation régulière de l'état nutritionnel du sujet âgé.

Pour approfondir

Modifications physiologiques liées à l'âge

Elles touchent toutes les étapes depuis l'ingestion des aliments jusqu'au métabolisme des nutriments, mais ne sont rarement à elles seules cause de malnutrition.

L'appétit

Le sujet âgé est incapable d'adapter son appétit à un stress alimentaire. Après un épisode de sous-alimentation, il augmente insuffisamment ses ingestats pour compenser la perte de poids.

Il a tendance à faire perdurer les changements que la vie impose à son appétit.

Le goût

Le seuil du goût s'élève avec l'âge. Chez un sujet âgé, il faut qu'un aliment soit plus assaisonné pour que soit perçue une saveur. De plus, de nombreux médicaments modifient le goût (souvent en modifiant l'humidité de la bouche).

L'odorat

La perte d'odorat commence vers 40 ans, puis s'accélère après 60 ans, si bien que la perte est majeure (> 70 % dès 75 ans) chez tous les grands vieillards.

Le tube digestif

L'altération de la denture ou un mauvais état gingival sont fréquents, ce d'autant plus que les soins dentaires coûtent chers. Seule une mastication indolore permet une alimentation correcte. La muqueuse gastrique s'atrophie avec l'âge. Il en résulte une diminution de la sécrétion acide, source de retard à l'évacuation gastrique. L'hypochlorhydrie favorise une pullulation microbienne consommatrice de folates.

Les sécrétions enzymatiques digestives diminuent avec l'âge, d'où résulte un retard à l'assimilation des nutriments dans l'intestin grêle. Toute malnutrition aggrave ce phénomène et peut entraîner alors une malabsorption. Le ralentissement du transit intestinal avec l'âge (souvent en relation avec la diminution d'activité physique) est responsable de stase intestinale, de constipation et de pullulation microbienne. Cette constipation est à l'origine de nombreux régimes inappropriés.

Modifications des métabolismes

• Les protéines

La masse musculaire squelettique diminue avec l'âge (40 % de perte à 65 ans), conséquence du vieillissement, de la réduction de l'activité physique et de la fréquente diminution des apports alimentaires en protéines. Dans sa forme extrême, la réduction de la masse musculaire constitue ce qu'il est désormais convenu d'appeler la sarcopénie, fréquente chez le vieillard. Par contre, le rendement du métabolisme protéique (anabolisme comme catabolisme) n'est que légèrement diminué. La carence protéique est aussi un des facteurs nutritionnels de l'ostéoporose, avec la carence calcique et l'hypovitaminose D.

• Les lipides

La cholestérolémie augmente discrètement avec l'âge sans conséquences physiologiques chez les sujets très âgés. Par contre, la présence d'une hypocholestérolémie est un signe biologique de mauvais pronostic, traduisant toujours un état de malnutrition.

• Le calcium

Avec l'âge, l'os perd du calcium dans les deux sexes, mais cette perte est aggravée en période post-ménopausique chez la femme. De plus, l'absorption régulée du calcium diminue chez les sujets âgés. L'absorption calcique n'est donc plus dépendante que de la seule concentration du calcium dans la lumière intestinale. En conséquence, un apport calcique élevé est indispensable pour satisfaire les besoins.

• L'eau

La masse hydrique diminue avec l'âge (perte de 20 % à 60 ans). Ceci est d'autant plus grave que les mécanismes régulateurs de l'eau sont perturbés : le seuil de perception de la soif est plus élevé et le pouvoir de concentration des urines diminue. Il en résulte une moins bonne compensation de la déshydratation qui ne peut être prévenue que par un apport hydrique régulier et systématique.

Les outils du diagnostic de la malnutrition chez le sujet âgé

Signes cliniques d'alerte

L'abondance de médicaments, la dépendance, une denture en mauvais état, une prothèse dentaire non portée ou des troubles de la déglutition, une dépression ou un veuvage récent, la solitude, les troubles de la marche sont autant de facteurs justifiant une enquête alimentaire et une évaluation de l'état nutritionnel à la

recherche d'une malnutrition chronique. Toute pathologie intercurrente (infection, intervention chirurgicale, infarctus, accident vasculaire cérébral...) ajoute les phénomènes de la malnutrition aiguë, d'origine endogène. Une asthénie, le confinement au domicile, un déficit du tonus de posture, l'impossibilité de se lever seul du fauteuil, l'absence d'appétit et la perte de certains goûts peuvent être les premières manifestations de cette malnutrition.

Evaluation des apports alimentaires du malade âgé

Parmi les diverses méthodes d'enquêtes alimentaires à notre disposition, les techniques de l'agenda (ou semainier) et de l'histoire alimentaires sont les mieux appropriées pour l'évaluation des ingestats des sujets âgés. En l'absence de diététicienne, les apports des malades âgés peuvent être grossièrement estimés par une grille d'évaluation semi-quantitative remplie par le personnel aide-soignant. Ces grilles d'évaluation subjective sont suffisamment sensibles pour repérer les malades dont les apports alimentaires sont insuffisants.

Anthropométrie

La mesure du poids est indispensable : elle devrait être régulièrement effectuée au domicile et dans les institutions, pour constituer une valeur de référence. Une perte de poids de 10 % est un signe majeur de gravité. En milieu hospitalier, la pesée des malades âgés doit être systématique et fréquemment répétée. A cet effet, tous les services devraient être équipés de chaises-balance et d'un système de levage couplé à une pesée pour les malades grabataires. Par contre, en tant que marqueur de l'état nutritionnel, le poids ne permet pas d'éviter deux pièges : 1/ il n'est qu'une évaluation globale de la personne ne donnant pas d'information sur la répartition en masse grasse et masse maigre ; 2/ il varie avec la perte ou la surcharge en eau. La mesure de la **taille** est plus discutable en pratique gériatrique. Avec l'âge, les tassements vertébraux, l'amincissement des disques inter-vertébraux et l'accentuation de la cyphose dorsale sont responsables d'une diminution de la taille par rapport à celle atteinte à l'âge adulte. La distance talon-genou (dTG) est bien corrélée à la taille maximale atteinte et moins susceptible de varier au cours de la vie. A partir de la dTG, les formules de Chumlea permettent de calculer la taille :

Taille (homme) = $(2,02 \times \text{dTG cm}) - (0,04 \times \text{âge}) + 64,19$

Taille (femme) = $(1,83 \times \text{dTG cm}) - (0,24 \times \text{âge}) + 84,88$

La dTG est mesurée avec une toise pédiatrique, la cuisse et la jambe d'une part, la jambe et le pied d'autre part formant deux angles droits. La mesure de la taille n'a d'intérêt que pour calculer l'indice de Quetelet (poids/taille², en kg/m²). Chez le sujet âgé, il faut considérer qu'il existe une malnutrition en-dessous de 22 kg/m².

Les **circonférences de membre** sont une estimation de la masse musculaire, constituant essentiel de la masse maigre. La circonférence du bras (CB) est la plus employée. Chez le sujet âgé, des valeurs inférieures à 25 cm chez l'homme et 23 cm chez la femme sont en faveur d'une diminution de la masse musculaire. La circonférence du mollet est mesurée à sa partie la plus large, perpendiculairement à l'axe de la jambe. Les mesures d'**épaisseur de plis cutanés** sont une estimation de la masse grasse. Une épaisseur du pli cutané tricipital inférieure à 6 mm chez l'homme et 10 mm chez la femme est en faveur d'une diminution des réserves de graisse (voir les techniques de mesure dans le chapitre "Évaluation de l'état nutritionnel").

Les mesures anthropométriques apprécient grossièrement les réserves en protéines musculaires et en graisse, c'est-à-dire l'état nutritionnel chronique du sujet. Elles sont assez spécifiques mais peu sensibles et ne permettent pas une surveillance rapprochée de l'état nutritionnel d'un individu. Le manque de reproductibilité des mesures est en effet la principale critique faite aux mesures anthropométriques. Une autre critique vient des modifications de la répartition du tissu adipeux : avec le vieillissement, la graisse sous-cutanée, diminuant aux profits de la graisse profonde, ne serait plus aussi représentative de la masse adipeuse totale.

Pour les tranches "jeunes" de la population âgée (< 80 ans), les investigateurs ayant besoin de "normes" devraient effectuer

des mesures anthropométriques dans la population âgée saine de leur région. Pour les âges les plus élevés, il ne semble pas que cela soit nécessaire.

Le diagnostic clinique de la malnutrition doit toujours être complété par des marqueurs biologiques, permettant d'apprécier la composante inflammatoire d'une maladie, dont on sait qu'elle retentit gravement sur l'état nutritionnel du malade, et de surveiller l'évolution au cours de la renutrition.

Les protéines dites "nutritionnelles"

Les deux protéines couramment dosées sont l'albumine et la préalbumine. Elles ne sont pas spécifiques de l'état nutritionnel, mais rendent de grands services en pratique quotidienne. Elles sont synthétisées par le foie, synthèse affectée par la production de protéines de la réaction inflammatoire sous l'influence des cytokines en réponse au stress. Le taux sérique des protéines dépend de l'hémococoncentration, et des rythmes circadiens.

L'**albumine** de demi-vie biologique longue (21 jours) est un marqueur sensible, mais non spécifique. Les valeurs normales vont de 42 à 45 g/l. On considère habituellement que le vieillissement physiologique ne modifie pas les valeurs de référence. Une valeur < 36 g/l indique une dénutrition modérée et une valeur < 30 g/l une dénutrition sévère.

La **préalbumine** a une demi-vie brève de 2 jours. Son métabolisme est affecté par la synthèse des protéines de l'inflammation, et son taux diminue inversement à l'augmentation de la C.Reactive Protéine. Les variations liées à l'âge sont faibles permettant d'utiliser les seuils de l'adulte. Une valeur < 200 mg/l indique une dénutrition modérée, une valeur < 150 mg/l une dénutrition sévère.

Les protéines dites "inflammatoires"

Leur détermination permet d'interpréter une baisse de l'albumine ou de la préalbumine. La **C.Reactive Protéine** est une protéine synthétisée par le foie en réponse rapide à la sécrétion par les lymphocytes et les macrophages de l'interleukine 6. Sa demi-vie est brève, de l'ordre de 12 heures. Le taux de la CRP est normal en dessous de 6 mg/l, et ne traduit une inflammation sévère qu'au-dessus de 50 mg/l.

L'**alpha-1 glycoprotéine acide ou orosomucoïde** a une demi-vie intermédiaire de 5 jours. Combiné au dosage de la CRP, son dosage permet de dater l'inflammation et de confirmer la guérison dont la tendance avait pu être annoncée par la normalisation de la CRP. Les valeurs de référence sont comprises entre 0,5 et 1,2 g/l.

Le **bilan d'azote** et le dosage de la **3'méthylhistidinurie** nécessitent un recueil parfait des urines et la connaissance précise des ingestats protéiques. Pour ces raisons, ils ne sont qu'exceptionnellement utilisés en gériatrie, en dehors de travaux de recherche clinique.

A des fins épidémiologiques, l'évaluation de l'état nutritionnel fait appel à des paramètres simples :

- l'**évaluation directe des apports alimentaires** par des enquêtes alimentaires : elles réclament beaucoup de temps et de moyens financiers et humains ;

- l'évaluation du retentissement d'un déficit d'apport alimentaire sur l'état nutritionnel par la mesure de paramètres anthropométriques ou biologiques. Les premiers (poids, perte de poids, circonférence de membres et épaisseur de plis cutanés) sont spécifiques mais peu sensibles. Les seconds (albumine et préalbumine) sont sensibles, mais non spécifiques de l'état nutritionnel ; on ne peut interpréter les concentrations plasmatiques de ces marqueurs qu'en présence de marqueur(s) de l'état inflammatoire (tableau 1).

Épidémiologie de la malnutrition chez les sujets âgés

Sujets âgés vivant à domicile

La prévalence de la malnutrition est habituellement plus élevée quand on prend en compte les apports alimentaires ou les paramètres anthropométriques plutôt que les dosages biolo-

giques (Constans *et al.*). Ainsi, les mesures anthropométriques montrent que 3 à 10 % de la population âgée présente des signes de malnutrition, évaluée par un indice de Quetelet inférieur à 20 (Poids/Taille², en kg/m²). Cependant, on pense maintenant que la limite inférieure de l'indice de Quetelet devrait être relevée à 22 pour la population âgée, voire 24 pour certains. On estime habituellement que 15 % des hommes et 30 % des femmes ont des apports en énergie inférieurs à 1 500 kcal/j, ce qui ne permet pas une couverture correcte des besoins en micronutriments (Cynober *et al.*). Les erreurs les plus flagrantes concernent :

- les **lipides** : apport excessif d'acides gras saturés chez 20 % des femmes et 40 % des hommes et déficit d'apports en acides gras polyinsaturés (profil semblable à celui d'une population adulte jeune) ;
- les **protéines** : déficit d'apports chez 8 à 15 % des personnes âgées ;
- les **glucides** : ration insuffisante chez 1 sujet sur 2 (d'autant que les apports conseillés en glucides ont récemment été relevés).
- le **calcium** : même en tenant compte des fluctuations régionales, on peut estimer qu'environ 80 à 85 % des sujets âgés vivant à domicile sont carencés en calcium, d'autant que là aussi les apports conseillés ont récemment été relevés.
- Le déficit d'apport en **zinc** est fréquent.
- Une carence martiale doit d'abord faire rechercher un saignement chronique avant d'évoquer un déficit d'apport en fer.
- Les apports en **vitamines du groupe B** (B1, B6 et B12) sont souvent insuffisants. Le risque est inversement lié à l'apport énergétique total, et dépend de la nature des macronutriments consommés. Il peut être dépisté par le dosage de l'homocystéine.

Si on prend en compte les dosages biologiques, des valeurs basses d'albumine plasmatique (< 35 g/l) sont observées chez 2 à 3 % des personnes âgées. Les dosages sériques de vitamines sont un reflet imparfait des réserves et des capacités de mobilisation par l'organisme de ces réserves. On rapporte un état de subcarence pour la vitamine C et celles du groupe B dans 1 cas sur 3. En revanche, les subcarences en folates et vitamine A paraissent exceptionnelles à domicile. Les carences en oligo-éléments sont rares.

Sujets âgés hospitalisés ou vivant en institution

L'alimentation hospitalière apporte environ 1 900 à 2 000 kcal/jour, mais les enquêtes alimentaires réalisées dans les établissements hospitaliers montrent des apports en **énergie** inférieurs à 1 500 kcal/jour chez 1/3 des hommes et 40 à 75 % des femmes. Le déficit d'apport en **protéines** atteint 50 % des hommes et 80 % des femmes dans certaines études. Ce fait est d'autant plus dramatique que la plupart des malades âgés hospitalisés ont des besoins en énergie et protéines augmentés, du fait de leur pathologie.

Dans les institutions gériatriques, la situation est comparable et l'hétérogénéité des apports aussi grande. Au grand âge et aux maladies, s'ajoutent des facteurs liés à la perte d'autonomie du pensionnaire d'une part et au mode de fonctionnement de l'institution d'autre part.

En ce qui concerne les apports en **micronutriments**, des déficits en zinc, calcium, vitamines B6 et E sont constamment retrouvés. Chez les sujets âgés vivant en institution (mais aussi confinés à domicile), donc privés d'exposition solaire, la carence en vitamine D est inévitable. La carence en **vitamine C** est une pathologie à redécouvrir ; elle est liée aux modes de conservation et de cuisson des aliments et à la faible consommation de produits frais. Les déficits en vitamine B12 et acide folique sont fréquents, mais les liens entre ces déficits et une détérioration des fonctions cognitives ne sont pas démontrés.

L'anthropométrie, ou la biologie, ou l'association des deux, donne une prévalence de la malnutrition protéino-énergétique voisine de 50 %. La variation de prévalence d'une étude à l'autre dépend surtout des paramètres utilisés et des valeurs-seuils choisies pour définir la malnutrition. La prévalence de la MPE est comparable de sujets malnutris est voisine en institution. Dans ces conditions, il n'est pas étonnant que les taux cir-

culants de vitamines et d'oligo-éléments soient bas chez un grand nombre de ces sujets. Les micronutriments les plus souvent déficitaires sont le zinc, le sélénium et à un moindre degré le fer, et les vitamines B6, C, D, E et l'acide folique. Les réserves calciques évaluées par la mesure de la densité osseuse de l'extrémité supérieure du fémur sont constamment abaissées.

En bref, la prévalence de la malnutrition à domicile est évaluée à 2 à 4 % et la prévalence de la malnutrition à l'hôpital ou en institution à 50 % environ. L'âge plus élevé des sujets en institution n'explique qu'une petite partie de la différence ; les pathologies et la dépendance font le lit de la malnutrition d'une part, et les maladies dégradent l'état nutritionnel d'autre part.

Dépistage de la malnutrition chez les sujets âgés vivant à domicile

Les paramètres de dépistage résultent d'analyses prédictives faites au cours d'études longitudinales.

L'isolement social, les polymédications, le nombre de maladies et les incapacités physique ou cognitive peuvent être considérés comme des facteurs de risque ayant un lien statistique avec la MPE. Une approche grossière de l'alimentation peut tenir compte de la fréquence des repas et des apports en produits carnés, laitiers et produits frais. Parmi les marqueurs anthropométriques, la perte récente de poids est l'élément le plus intéressant, ainsi que l'indice de masse corporelle de Quetelet (Poids/Taille², valeur-seuil = 22 kg/m² chez le sujet âgé). La diminution de la circonférence du bras en-dessous du 10^e percentile des valeurs de référence (voisin de 24 cm chez les femmes et 25 cm chez les hommes) traduit une perte de masse musculaire. La diminution de l'épaisseur du pli cutané tricipital traduit une perte de masse grasse, mais nécessite l'emploi d'un compas de Harpenden.

La baisse de l'albumine et de la préalbumine plasmatiques témoignent d'une MPE déjà avérée ou d'une pathologie en cours d'évolution, en particulier s'il existe un syndrome inflammatoire concomitant.

Certains de ces marqueurs sont regroupés dans une grille d'évaluation de l'état nutritionnel à l'usage des médecins généralistes : le MNA (Rubenstein *et al.*).

Causes de la malnutrition chez les sujets âgés

Les insuffisances d'apport

De nombreux facteurs entraînent un désintérêt du sujet âgé pour l'alimentation.

Causes sociales

- L'isolement social, fréquent chez les sujets âgés, surtout en ville. Cet isolement s'aggrave avec l'avance en âge et la disparition des conjoints ou des amis et l'aggravation des troubles de la marche. La réinsertion d'une personne âgée dans un cercle d'activité sociale fait partie des moyens de prévention de la malnutrition.

- La diminution des ressources concerne essentiellement les sujets exclus des systèmes sociaux et les veuves. L'exclusion relève aussi d'une ignorance des aides. D'autre part, malgré des ressources pécuniaires suffisantes, de nombreux sujets âgés se privent de certains moyens au profit de leurs descendants.

Diminution des capacités

- Diminution de la capacité masticatoire, qu'elle soit en relation avec la denture, la mâchoire ou un appareillage mal adapté.

- Troubles de la déglutition, principalement du fait des accidents vasculaires cérébraux.

- Difficultés à la marche, responsables d'une diminution des possibilités d'approvisionnement.

- Au membre supérieur, déficits moteurs ou tremblements, également causes de difficulté d'approvisionnement, de préparation culinaire et d'alimentation.

- En institution, perte d'autonomie rendant le sujet âgé totalement dépendant de la qualité et de la quantité de personnel soignant.

- Détériorations intellectuelles, parfois à l'origine d'une alimentation insuffisante ou aberrante, à cause de la désorientation dans le temps, l'altération des goûts et la perte des praxies nécessaires à la confection des repas. Les besoins énergétiques sont parfois augmentés par la déambulation, mais non compensés. L'épuisement de l'entourage est parfois responsable d'une diminution des apports alimentaires par négligence. La réhabilitation du rôle social du repas (aide à la préparation de celui-ci, dressage de la table ou allongement du temps des repas) augmente la prise alimentaire des patients déments en favorisant l'expression de gestes acquis anciennement.

L'ignorance des besoins de la personne âgée par la personne âgée elle-même ou par son entourage, qu'il s'agisse de sa famille ou du personnel soignant d'une institution. C'est aussi l'ignorance des aides possibles à domicile pour pallier les conséquences de l'isolement.

Maladies du tube digestif

Toutes les malabsorptions, comme chez l'adulte, peuvent être causes de malnutrition. Les mycoses buccales et œsophagiennes, plus fréquentes chez le sujet âgé du fait de la diminution du drainage salivaire, occasionnent des brûlures lors de l'ingestion des aliments.

Erreurs diététiques et thérapeutiques

Les régimes diététiques au long cours sont anorexigènes. Leur effet est d'autant plus marqué que les sujets âgés sont très respectueux des prescriptions médicales. Un régime, s'il est nécessaire, doit toujours être limité dans le temps. Quand un régime n'est pas prescrit, le sujet peut lui-même se l'imposer. En effet, la diminution des sécrétions enzymatiques digestives et le ralentissement du transit intestinal survenant avec l'âge incitent à l'adoption de régimes alimentaires aberrants (*"Je ne mange jamais de légumes, car cela me constipe..."*). Ils sont ainsi responsables d'une alimentation déséquilibrée. L'hospitalisation en soi est une cause de malnutrition : indépendamment de la maladie justifiant l'admission, l'hôpital propose trop rarement une alimentation appétissante. La consommation abondante de médicaments en début de repas est source d'anorexie. Beaucoup de médicaments modifient soit le goût, soit l'humidité de la bouche.

L'abus d'alcool existe aussi chez la personne âgée.

La dépression est fréquente en gériatrie, particulièrement lors de l'entrée en institution. Les causes des dépressions sont très nombreuses : sensation d'inutilité, difficulté à accepter la diminution des capacités (physiques ou intellectuelles), isolement, veuvage... La prise alimentaire ne peut se normaliser que si la dépression est traitée.

Les hypercatabolismes

Un hypercatabolisme est déclenché lors de toute maladie qu'il s'agisse d'une infection (hyperfonctionnement des lymphocytes), d'une destruction tissulaire comme un infarctus ou un accident vasculaire cérébral (hyperfonctionnement des phagocytes) ou d'une réparation tissulaire lors de fractures ou d'escarres (hyperfonctionnement des fibroblastes) (Raynaud-Simon *et al.*). L'intensité et la durée de ce syndrome d'hypercatabolisme dépend de la rapidité de guérison de l'infection, de l'étendue des lésions tissulaires et de la vitesse de cicatrisation. Quels que soient les mécanismes d'activation, il y a stimulation des monocytes-macrophages, avec augmentation des cytokines monocytaires dans le sang circulant (interleukine 1, interleukine 6, Tumor Necrosis Factor). Ces cytokines stimulent des cellules effectrices (lymphocytes et/ou phagocytes et/ou fibroblastes) et sont responsables d'orientations métaboliques pour fournir à ces cellules les nutriments dont elles ont besoin : acides aminés provenant des muscles, acides gras, glucose et calcium. En l'absence d'augmentation des apports alimentaires, ces nutriments sont prélevés sur les réserves de l'organisme. Cette réorganisation concerne aussi le métabolisme hépatique : il y a réduction de synthèse des protéines de transport (albumine, préalbumine, RBP) pour permettre la synthèse des protéines de phase aiguë (CRP, orosomucoïde, macroglobuline...) nécessaire aux processus de défense et de cicatrisation.

Conséquences de la malnutrition chez le sujet âgé

La malnutrition a de multiples conséquences aggravant les pronostics vital et fonctionnel du sujet âgé. Elles favorisent l'apparition de nouvelles pathologies (infection...), elles aggravent les pathologies existantes (troubles digestifs, troubles psychiques...) et elles fragilisent le sujet âgé (déficit immunitaire, troubles hormonaux).

Conséquences globales

La MPE entraîne toujours une altération de l'état général avec **asthénie, anorexie, amaigrissement**. L'amaigrissement est dû à la perte de masse musculaire traduisant l'utilisation des réserves protéiques de l'organisme. L'anorexie et l'asthénie sont toujours retrouvées dans les malnutritions par hypercatabolisme ainsi que dans les malnutritions d'apports prolongés. La faiblesse musculaire est à l'origine de nombreuses **chutes**. Chez les sujets maigres en particulier, la chute est fréquemment responsable de fracture (col du fémur en particulier). Les **troubles psychiques** sont fréquents. Ils peuvent se traduire par une simple apathie réduisant les apports alimentaires ou par une véritable dépression. Enfin tout état de MPE entraîne une **diminution des réserves** de l'organisme. Cette diminution est plus rapide lors des dénitritions endogènes par hypercatabolisme que lors des dénitritions d'apports. La diminution des réserves réduit les capacités de défense du sujet lors d'un nouvel épisode de dénutrition, quel qu'en soit la cause.

Atteintes spécifiques d'une fonction lors de la malnutrition protéino-énergétique

Déficit immunitaire

La MPE est la première cause de déficit immunitaire acquis. Le déficit immunitaire des sujets âgés malnutris est profond, touche aussi bien l'immunité spécifique que l'immunité non spécifique (Lesourd). Le déficit se traduit :

- par une lymphopénie dans le sang périphérique ($< 1\ 500$ lymphocytes/mm³),
- par une diminution de l'immunité à médiation cellulaire (apparition de lymphocytes T immatures CD2+ CD3-, diminution des capacités prolifératives des lymphocytes, diminution de synthèse de cytokines, diminution de la cytotoxicité à médiation cellulaire et diminution des tests d'hypersensibilité retardés).
- par une diminution de l'immunité humorale : non-réponse anticorps lors d'une vaccination anti-tétanique ou anti-grippale.
- par une diminution des fonctions des cellules phagocytaires : diminution de la phagocytose par les polynucléaires, diminution de la bactéricidie par les polynucléaires et les macrophages, diminution de production de cytokines par les monocytes macrophages.

Ce déficit immunitaire est d'autant plus profond que la MPE est plus intense. Il est d'autant plus grave qu'il atteint des sujets qui ont déjà une déficience du système immunitaire liée à l'âge. La survenue d'une infection est alors plus probable, aggravant la dénutrition (anorexie TNF-dépendante, et hypercatabolisme cytokine-dépendant). Lorsque l'infection survient, elle aggrave la dénutrition et le déficit immunitaire. De plus, cette nouvelle infection est fréquemment apyrétique (pas de synthèse d'interleukine 1 par les monocytes), ce qui rend son diagnostic difficile et tardif.

Anomalies du transit intestinal

La malnutrition réduit les capacités contractiles des fibres musculaires lisses. Ceci est d'autant plus grave qu'il existe déjà une diminution du péristaltisme lié à l'âge, le plus souvent aggravé par la réduction de l'activité physique. Un sujet âgé malnutri a donc un risque élevé de stase digestive, favorisant la constitution d'un fécalome, la pullulation microbienne intestinale et la consommation de nutriments par ces bactéries. La muqueuse peut alors être fragilisée et être responsable dans un second temps d'une diarrhée. Non seulement ces troubles digestifs participent à l'entretien du cercle vicieux de la malnutrition, mais ils favorisent les désordres hydro-électrolytiques et la déshydratation.

Conséquences hormonales

Ces conséquences surviennent quel que soit le type de malnutrition.

- Malnutrition chronique par carence d'apports : on observe un hypoinsulinisme, une hyperglycémie et une diminution de la T3 libre sans modification de la TSH. Il ne s'agit ni d'un vrai diabète ni d'une hypothyroïdie (TSH normale).
- Malnutrition endogène avec hypercatabolisme : les cytokines monocytaires (IL1, IL6, TNF) sont responsables d'une action métabolique soit directement au niveau tissulaire, soit indirectement en stimulant les systèmes hormonaux de régulation des principaux métabolismes. Dans un premier temps, l'interleukine 1 augmente les sécrétions de la TSH, du cortisol, du glucagon et réduit celle de l'insuline. Il en résulte un hypercatabolisme et une hyperglycémie, témoins de la mobilisation des réserves de l'organisme. Si ce syndrome se prolonge, la malnutrition qui en résulte entraîne une diminution de toutes les synthèses protéiques.

Conséquences des carences en micronutriments associées à la MPE

Les carences en micronutriments (vitamines et oligo-éléments), souvent associées à la MPE et aggravées par celles-ci (par consommation bactérienne intra-intestinale) ont des conséquences propres (Raynaud-Simon *et al.*).

La carence en calcium associée à une carence en vitamine D aggravent l'ostéopénie et se compliquent de fractures ou de tassements vertébraux.

Prévention et hygiène de vie

- L'alimentation ne se limite pas à l'ingestion d'énergie et de nutriments. Elle est conditionnée par l'appartenance à une société et définit l'identité culturelle du mangeur. A un âge avancé de la vie, l'alimentation doit encore être un plaisir, un moyen d'exprimer ses croyances philosophiques ou religieuses et d'entretenir des relations d'amitié. Les liens avec la société s'expriment aussi dans la négation : repli, enfermement et refus alimentaire lorsqu'il y a un refus du lieu de vie. Ce peut être le cas en institution gériatrique. L'analyse de l'alimentation d'une personne âgée doit donc explorer aussi les éléments suivants : les revenus, la possibilité de faire les courses et de choisir les aliments, les connaissances diététiques, les moyens de conservation des aliments, la préparation des repas, la convivialité et la notion de plaisir.
- L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique actuel dans la population âgée des pays industrialisés. Des facteurs nutritionnels sont largement impliqués dans la genèse de la maladie : les protéines, le calcium, la vitamine D et probablement d'autres qui sont soupçonnées, comme la vitamine K. Outre le traitement hormonal substitutif, il est désormais démontré l'effet bénéfique des suppléments de calcium (1 à 1,2 g/j) et de la vitamine D3 (800 UI/jour) en prévention des fractures ostéoporotiques chez les femmes âgées vivant en institution ou confinées à domicile. Les suppléments protéiques ont également un effet bénéfique sur le pronostic vital et fonctionnel des femmes âgées au décours d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur.
- Le meilleur moyen de lutter contre la sarcopénie est de garder une activité physique régulière, adaptée aux possibilités du sujet âgé. Il n'y a pas d'âge limite au-delà duquel l'activité serait contre-indiquée. Il n'y a pas non plus de seuil en-dessous duquel une activité serait inutile. La marche, le jardinage, la bicyclette, les courses et la préparation des repas sont ainsi des éléments du maintien de l'autonomie.
- L'hygiène de vie comprend aussi l'hygiène corporelle et l'hygiène dentaire. La chasse aux excès (alcool, tabac...) doit tenir compte à cet âge avancé des effets toxiques déjà observés, de la diminution de la qualité de vie qu'elle implique, et doit être pondérée par la notion de plaisir personnel.

Support nutritionnel

En situation d'agression métabolique, le malade âgé doit recevoir une alimentation enrichie en énergie, protéines et micronutriments, afin de "nourrir" ses mécanismes de défense.

Le malade mange par voie orale

Il convient alors d'augmenter la "densité alimentaire", c'est-à-dire des aliments riches en énergie et en nutriments variés (glucides, protéines et lipides), sous un petit volume, de façon à ne pas favoriser un état de satiété précoce, déjà facilement obtenu chez le sujet âgé. Il faut limiter les périodes de jeûnes (examens), privilégier les aliments favorisés, veiller à leur présentation et leur qualité gustative, proposer des repas moins abondants, mais plus nombreux (collations, dont une au coucher, en particulier si le malade est hospitalisé) voire ajouter des compléments alimentaires. Il faut penser à réduire le nombre de médicaments et les faire absorber plutôt à la fin du repas, éliminer autant que possible ceux qui ont un effet anorexigène, émettant ou asséchant la muqueuse buccale. Si l'alimentation est variée et atteint 2 000 kcal/jour, il n'est habituellement pas nécessaire d'ajouter des vitamines, minéraux ou oligo-éléments. Toutefois, les carences en calcium et vitamine D sont inévitables chez les malades non supplémentés vivant en institution ou confinés à domicile. Une carence en vitamine C est de plus en plus souvent découverte dans les institutions ; il faut y penser et supplémenter des malades porteurs de plaies qui ne cicatrisent pas.

Le malade ne mange pas par voie orale, ou insuffisamment au regard de ses besoins

Le recours à une technique d'alimentation artificielle se justifie chaque fois qu'on peut légitimement en attendre un bénéfice, en terme d'espérance de vie et de qualité de vie (Bruhat *et al.*). Il s'agit de préférence d'une alimentation entérale, l'alimentation parentérale étant responsable de nombreuses complications chez le patient âgé. L'alimentation entérale a pour objectif la récupération d'un poids normal. Elle est mise en place pour une durée limitée à quelques semaines (*voir la technique dans le chapitre "Nutrition Entérale"*). Une alimentation qui durerait plus longtemps doit être discutée, en particulier chez les malades polyopathologique et fragiles ou porteurs d'une démence, les études de suivi n'ayant pas montré de bénéfice de l'alimentation entérale dans ces situations, voire même un effet délétère dans les démences. Une alimentation par gastrostomie ne met pas le malade à l'abri de la principale complication : la pneumopathie d'inhalation.

Discussion éthique et nutrition artificielle chez le malade âgé

Si le devoir du médecin est de traiter la maladie, il n'a pas l'ambition, ni la possibilité, d'empêcher la fin de la vie. La situation est donc ambiguë... La dimension éthique d'une décision médicale, y compris celle qui consiste à nourrir artificiellement un malade, se réfère aux fondements de la philosophie. Les repères relèvent d'un côté d'une morale du "Bien" (traiter son malade avec tous les moyens à sa disposition...), et de l'autre d'une morale du respect de "l'Autonomie" (chacun a le droit de décider de ce qui est le mieux pour lui-même...). L'équipe médicale (médecins, infirmières, aides-soignantes, diététicienne) constitue le noyau au sein duquel doit se prendre la décision. Les souhaits du malade, le pronostic, les difficultés techniques du traitement proposé, ce qu'on peut légitimement en attendre, le confort du malade et sa qualité de vie sont les éléments déterminants. Ils s'appuient sur 4 principes éthiques fondamentaux : l'achèvement de la vie, le respect de l'autonomie, la proportionnalité et le soulagement des symptômes. L'avis de la famille peut être recueilli sans pour autant que la famille ne prenne part à la décision, pour éviter des conflits ou des situations de culpabilisation. L'attitude adoptée est proposée et expliquée à la famille du malade.

Pour en savoir plus

Cy노ber L., Alix E., Arnaud-Battandier F., et al. - Apports nutritionnels conseillés chez la personne âgée. *Nutr. Clin. Métab.*, 2000; 14 Suppl 1, 3-60.

Rubenstein L.Z., Harker J., Guigoz Y., Vellas B. - Comprehensive geriatric assessment (CGA) and the MNA: an overview of CGA, nutritional assessment, and development of a shortened version of the MNA. In: "Mini nutritional Assessment (MNA): Research and practice in the elderly". Vellas B., Garry P.J. and Guigoz Y., eds. Nestlé Nutrition Workshop Series. Clinical & performance programme, vol. 1, Nestec Ltd Vevey/S. Karger AG, Bâle, 1999; 101-16.

Constans T., Alix E., Dardaine V. - Dénutrition du sujet âgé. Malnutrition protéino-énergétique : méthodes diagnostiques et épidémiologie. *Presse. Méd.*, 2000; 29, 2171-6.

Raynaud-Simon A., Lesourd B. - Dénutrition du sujet âgé ; Conséquences cliniques. *Presse. Méd.*, 2000; 29, 2183-90.

Brubat A., Bos C., Sibony-Prat J., et al. - Dénutrition du sujet âgé ; L'assistance nutritionnelle chez les malades âgés dénutris. *Presse. Méd.*, 2000; 29, 2183-90.

Lesourd B.M. - Immunité et Nutrition chez les sujets âgés. *Age & Nutrition*, 1995; 6, 39-43.

Amaigrissement

Conduite à tenir

Points à comprendre

Témoin d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques, l'amaigrissement peut être la conséquence d'une affection évolutive avec altération de l'état général en anorexie ou de troubles du comportement alimentaire. La maigreur peut être la résultante de ces processus ou correspondre à un état constitutionnel stable. L'un des premiers objectifs pour le clinicien est de reconnaître les différentes situations grâce à l'anamnèse, l'examen clinique et les examens complémentaires, puis les rattacher à une étiologie.

L'amaigrissement est un motif fréquent de consultation, car la perte de poids, élément sémiologique à la portée de tous, est un critère de mauvaise santé. Quelques idées fortes guident la prise en charge médicale :

- s'assurer de la réalité de la perte de poids en cas de maigreur,
- distinguer la maigreur constitutionnelle de l'amaigrissement,
- selon le poids de départ, l'amaigrissement ne s'accompagne pas toujours de maigreur.

Un poids stable et normal est l'un des meilleurs marqueurs d'un état de santé normal chez l'adulte. Il est cependant préférable de considérer la corpulence exprimée par le rapport P/T2 (BMI ou IMC) qui reflète bien l'évolution de la masse grasse. Le poids augmente (physiologiquement) de l'âge de 20 ans à l'âge de 50 ans, puis se stabilise pour diminuer spontanément après 75 ans chez l'homme et la femme. En revanche, la masse grasse augmente tout au long de l'âge adulte. Il n'est pas exceptionnel qu'une diminution importante du poids survienne chez les personnes âgées sans qu'il n'y ait d'affection pathologique sous-jacente pour atteindre un nouveau palier stable et durable.

A savoir absolument

Un bilan clinique approfondi

Établir l'importance de l'amaigrissement, rechercher sa signification et le rattacher à une affection pathologique.

L'interrogatoire

reconstitue l'histoire pondérale afin d'établir l'importance et la cinétique de la perte de poids. Il permet de connaître les antécédents – la maigreur est parfois familiale ou séquelle d'une affection antérieure –, les conditions de vie et le contexte psychologique. Il recherche en outre des signes associés pour faciliter le diagnostic étiologique, car nombre d'amaigrissements apparaissent faussement isolés.

L'enquête alimentaire

cherche à établir une relation entre la perte de poids et la réduction des apports énergétiques. En situant le niveau et la nature des ingesta, elle contribue à préciser la notion d'appétit et d'anorexie. La persistance de l'appétit, voire l'existence d'une hyperphagie, oriente vers une maigreur constitutionnelle ou une hyperthyroïdie. L'anorexie élective à la viande évoque un processus néoplasique, alors qu'une pseudo-anorexie avec refus actif de se nourrir est en faveur d'une anorexie mentale.

L'examen

établit le diagnostic de maigreur et évite les travers des appréciations subjectives. Poids, indice de masse corporelle, mesure du pli cutané brachial et estimation du périmètre musculaire brachial sont 4 paramètres parmi les plus intéressants en routine. Ils peuvent être complétés par des données d'impédancemétrie. Dans tous les cas, les résultats doivent être interprétés en fonction de la chronologie d'installation. Une importance particulière est prêtée à la fonte musculaire, à la présence de troubles digestifs et aux signes de carences vitaminiques.

Les paramètres biologiques

du bilan nutritionnel sont difficiles à interpréter en fonction des pathologies associées : l'albuminémie et la préalbuminémie peuvent être intéressants. Le bilan biologique a surtout pour but d'aider au diagnostic d'un amaigrissement d'étiologie non évidente.

Au terme de cet examen, il est possible de distinguer l'amaigrissement et la maigreur pathologique de la maigreur constitutionnelle (*figure 1*), d'évoquer un diagnostic ou au moins de se convaincre de la pertinence d'un bilan

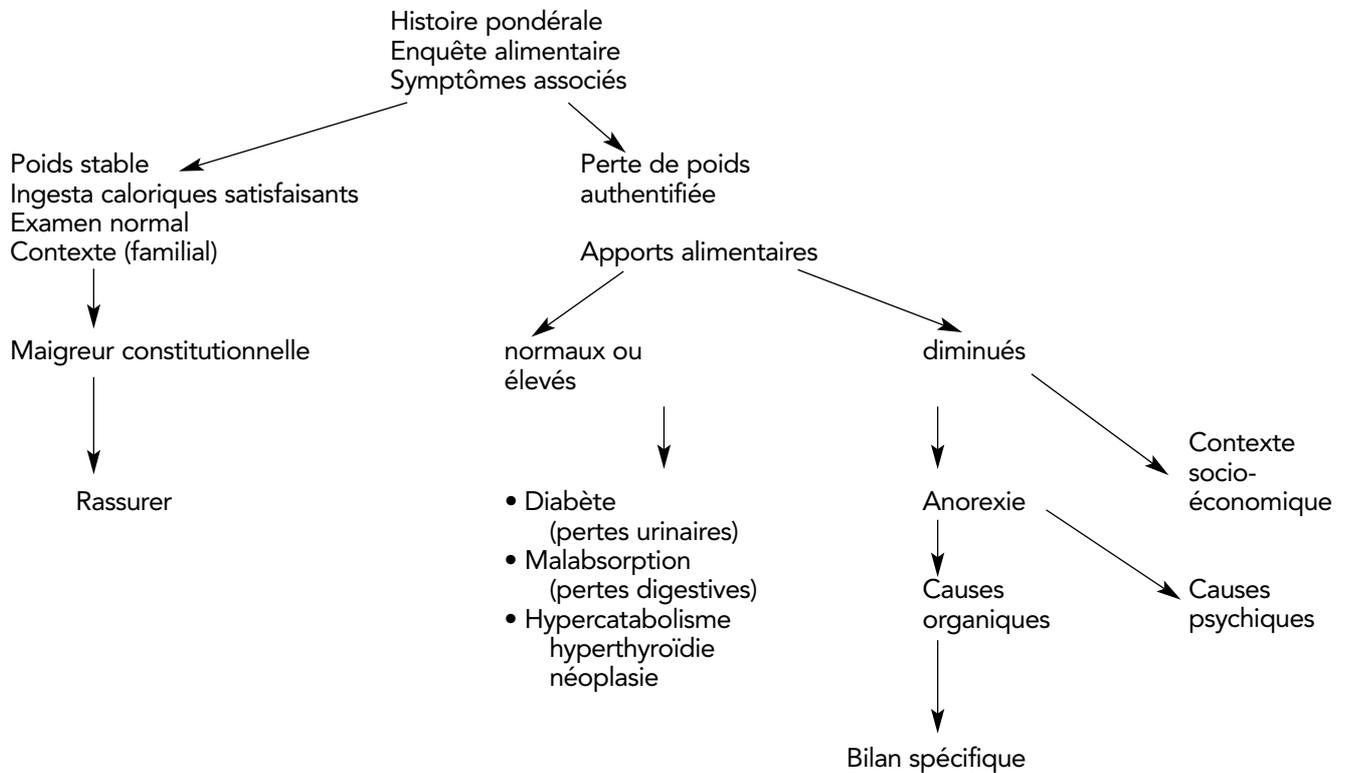


Figure 1
Démarche diagnostique devant une "maigreur"

Tableau I

Examens complémentaires utiles en cas d'amaigrissement de cause non évidente

- NFS, VS
Na, K, Ca, créatinine
Glycémie
Transaminases, GGT
TSH
- Radiographie du thorax F + P
- Echographie abdominale
- Œsogastroskopie
- Dépistage d'une malabsorption : albuminémie, vitamine B12, graisses fécales, temps de prothrombine, test au D-Xylose.

étiologique approfondi (*tableau I*) et d'apprécier la gravité : rapidité et importance de la perte de poids, degré de fonte musculaire, altération de l'état général, infections répétées, pathologie évolutive associée.

Principales causes d'amaigrissement

Les troubles du comportement alimentaire

L'anorexie mentale

Le diagnostic est suspecté chez une jeune fille affirmant souvent manger normalement ou même exagérément qui consulte sous la pression de son entourage. L'absence de fatigue, le maintien d'une activité significative, le déni de l'amaigrissement et de la maigreur, l'aménorrhée, la possibilité de vomissements, sont les principaux éléments

du diagnostic. Des critères diagnostiques plus précis sont mentionnés dans le DSM III et sont dominés par la perturbation de l'image corporelle et divers troubles psychopathologiques. Ils justifient de confier cette affection au psychiatre, mais ne dispensent pas d'un suivi nutritionnel quelles que soient les approches thérapeutiques proposées.

Outre la maigreur (IMC inférieur à 18,5) et l'anorexie, on recherche la notion d'une frilosité, la présence de troubles des phanères, d'un lanugo, d'une parotidomégalie et des signes de déplétion du tissu adipeux. L'amyotrophie est relativement harmonieuse. Il n'y a pas de signe de déshydratation en dehors de vomissements provoqués ou d'abus de laxatifs. Des œdèmes peuvent survenir lors de la réalimentation. Bradycardie, hypotension, hypothermie relative, constipation complètent le tableau. L'ostéoporose-malacie avec fractures infracliniques ou de fatigue est une complication trop méconnue des formes chroniques sévères.

L'exploration biologique est limitée dans les cas typiques. Leucopénie et thrombopénie, anémie assez rare, hypokaliémie, augmentation de l'urée sanguine, hypercholestérolémie (1/3 des cas), hyperamylasémie et, plus rarement, augmentation des transaminases et de la bilirubine non conjuguée sont rapportés et peuvent conduire à des errances diagnostiques.

L'exploration hormonale est à limiter aux cas incertains ou atypiques. Les anomalies habituelles sont les suivantes : hypercholestérolémie basale, syndrome de basse T3, hypogonadisme hypogonadotrope, diminution de la somatomédine (IGF-1) avec élévation de l'hormone de croissance.

Autres formes d'anorexie mentale

- L'anorexie-boulimie ou boulimie-anorexie où les périodes de restriction alimentaire alternent avec des périodes de boulimie avec vomissements provoqués. Cette situation, très culpabilisante, est souvent niée et s'intègre dans le cadre plus vaste des troubles obsessionnels compulsifs avec pulsions diverses.
- L'hyperactivité physique est utilisée par certains anorexiques comme un moyen de mieux contrôler le poids et constitue un trouble compulsif parmi d'autres.
- L'anorexie psychogène correspond à des troubles psychiatriques où domine l'hystérie. Ici, l'amaigrissement est reconnu et motif de consultation avec souhait d'explorations complémentaires, alors que la restriction alimentaire est marquée. La situation procure des bénéfices secondaires à la patiente.

Le traitement se fonde sur la réalimentation volontaire ou assistée. La prise en charge psychiatrique est indispensable. Le contrat de poids avec isolement familial avec ou sans hospitalisation est un standard qui reste d'actualité. L'alimentation artificielle est réservée aux situations somatiquement critiques. Les anabolisants n'ont pas de place dans ce contexte.

L'amaigrissement avec alimentation conservée et hypercatabolisme

Cette situation étayée par un interrogatoire et une enquête alimentaire de bonne qualité évoque des diagnostics faciles à confirmer grâce aux signes d'accompagnement ou aux explorations complémentaires.

L'amaigrissement des affections endocriniennes ou métaboliques

L'hyperthyroïdie : outre la thermophobie, la tachycardie, la dyspnée d'effort, les troubles du caractère et la diarrhée motrice, le diagnostic se fonde sur la coexistence d'une TSH effondrée avec augmentation des hormones thyroïdiennes.

Le diabète : signe cardinal du diabète insulino-prive décompensé à la découverte duquel il peut conduire, l'amaigrissement survient aussi lors du diabète de type II où il signe le déséquilibre métabolique et l'entrée en insulino-requérance. La polyuropolydypsie associée est très évocatrice.

L'hyperparathyroïdie primaire peut également se manifester par une polyuro-polydypsie et un amaigrissement, mais l'anorexie est plus fréquente.

Le phéochromocytome réalise un tableau proche de l'hyperthyroïdie avec palpitations, sueurs et dans les cas les plus évocateurs hypertension paroxystique. Un amaigrissement a été décrit dans quelques cas.

Caféinisme et tabagisme

importants, exposent à un amaigrissement en dépit d'apports alimentaires plutôt satisfaisants. Il en est de même dans les états d'hyperexcitabilité et d'agitation chronique où les prises alimentaires peuvent être conservées.

L'amaigrissement des affections digestives

La malabsorption a des causes nombreuses. Elle s'accompagne de selles abondantes, pâteuses ou diarrhéiques et assez souvent de douleurs abdominales, mais peut passer inaperçue. La maladie cœliaque de l'adulte, la maladie de Crohn, l'entéropathie exsudative et la pancréatite chronique en sont les causes principales.

L'amaigrissement paraphysiologique

Le grand âge s'accompagne d'un amaigrissement progressif à appétit conservé et n'est pas nécessairement de signification pathologique. Il est alors très progressif et ne comporte aucune anomalie chimique ou biologique.

L'amaigrissement d'accompagnement

Toutes les maladies viscérales graves peuvent être à l'origine d'un amaigrissement.

Au premier plan figurent **les cancers où la cachexie** peut apparaître longtemps isolée. Les mécanismes complexes associent l'anorexie qui dépend de la libération de facteurs hormonaux par la tumeur, les anomalies du goût, les conséquences directes sur la prise alimentaire de certains cancers digestifs, l'augmentation de la consommation d'énergie du fait de la taille de la tumeur, la mauvaise tolérance digestive et générale de la chimiothérapie.

Les maladies infectieuses sont à l'origine d'altération de l'état général comportant une anorexie avec un amaigrissement d'autant plus important que le catabolisme est marqué : les infections à VIH s'accompagnent d'un amaigrissement important, indépendamment de la survenue d'infections nosocomiales. Il s'agit du "wasting syndrome". Une perte de poids supérieure à 10 %, avec ou sans diarrhée, survient parfois durant l'infection par VIH. Elle est due à la conjonction d'une anorexie et d'une augmentation des dépenses énergétiques.

Les maladies neurologiques sévères comme la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Parkinson et les accidents vasculaires cérébraux multiples sont responsables d'amaigrissements importants aux mécanismes imparfaitement élucidés.

Les grandes défaillances viscérales – hépatiques, cardiaques, rénales ou respiratoires – sont habituellement compliquées d'un amaigrissement important qui a une valeur pronostique péjorative. Mentionnons particulièrement l'amaigrissement des maladies respiratoires chroniques avec emphysème qui évolue progressivement ou rapidement vers la cachexie avec aggravation de l'état respiratoire du fait de l'amyotrophie des muscles respiratoires.

Bien **d'autres maladies chroniques** favorisent l'installation d'un amaigrissement ou d'une maigreur :

– l'amaigrissement des maladies psychiatriques d'origine multifactorielle avec notamment refus alimentaire et déambulation des déments est remarquable,
– la maladie alcoolique est une grande cause de malnutrition. Elle associe un déséquilibre alimentaire et une mal-digestion par lésions des muqueuses gastriques et intestinales avec augmentation des besoins métaboliques.

L'amaigrissement d'origine iatrogène ne doit pas être méconnu. Il est favorisé par la polymédication chez les personnes âgées avec dysgueusie et anorexie. Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués : biguanides à l'origine de troubles digestifs, digitaliques, AINS mal tolérés sur le plan digestif, diurétiques et almitrine dont l'une des complications majeures est l'amaigrissement isolé.

L'amaigrissement présumé isolé

Les causes psychiques sont au premier plan. Elles sont à évoquer après élimination des causes organiques et lorsqu'il existe de grandes variations pondérales ou des signes évocateurs : insomnie, labilité de l'humeur, angoisse, manifestations fonctionnelles somatomorphes. La dépression est au premier plan. Il existe également des états d'inhibition de l'appétit dans la névrose hypochondriaque et les états mélancoliques.

Bien souvent l'amaigrissement isolé avec anorexie n'est qu'une présentation trompeuse d'une pathologie organique dont les autres expressions sont différées. Il en est ainsi dans les maladies digestives, les cancers, les vasculaires comme la maladie de Horton. D'autres fois, certains

régimes de restriction abusifs (comme le régime désodé) volontiers suivis par les personnes âgées ou les personnalités obsessionnelles sont à l'origine d'une anorexie.

Les moyens thérapeutiques

Dans la maigreur constitutionnelle, il n'y a guère de possibilités, sinon d'encourager la consommation d'une alimentation plus énergétique avec prise de collations.

En cas d'amaigrissement pathologique lié à une pathologie chronique du sujet âgé ou à défaut d'identifier une cause facilement curable, une augmentation des ingesta peut être obtenue en :

- prenant les mesures d'accompagnement d'ordre social qui s'imposent,
- favorisant la convivialité lors de la prise des repas,
- préconisant une alimentation diversifiée, en assouplissant les interdits liés à un régime et en tenant compte des préférences,
- maintenant un niveau de boissons suffisant,
- augmentant la palatabilité des plats : couleur, goût, alternance chaud et froid.

Le recours aux compléments nutritionnels protéino-énergétiques ou la mise en place d'une nutrition assistée sont à discuter cas par cas afin de lutter contre ou d'empêcher la dénutrition (cf. dénutrition).

La prise en charge psychiatrique et une approche comportementale trouvent leur place en cas d'anorexie mentale ou d'anorexie d'origine psychique.

Alimentation entérale et parentérale (1)

Alimentation entérale : technique et principales indications

Points à comprendre

- La dénutrition est fréquente au cours des affections chroniques et elle en représente une véritable complication : elle peut menacer par elle-même le pronostic vital ; elle peut aussi influencer négativement le déroulement de l'affection en cause ou de ses conséquences, par le biais d'un retard de cicatrisation, d'une moindre efficacité des mécanismes de défense contre l'infection, d'une prolongation de la phase de convalescence.
- Les techniques d'assistance nutritionnelle, utilisant la voie entérale ou parentérale, ont pour objectif de traiter ou de prévenir la dénutrition et ainsi d'améliorer le pronostic de l'affection causale. Dans d'autres cas, elles visent à assurer un apport alimentaire suffisant chez un malade ne pouvant pas s'alimenter.
- Chaque fois que possible, la nutrition entérale, plus physiologique, plus facile à mettre en œuvre et à surveiller, et moins coûteuse, doit être préférée à la nutrition parentérale.

A savoir absolument

Technique de la nutrition entérale

La nutrition entérale consiste à instiller par l'intermédiaire d'une sonde un liquide nutritif dans la partie supérieure du tube digestif.

Modalités techniques

Il existe diverses modalités selon le mode d'administration, la position de la sonde et la qualité du liquide nutritif.

Mode d'administration

Le liquide nutritif est administré habituellement par instillation continue à faible débit. On utilise préférentiellement une pompe qui assure un débit lent et régulier, et des flacons ou une poche contenant le liquide nutritif. Le système d'instillation par poche a l'avantage de pouvoir être réalisé en circuit stérile, permettant une sécurité bactériologique maximale.

La sonde d'administration

Elle est le plus souvent nasogastrique, en élastomère de silicone, de calibre Charrière 8 à 12. La sonde est fixée au nez par un sparadrap, et sa bonne position dans l'estomac doit être vérifiée radiologiquement. L'extrémité de la sonde peut être lestée pour se positionner au niveau du duodénum ou de la première anse jéjunale. Quant la nutrition entérale est prolongée, au-delà d'un mois, l'administration par gastrostomie ou jéjunostomie doit être préférée, car elle est plus confortable et plus esthétique. La gastrostomie et la jéjunostomie peuvent être mises en place par voie endoscopique, technique particulièrement utile chez les malades neurologiques et les sujets âgés et en cas de NE à domicile.

Liquide nutritif

Une grande variété de produits, la plupart complets, équilibrés et enrichis en vitamines et oligo-éléments, sont disponibles sur le marché. Les produits les plus utilisés sont les produits polymériques, dont la composante protéique est faite de protéines entières.

Établissement des apports en NE

Chronologie

La mise en œuvre de la NE nécessite une certaine prudence visant à apprécier la tolérance individuelle de la méthode. On commence le plus souvent par des apports de l'ordre de 1 000 à 1 500 ml/24 h d'un mélange isotonique isocalorique. Si la tolérance est bonne, on augmente ensuite rapidement par paliers de 500 kcal/24 h, éventuellement en augmentant parallèlement la charge calorique et l'osmolarité du mélange, jusqu'à un plateau correspondant aux apports souhaités. Quand c'est possible, on autorise secondairement la prise d'une alimentation orale de complément, aux heures habituelles des repas. La NE est prolongée jusqu'à la fin de la circonstance pathologique qui a conduit à la mettre en œuvre (par exemple, intervention chirurgicale si elle est faite à titre pré-opératoire), ou jusqu'à l'obtention d'un bénéfice nutritionnel clair (ce qui nécessite 3-4 semaines), et à la condition que le sujet ait repris une alimentation orale suffisante.

Niveau des apports

L'apport minimal de maintien correspond à 1,25 x la dépense énergétique de repos et 100-150 mg d'azote par kilo. L'existence d'une situation pathologique augmentant les besoins (chirurgie, maladie inflammatoire, etc.) ou majorant les pertes (malabsorption, exsudation) nécessite l'augmentation des apports énergétiques et azotés afin d'équilibrer les bilans : jusqu'à 1,50-1,75 x la dépense énergétique de repos et 250-300 mg/kg d'azote. La réparation d'une dénutrition nécessite aussi cette augmentation dans le but cette fois de positiver les bilans. Ainsi, pour obtenir une prise de masse maigre, l'apport azoté doit dépasser 250 mg/kg par jour, avec un rapport calorico-azoté de l'ordre de 150 ; pour obtenir une réplétion mixte, les apports à la fois énergétiques et azotés doivent être augmentés. Il ne faut pas pas non plus que les apports énergétiques, et particulièrement d'hydrates de carbone, soient trop importants, car ils seraient mal supportés : lipogénèse, stéatose hépatique, majoration du travail respiratoire et de la production de CO₂. L'apport excessif d'azote peut conduire à une élévation de l'urée sanguine. De toute façon, augmenter l'apport relatif de protéines (c'est-à-dire diminuer le nombre de kcal par g d'azote apporté) ne conduit pas à une augmentation parallèle de la réplétion protéique. On admet qu'il faut un minimum de 80-100 kcal pour que le gramme d'azote apporté soit incorporé dans les synthèses protéiques ; le surplus est perdu et uriné.

NE à domicile

Si la situation pathologique et l'environnement du patient le permettent, il est possible de débiter la NE à l'hôpital pendant deux à quelques jours pour en apprécier dans les meilleures conditions la tolérance, puis de poursuivre celle-ci à domicile, éventuellement de façon prolongée. Il existe des structures de soins qui assurent le soutien logistique, l'approvisionnement et la surveillance de la NE au domicile du patient.

Tolérance de la NE et modalités de surveillance

La NE est une méthode sûre et efficace, à condition de respecter ses modalités de prescription et de surveillance. Le *tableau 1* indique les règles d'administration et de surveillance, et les risques qu'il faut prévenir.

La complication la plus fréquente est la diarrhée, observée chez 5 à 30 % des malades selon les séries. Elle est plus fréquente chez les patients gravement dénutris, hypoalbuminémiques, recevant des antibiotiques. Elle peut être la conséquence d'une souillure bactérienne du mélange nutritif ou de son contenant. Son incidence est

diminuée par le respect des règles hygiéniques simples de manipulation, de lavage et d'administration, et aussi par l'addition de probiotiques dans le mélange. Elle est plus rarement liée à l'hyperosmolarité du mélange ou une trop forte accélération du débit d'instillation, ce dernier accident étant prévenu par l'utilisation d'une pompe.

La complication la plus grave et heureusement rare est la bronchopneumopathie de déglutition liée au reflux du liquide nutritif dans les voies respiratoires, d'où l'importance de vérifier la vigilance du patient. La mesure de prévention la plus efficace est d'administrer la NE en maintenant le patient en position demi-assise, y compris la nuit.

Principales indications

Devant un patient chez lequel on discute une NE, deux questions doivent être posées successivement : y a-t-il indication d'assistance nutritionnelle ? Et si oui, peut-on utiliser la nutrition entérale ?

Décision d'assistance nutritionnelle

On envisage le recours à une assistance nutritionnelle chaque fois qu'il existe une dénutrition ou que celle-ci est prévisible à court terme, alors que les apports alimentaires spontanés du patient n'atteignent pas un niveau suffisant pour couvrir les besoins de réparation ou de maintien. De plus, il est évident qu'une assistance nutritionnelle n'est à entreprendre comme thérapeutique adjuvante qu'après avoir établi le pronostic de l'affection causale et bien pesé le bénéfice attendu du résultat nutritionnel. Par exemple, chez un sujet cancéreux en phase terminale, c'est d'abord le traitement antalgique qui compte. Inversement, si on espère une réponse favorable à une chimiothérapie lourde, il peut être indiqué d'améliorer l'état nutritionnel pour augmenter la tolérance du traitement.

Il faut par ailleurs distinguer les indications d'assistance nutritionnelle à visée exclusivement nutritionnelle des indications de suppléance et des indications très particulières de mise au repos du tube digestif (par exemple, au cours du traitement d'une maladie de Crohn ou d'une pancréatite aiguë).

Décision du mode d'assistance nutritionnelle

Tube digestif sain

Quand le tube digestif est morphologiquement indemne et fonctionnel, les arguments de tolérance, de coût et de faisabilité, conduisent à préférer la NE en utilisant un mélange polymérique.

Tableau I

Principales complications de la NE et moyens de prévention

| | |
|-------------------------------------|---|
| Rétention gastrique, vomissements | Débit d'instillation faible et continu, vérifié (pompe) Pas de rattrapage Mélanges nutritifs isotoniques isocaloriques Vérifier la position de la sonde (repère) |
| Reflux dans les voies aériennes | Position demi-assise |
| Bronchopneumopathies de déglutition | Surveillance des fonctions supérieures |
| Diarrhée | Débit faible et continu Mélanges nutritifs non hyperosmolaires, salés Nettoyage régulier du matériel, poches nutritives |
| Pharyngite, otite, sinusite | Sonde souple en élastomère de silicone, de petit calibre |
| Obstruction de la sonde | Rincer la sonde lors de toute interruption |

Pathologie digestive

L'existence d'une pathologie digestive ne doit pas en soi faire renoncer à l'utilisation de la voie entérale. S'il existe une impossibilité d'alimentation orale en raison d'un obstacle œsophagien ou gastrique, ou d'un trouble de la déglutition, cette étape peut facilement être court-circuitée par la mise en place d'une gastro ou d'une jéjunostomie d'alimentation. De la même façon, la présence de lésions du rectum, du côlon, ou même de la fin de l'intestin grêle, n'a pas de conséquences importantes sur les fonctions d'absorption en amont et ne constitue donc pas une contre-indication à la NE. Lorsqu'il existe une maldigestion, notamment en cas de gastrectomie, d'insuffisance pancréatique, de contamination bactérienne chronique du grêle, la NE même polymérique reste efficace, car le faible débit continu améliore les conditions de digestion (rapport enzyme/nutriment) et d'absorption résiduelle (augmentation du temps de contact nutriment/surface absorbante). Il est cependant parfois nécessaire dans ces cas d'utiliser des nutriments (acides aminés ou petits peptides, triglycérides à chaîne moyenne) ne nécessitant pas de phase de digestion pour être absorbés. Enfin, une malabsorption par atteinte pariétale de l'intestin grêle (maladie inflammatoire, grêle court post-chirurgical) peut certes limiter l'efficacité de la NE, mais il existe divers moyens permettant de compenser en partie ce déficit (petits peptides, triglycérides à chaîne moyenne, hypernutrition entérale, nutrition continue 24 h sur 24).

Points essentiels à retenir

- La nutrition entérale consiste à instiller dans le tube digestif supérieur un liquide nutritif par l'intermédiaire d'une sonde.
- En cas de nutrition entérale prolongée, il est plus confortable d'instiller le liquide nutritif par l'intermédiaire d'une gastrostomie. Celle-ci peut être posée par voie percutanée endoscopique.
- Les liquides nutritifs les plus utilisés sont les produits polymériques isocaloriques.
- La nutrition entérale est réalisable au domicile du patient.
- Les principales complications sont la bronchopneumopathie de déglutition, prévenue par la position demi-assise, et la diarrhée.
- L'indication de nutrition entérale doit être discutée en deux temps : d'abord existe-t-il une indication d'assistance nutritionnelle (chaque fois qu'il existe une dénutrition ou que celle-ci est prévisible à court terme), puis peut-on utiliser la nutrition entérale ?
- La nutrition entérale doit être préférée à la nutrition parentérale quand le tube digestif est fonctionnel ou lorsque la pathologie digestive ne retentit pas gravement sur les fonctions d'absorption.

Pour approfondir

Caractéristiques d'un mélange nutritif

Les caractéristiques importantes d'un mélange sont :

- la qualité des protéines : acides aminés (mélanges élémentaires), petits peptides (mélanges semi-élémentaires), protéines entières ou très partiellement hydrolysées (mélangées polymériques). Les mélanges élémentaires et semi-élémentaires court-circuitent la phase de digestion endoluminale des protéines ;

- la teneur en lipides : certains mélanges, essentiellement élémentaires, n'apportent que les quelques grammes d'acides gras essentiels nécessaires à la prévention d'une carence clinique. La plupart apportent 20 à 30 % de calories lipidiques, sous forme de triglycérides à chaîne longue et pour partie à chaîne moyenne (TCM) ;

- l'osmolarité : elle est fonction de la taille des molécules du mélange, élevée lorsque celles-ci sont surtout des acides aminés et des petits oligo-saccharides comme dans les diètes élémentaires, normale ou basse lorsqu'il s'agit de protéines peu dégradées et de polymères du glucose. Les mélanges hyperosmolaires provoquent un appel de liquide dans le tube digestif supérieur et peuvent entraîner une diarrhée ;

- la teneur en sodium, car une concentration supérieure à 80 mmol/l améliore l'absorption de l'eau et des électrolytes du mélange ;

- le rapport calorico-azoté (nombre de calories non protéiques pour 1 gramme d'azote) distingue les mélanges hyperprotéiques (< 120 kcal/g) et normoprotéiques. Un rapport de l'ordre de 150-200 est considéré comme optimal pour la réplétion protéino-énergétique dans les dénitritions chroniques.

Surveillance de la nutrition entérale

La bonne tolérance de la nutrition entérale doit être surveillée par l'interrogatoire (douleurs oro-pharyngées, toux, transit intestinal), l'examen physique (auscultation pulmonaire) et d'éventuels examens radiologiques (sinus, cliché thoracique).

L'efficacité de la NE doit être régulièrement évaluée, d'une part en vérifiant chaque jour que la quantité de mélange nutritif prescrite sur 24 heures a bien été administrée (la NE a pu être interrompue au cours du nyctémère pour mauvaise tolérance, ou pour examens nécessitant le jeûne), d'autre part en surveillant l'évolution nutritionnelle par un examen clinico-biologique hebdomadaire : degré d'activité physique avec et sans aide, poids corporel, examen physique (ascite, œdèmes, masses musculaires), créatininurie, dosage des protéines circulantes. Noter la baisse habituelle de l'albuminémie au cours des deux premières semaines de NE en raison de l'hémodilution et de la longue demi-vie de l'albumine.

Indications de la nutrition entérale

Tube digestif sain

La NE doit être utilisée préférentiellement à la nutrition parentérale lorsque le tube digestif est fonctionnel. Cette position de principe doit cependant être nuancée dans certaines circonstances :

- les malades de réanimation ne tolèrent pas toujours parfaitement d'emblée la NE. Le decubitus, les traitements sédatifs, l'antibiothérapie, le stress, parfois les modifications de la circulation dans le territoire splanchnique, sont autant de facteurs pouvant favoriser sous NE la survenue de reflux gastro-œsophagien, de vomissements, de diarrhée. Si bien qu'il est parfois difficile de débiter dès les premiers jours de réanimation la NE, ou du moins d'obtenir dès ce moment des apports calorico-azotés couvrant les besoins par cette seule voie. Une période plus ou moins prolongée de nutrition parentérale est le plus souvent indispensable ;

- la chirurgie digestive entraîne également une inertie motrice au niveau de l'estomac et du côlon de quelques jours. C'est pourquoi elle nécessite l'aspiration gastrique et l'arrêt de toute alimentation orale avant la reprise spontanée du transit. Au cours de cette période post-opératoire précoce, il est donc aussi nécessaire de recourir à la nutrition parentérale ;

- les traitements antimototiques (radiothérapie, chimiothérapie) peuvent entraîner des lésions aiguës intestinales ou gastroduodénales, et/ou des vomissements qui limitent la tolérance et l'efficacité d'une nutrition entérale. S'il existe chez ces patients le besoin réel d'une assistance nutritionnelle, il vaut sans doute mieux utiliser la voie intraveineuse ;

– les sujets âgés sont réputés mal tolérer la nutrition entérale. Cette réputation vient surtout des conditions plus ou moins satisfaisantes d'administration de la nutrition entérale chez le vieillard (sans pompe, sans surveillance). En fait, c'est chez la femme âgée hospitalisée pour fracture du col du fémur qu'a été faite la plus belle démonstration de l'intérêt thérapeutique de la nutrition entérale. Une étude randomisée comparative a en effet montré que l'apport supplémentaire nocturne de 1 000 kcal entérales diminuait la mortalité et raccourcissait la durée d'immobilisation et la longueur du séjour hospitalier.

Indications particulières

- Mise au repos fonctionnel du tube digestif

Il peut être souhaitable dans certaines pathologies (fistule entéro-cutanée, essentiellement post-opératoire, affection pancréatique) de limiter au maximum le débit de liquide dans la lumière digestive et d'éviter la sollicitation des sécrétions pancréatiques et/ou intestinales, tout en maintenant un état anabolique permettant la cicatrisation lésionnelle. Ce résultat est obtenu de façon plus complète par la nutrition parentérale, quoiqu'il demeure toujours une sécrétion pancréatique externe minimale. Toutefois, la NE peut avoir une efficacité comparable si la fistule est relativement bas-située (côlon, fin du grêle) ou en cas de lésion haute, si la sonde d'alimentation court-circuite le carrefour duodéno-bilio-pancréatique.

- Pancréatites aiguës

Les pancréatites aiguës nécrosantes se compliquent rapidement de dénutrition en raison de la situation hypercatabolique et de l'intolérance alimentaire initiale. La NE a été montrée comme efficace dans cette indication, qu'elle soit administrée en position gastrique ou jéjunale, et doit être préférée à la nutrition parentérale.

- Maladies inflammatoires intestinales

Dans la rectocolite hémorragique, l'assistance nutritionnelle est une thérapeutique adjuvante dépourvue du moindre effet propre sur l'évolution des lésions coliques. Dans la maladie de Crohn, par contre, la NE a une efficacité particulière : elle permet de contrôler environ trois quarts des poussées cliniques, y compris celles n'ayant pas répondu aux corticoïdes. Elle est particulièrement utile lorsqu'il existe une contre-indication, absolue ou relative (diabète, croissance non terminée, souci esthétique) à la corticothérapie. L'effet n'est cependant que suspensif ; la maladie récidive habituellement au cours des mois suivant la reprise d'une alimentation orale.

- NE prolongée à domicile

Dans certaines circonstances pathologiques, la NE doit être prolongée plusieurs semaines, voire plusieurs mois ou années. L'éducation du patient et de son entourage pour la prise en charge de la NE et sa surveillance est indispensable. Les maladies neurologiques compliquées de troubles de la déglutition et les affections néoplasiques en phase pré-terminale constituent les principales indications.

Pour en savoir plus

Berger M. - Nutrition entérale et nutrition précoce en réanimation. *Nutr. Clin. Métabol.* 1999; 13,51-6.

Bleichner G., Dupont H.: Surveillance et complications de la nutrition entérale. In: "Traité de Nutrition Artificielle" SFNEP, 1998, pp. 465-75.

Hébuterne X. Technique de la nutrition entérale: matériel, solutions, modalités d'administration. In: "Traité de Nutrition Artificielle" SFNEP, 1998, pp. 445-63.

Recommandations professionnelles pour les pratiques de soins. Soins et surveillance des abords digestifs pour l'alimentation entérale chez l'adulte en hospitalisation et à domicile. ANAES, mai 2000.

Cas clinique n° 1

Une femme de 82 ans est hospitalisée pour fracture du col du fémur. Elle n'a pas de famille, est veuve depuis 10 ans, et vit seule au 3^e étage sans ascenseur dans un appartement peu lumineux. Elle prend par intermittence des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour arthrose et un diurétique pour hypertension. L'examen clinique, outre les signes de fracture, note des cheveux rares et secs, une glossite, une édentation complète (appareil dentaire oublié). Le périmètre du bras est de 18 cm, la malade n'est pas pesée. Son dernier poids connu est de 40 kg pour 1,60 m. La biologie est la suivante : Hb 9,8 g/dl 74 µ3, 12 000 GB (72 % PN), créatinine 100 µmol/l, urée 6 mmol/l, bilan hépatique N, Ph alc 1,5 N, albumine 30 g/dl, transferrine 1,50 g/l. La malade est opérée le lendemain de son arrivée (prothèse de hanche).

Questions

- 1 - Cette malade est-elle dénutrie ? Justifiez votre réponse.
- 2 - Existe-t-il des facteurs pathologiques favorisant la fracture du col ?
- 3 - Pensez-vous qu'une assistance nutritionnelle est nécessaire ? Si oui, sous quelle forme ?
- 4 - Rédigez votre prescription.

Réponses

- 1 - Le diagnostic de dénutrition repose sur le contexte étiologique (conditions sociales, édentation), la notion de maigreur antérieure (dernier BMI connu 15,6), la maigreur objectivée au niveau du bras, la constatation de signes carenciels (cheveux, glossite), enfin les valeurs basses des protéines viscérales, albumine et transferrine. Il s'agit d'une dénutrition sévère, mixte, protéino-énergétique à prédominance énergétique.
- 2 - Cette dame âgée vit seule, dans un appartement peu accessible, elle est donc suspecte de sortir rarement et d'avoir des apports alimentaires diminués au moins dans leur variété (sorties difficiles). Elle a une prothèse dentaire qu'elle ne porte pas en permanence, ce qui peut contribuer à diminuer ses apports, notamment protéiques. Enfin, l'appartement est peu lumineux, ce qui l'expose à une carence vitaminique D, dont témoigne l'hyperphosphatasémie alcaline d'origine osseuse. Dénutrition par réduction des apports alimentaires et carence vitaminique D peuvent avoir favorisé la fracture du col.
- 3 - Au cours de son hospitalisation, cette malade aura du mal à s'alimenter du fait de l'absence de prothèse dentaire. De plus, elle est isolée, sans entourage pouvant stimuler ses apports. Elle est par ailleurs dénutrie de base et la période post-opéra-

toire augmente ses besoins caloriques. Dans cette situation, les suppléments nutritifs oraux ont une efficacité variable et souvent lente. Il est donc licite de proposer une assistance nutritionnelle, car sans elle, la dénutrition va s'aggraver, retarder le lever (escarres) et prolonger le séjour hospitalier. Il n'y a pas de pathologie digestive, on peut donc utiliser la voie entérale.

Cas clinique n° 2

Un homme de 70 ans est hospitalisé pour altération de l'état général. On note dans ses antécédents une tuberculose pulmonaire, en 1952, et une gastrectomie pour ulcère en 1960. Tabac : 50 paquets-années. Alcool : 60 g/j. Son poids normal avant 1960 était de 75 kg (1,78 m). Depuis un an, perte de poids progressive de 65 à 55 kg, asthénie (dès le matin), anorexie (repas solitaires, veuf depuis 2 ans), désintérêt. Pas de manifestations digestives. Toux et expectoration depuis 3 semaines. Examen clinique : 54 kg, 37°8, peau sèche, facies émacié, amyotrophie prédominant sur les membres inférieurs, marche lente et difficile ; abdomen souple, gros foie (16 cm/LMC), ferme. Râles bronchiques de la base gauche. Examen neurologique normal, sauf réponses évasives. Sur le plan complémentaire : iono, urée, créatinine sg N, Hb 12 g/dl 97 µ3, 17 500 GB (85 % PN), VS 65 mm, CRP 10xN, transferrine 1,80 g/l, albumine 23 g/L. Rx thorax : pneumopathie de la base gauche. TDM abdomen : N. Fibroscopie œsogastroduodénale : N. Fibroscopie bronchique : sécrétions purulentes du lobe inférieur.

Le diagnostic de pneumopathie est posé et le malade est traité par antibiothérapie. A J7, le poids est de 52 kg, on débute une nutrition entérale avec un mélange polymérique apportant 1 000, puis 1 500 kcal/24 h. A J21 (15 jours de NE) : le patient est apyrétique, se lève, se rase, se promène dans le couloir. Il pèse 55 kg. La biologie est la suivante : Hb 10 g/dl, 8 500 GB, CRP 2 x N. transferrine 2 g/l, albumine 24 g/l.

Questions

- 1 - Quels sont les éléments anamnestiques, cliniques et biologiques en faveur du diagnostic de dénutrition ?
- 2 - Quels sont les mécanismes les plus probables de la dénutrition ?
- 3 - Sur quels éléments repose l'indication d'assistance nutritionnelle ?
- 4 - Pourquoi choisir la nutrition entérale ?

4 - La prescription est celle d'un mélange polymérique isocalorique administré par une sonde naso-gastrique au cours des 12 à 14 heures nocturnes pour permettre une relative autonomie dans la journée et la prise de repas normaux aux heures habituelles. On prescrira 1 000 kcal (soit plus de 25 kcal/kg, qui s'ajouteront à la prise orale diurne), administrés à la pompe à un débit de 1,2 ml/min.

5 - La réponse à la nutrition entérale après 15 jours vous paraît-elle favorable ?

Réponses

- 1 - Les éléments anamnestiques en faveur d'une dénutrition sont les conditions sociales (vit seul), l'antécédent de gastrectomie (facteur de maldigestion/malabsorption), le contexte dépressif (asthénie matinale, désintérêt), l'anorexie, la perte de 11 kg (17 %) au cours de l'année. Les éléments cliniques sont la maigreur (BMI 17), le facies, l'amyotrophie, la diminution des performances physiques. Les éléments biologiques sont l'hypotransferrinémie et l'hypoalbuminémie (mais à relativiser compte tenu du syndrome inflammatoire).
- 2 - Ce patient a d'une part une dénutrition chronique qui s'est constituée progressivement au cours de l'année écoulée, probablement essentiellement par diminution des apports alimentaires, et d'autre part une dénutrition aiguë satellite de la pneumopathie en cours qui augmente ses besoins caloriques.
- 3 - L'indication d'assistance nutritionnelle repose sur la gravité de la dénutrition, chez un patient dépressif anorexique et ayant de façon aiguë des besoins caloriques augmentés.
- 4 - Le choix de la nutrition entérale (et non de la nutrition parentérale) est lié au fait que la gastrectomie ne perturbe pas de façon majeure les fonctions d'absorption intestinale, la NE garde toute son efficacité dans cette indication.
- 5 - Après 15 jours, le sujet a pris 3 kg, la transferrine a progressé, l'albumine est inchangée. La prise de poids est optimale (+ 1,5 kg par semaine), la transferrine a augmenté car sa demi-vie est courte, la non-augmentation de l'albumine est liée à la normalisation de la volémie et la longue demi-vie (20 jours). La réponse nutritionnelle est donc très favorable, comme le confirme la reprise de l'activité physique.

Alimentation entérale et parentérale (2)

Alimentation parentérale

Points à comprendre

- ▶ La nutrition parentérale (NP) ou nutrition par voie veineuse corrige ou prévient la dénutrition de patients ayant une **insuffisance intestinale aiguë ou chronique**.
- ▶ Qu'elle soit aiguë (quelques jours à quelques semaines) ou chronique (quelques semaines à plusieurs années), l'insuffisance intestinale répond à deux mécanismes physiopathologiques principaux : défaut de motricité intestinale et/ou malabsorption sévère.
- ▶ La NP exclusive est menée, "main forcée", dans les trois cas de figure suivants : occlusion par sténose intestinale, pseudo-obstruction avec intolérance alimentaire complète et colite cliniquement sévère ou endoscopiquement grave. La NP exclusive est également indiquée pour "mise au repos intestinal", si : fistule digestive à haut débit et maladie inflammatoire intestinale (Crohn, entérite radique). Dans tous les autres cas, la NP est complémentaire de la voie orale ou entérale dont la tolérance ou le rendement absorbant sont insuffisants à assurer les besoins nutritionnels, notamment protéino-énergétiques.
- ▶ La NP par voie veineuse périphérique (< à 3 semaines) ou centrale (> à 3 semaines), comme toute assistance nutritive, doit être complète (incluant oligo-éléments et vitamines) et réalisée avec toutes les mesures requises propres à en diminuer par un protocole écrit, spécifique à chaque indication, le risque iatrogène technique et métabolique.

A savoir absolument

La nutrition parentérale (NP), administrée par voie veineuse périphérique ou centrale, est moins physiologique que la nutrition entérale (NE) administrée par voie digestive (estomac ou intestin grêle). La NP n'est ainsi indiquée qu'en présence d'un intestin non fonctionnel ou inaccessible. La NP est une nutrition passive et ses deux écueils métaboliques sont le risque d'excès d'apport protéino-énergétique et le défaut d'apport en minéraux et en micro-nutriments (oligo-éléments et vitamines). Coû-

teuse et non dénuée de complications potentielles, la NP doit être complète (*i.e.*, totale = NPT) et sa technique irréprochable pour en réduire les complications iatrogènes et obtenir les meilleurs rapports bénéfice/risque et coût/efficacité. La NP doit donc être conduite à l'aide de référentiels "qualité" mis au point et appliqués par des personnels qualifiés et motivés sous l'égide de Comité de Liaison Alimentation Nutrition (CLAN).

Indications et contre-indications à la nutrition parentérale

Le recours à la voie parentérale de nutrition résulte de la contre-indication à utiliser la voie entérale chez un patient pour lequel une nutrition artificielle est indiquée, du fait de l'existence d'une dénutrition établie ou de son risque prévisible. Les contre-indications à la NE, qui sont donc des indications potentielles à la NP sont : les principaux symptômes suivants : vomissements fréquents, occlusion, diarrhée par malabsorption sévère (stéatorrhée > 30 g/j) ; ou un diagnostic d'insuffisance intestinale sévère, qu'elle soit aiguë (IIA) (réanimation, certaines situations post-opératoires) ou chronique (IIC) (gastro-entérologie). Il est à noter que ces contre-indications, restrictives, doivent tenir compte de nouvelles techniques qui permettent de rendre accessible, par endosonde ou jéjunostomie, l'étage sous-mésocolique du tube digestif, *i.e.*, post-duodéal. Ainsi, les pathologies ORL, œso-gastrique ou pancréatique – tumorale ou inflammatoire (pancréatite aiguë...) –, ne sont plus, dans la majorité des cas, une indication à la NP, sauf dans un cadre péri-opératoire et, notamment, **pré-opératoire**. Une NPT pré-opératoire est ainsi indiquée pour une courte période (7 à 12 jours) quand le tube digestif n'est pas accessible, que le patient est sévèrement dénutri et qu'une intervention chirurgicale lourde est indiquée, hors l'urgence.

Insuffisance intestinale aiguë (IIA)

Sa durée est de quelques jours à quelques semaines. Elle est observée en milieu de réanimation médicale ou chirurgicale, chez le brûlé et dans certaines thérapeu-

tiques lourdes (chimiothérapie...). Il peut s'agir de lésions muqueuses (hypoperfusion ou ischémie-reperfusion) avec hypersécrétion (diarrhée hydrique) et/ou hypomotricité (pseudo-obstruction avec niveaux hydro-aériques) touchant l'intestin grêle. Il peut s'agir de lésions transmuraux du grêle, *i.e.*, fistule(s) avec ou sans abcès, avec ou sans sténose(s), le plus souvent à haut débit, où d'abdomens septiques, péritonites généralisées ou cloisonnées. Citons également la pseudo-obstruction des patients neurologiques [lésions cérébrales, médullaires ou du système nerveux autonome (vagotomie, splanchisectomie...)]. Nous mettrons à part l'inertie ou pseudo-obstruction post-opératoire de la chirurgie digestive puisque, touchant pendant quelques jours l'estomac et le côlon, elle épargne le grêle et elle ne contre-indique théoriquement pas la NE précoce post-opératoire, à condition qu'elle soit à faible débit et en site post-duodénal.

Insuffisance intestinale chronique (IIC)

L'insuffisance intestinale sévère et chronique imposant la NPT, dite de "substitution", a deux causes principales : soit une dysmotricité majeure (occlusion ou obstruction), soit un syndrome de malabsorption sévère. L'IIC a été définie comme "la réduction de la masse fonctionnelle intestinale en-deçà de la masse minimale suffisante à assurer l'absorption des nutriments propres à assurer le maintien de l'état nutritionnel" ; en effet, elle est expliquée, notamment chez l'adulte, par une diarrhée de malabsorption et une augmentation des pertes hydro-électrolytiques. La malabsorption peut être sous-estimée lorsqu'elle s'accompagne d'une réduction importante des ingesta (*voir Pour approfondir : L'insuffisance intestinale chronique*).

Insuffisance intestinale aiguë versus chronique

La classification physiopathologique des indications à la NP selon l'existence d'une IIA ou IIC a deux conséquences pratiques :

- dans l'IIA, la NP est toujours conduite en milieu hospitalier ; son mode d'administration est le plus souvent continu (24 h/24). Le patient est rarement ambulatoire ;
- dans l'IIC, la NP est conduite, après éducation en *centre agréé*, au domicile (nutrition parentérale à domicile : NPAD) (réduction du coût de 75 % et amélioration tant de la survie que de la qualité de vie) ; son mode d'administration est, sauf exception (patient cardiaque, première semaine de nutrition des dénitrifications sévères), **discontinu** (sur 10 à 16 h par jour) **nocturne** ; son **traitement ambulatoire**, libre de toute contrainte secondaire aux perfusions, permet la réinsertion socio-communautaire à domicile. Le mode ambulatoire de nutrition augmente l'acceptation du traitement, évite l'immobilisation inutile du patient, est plus physiologique que le mode continu et ne s'associe pas à un taux plus élevé de complications techniques. Dans l'intervalle des perfusions, la perméabilité du cathéter est maintenue par un verrou de 2 ml de sérum physiologique hépariné (2 500 UI par ml) mis en place à travers la voie d'abord vasculaire veineuse.

NP exclusive

La NP exclusive, *i.e.*, sans aucun apport oral ou entéral, est indiquée dans deux circonstances : contre-indication absolue telle qu'une occlusion organique et mise au

repos "totale" de l'intestin, notamment en présence d'une maladie inflammatoire intestinale : intestin radique, notamment en phase aiguë ou subaiguë, dans les 18 mois suivant l'irradiation ou maladie de Crohn. En effet, la NP exclusive permet d'observer (réponse favorable à partir de la 2^e semaine) dans 2 cas sur 3 un contrôle des poussées évolutives de la maladie de Crohn en 4 à 6 semaines. Cette mise au repos, également permise à un moindre degré par la NE, est considérée comme aussi efficace que la corticothérapie ; elle ne modifie pas le cours évolutif de la maladie de Crohn. Elle permet cependant de préparer, hors l'urgence, tant au plan nutritionnel qu'au plan intestinal, les patients avec maladie de Crohn à la chirurgie du grêle avec une moindre longueur de résection. **Dans tous les autres cas d'indication à la NP, la mise au repos de l'intestin est inutile et potentiellement délétère**, notamment chez les malades agressés de réanimation, car pouvant faciliter la translocation bactérienne et le syndrome de défaillance multiviscérale. Cette notion reste discutée car, chez l'homme, la translocation bactérienne (passage systémique de bactéries viables à partir du tube digestif) n'a été prouvée qu'en présence de sténose(s) intestinale(s). La NP exclusive est responsable de complications propres telle que cholestase et sludge (boue biliaire) vésiculaire (du fait du repos digestif). Ces deux complications sont prévenues respectivement par antibiothérapie orale à visée anti-bacilles gram négatif, et cholécystokinine par voie intraveineuse (lorsque tout apport entéral est contre-indiqué).

Complémentarité des voies de nutrition entérale et parentérale

L'adage qu'un "tube digestif fonctionnel doit être utilisé" reste utile en clinique et ceci permet d'insister sur la complémentarité des voies de nutrition entérale et parentérale. Ainsi, un rendement, même partiel, de l'absorption intestinale permet de réduire le degré de dépendance à la NP, *i.e.*, en quantité protéino-énergétique par perfusion en IIA, en nombre de perfusions par semaine en IIC.

Prescription d'une nutrition parentérale

Elle doit être faite sur un document (ordonnance) spécifique, et comporter, en quantité variable et adaptée, l'apport protéino-énergétique et tous les minéraux et micronutriments essentiels. Le **volume liquidien minimum est de 30 ml/kg/j**, à adapter en fonction de l'état d'hydratation, de la fonction cardiaque et rénale et des pertes (digestives, urinaires et essentielles).

Principes généraux

Le but principal de la NPT est de maintenir ou de restituer les multiples fonctions, musculaire, immunitaire, et de cicatrisation de la masse cellulaire active, ce indépendamment de la masse. Une telle restitution, atteignant 50 à 75 %, peut ainsi être observée, avec amélioration des fonctions psychiques, en 7 à 14 jours, avant toute modification perceptible de la composition corporelle. L'amélioration fonctionnelle ultérieure est dépendante de la reconstitution optimale de la masse, notamment musculaire, laquelle est impossible chez un malade immobi-

lisé et/ou en grand syndrome hypermétabolique (malade de réanimation, néoplasie évoluée...). Une NP efficace se traduit en une à deux semaines par l'amélioration fonctionnelle suscitée et par un bilan azoté positif, avec augmentation de la transthyrétine (ou préalbumine) et un bilan hydrosodé équilibré ou négatif par hyperdiurèse et fonte des œdèmes. **Le bénéfice initial de la renutrition ne se juge pas sur le gain de poids**, qui, s'il dépasse 250-300 g/jour, traduit une rétention hydrosodée. L'objectif est un gain de masse maigre (masse cellulaire active et masse protéique) qui peut être objectivé par certaines techniques de mesure de la composition corporelle (impédancemétrie...). **Une surveillance biologique hématologique, hydro-électrolytique, hépatique, nutritionnelle (préalbuminémie, albuminémie) et inflammatoire (CRP...) est indispensable.**

Apports protéino-énergétiques

En NP, le coefficient d'utilisation métabolique des nutriments est de 100 % des apports. Sa meilleure efficacité possible repose sur un apport simultané de tous les nutriments essentiels, et, en cas de besoins spécifiques, semi (ou conditionnellement) essentiels. L'apport optimal d'acides aminés est de l'ordre de 0,8 à 1,5 g/kg¹/j¹, soit 130 à 250 mg d'azote (1 g d'azote = 6,25 g de protéides), ce qui correspond à 1 à 2 fois l'apport minimal recommandé. L'apport protéique représente le plus souvent 10 à 20 % de l'apport calorique total. Cependant le rapport énergie/azote ne doit pas se substituer à l'évaluation indépendante des besoins protéiques et des besoins énergétiques. L'apport énergétique non protéique, déterminée par les équations de Harris et Benedict (fonctions du sexe, de l'âge, de la taille et du poids [idéal]) ou, mesuré par calorimétrie indirecte, ne doit pas dépasser, en l'absence d'agression métabolique 1,25 fois la dépense énergétique de repos (DER) et, chez le patient agressé (brûlé, polytraumatisme...) et le malade ambulatoire sans activité physique volontaire, 1,50 fois la DER. **Chez le patient avec dénutrition sévère, il faut se limiter à un apport d'une fois la DER dans la première semaine de nutrition, de façon à prévenir le syndrome de renutrition.** L'apport de lipides (émulsions lipidiques à 20 %), complémentaire à celui des glucides, permet de couvrir les besoins énergétiques. En pratique, l'apport de glucose (1 g = 4 kcal) par voie veineuse ne doit pas dépasser, sauf exception, 350 à 400 g/j¹, soit 1 500 (1 400-1 600) kcal ; l'apport de lipides (1 g = 9 kcal), quel que soit leur type, ne doit pas dépasser 30-35 % de l'apport calorique non protéique total, soit au maximum 500 kcal. Il est rarement nécessaire (brûlés, du fait d'un syndrome hypermétabolique intense) de dépasser un apport de 2 000 kcal non protéique par jour.

Apports des minéraux et des micro-nutriments

Pour obtenir le meilleur gain de masse maigre, il est important d'adapter les apports en minéraux (Na, K, Ca, P, Mg) selon les besoins hydro-électrolytiques particuliers de chaque patient. Les apports en sodium doivent être limités à 2 mmol/kg/j, auxquels il faut ajouter les pertes extra-rénales. Les apports quotidiens en potassium, nécessaires à l'utilisation du glucose et de l'azote, sont de l'ordre de 6 mmol/g d'azote. Les besoins en phosphore sont élevés chez les malades dénutris et agressés.

Les besoins en magnésium sont augmentés dans les entéropathies. Il y a parfois des besoins en vitamines (B1, B6, PP, B12, folates...) et en oligo-éléments (zinc, sélénium...) supérieurs aux besoins standards, soit du fait de pertes excessives (digestives ou cutanées – brûlés –), soit du fait d'une utilisation accrue (agression). Le déficit en zinc peut par exemple conduire à des anomalies cutanées, immunitaires et de la cicatrisation (*voir Pour approfondir : Besoins particuliers*). En tout état de cause, la supplémentation de la NP en vitamines et oligo-éléments est toujours indispensable.

Aspects techniques

Nutrition parentérale par voie veineuse périphérique versus centrale

La NP par voie veineuse périphérique peut être envisagée pour une durée comprise entre 1 et 3 semaines (par exemple, en pré-opératoire). En cas de durée prévisible > 3 semaines, la NP sera menée par voie veineuse centrale.

Nutrition parentérale par voie veineuse périphérique

Pour la réaliser avec forte probabilité de succès, une condition clinique et trois conditions techniques doivent être réunies :

- capital veineux des membres supérieurs suffisant (> 2 veines),
- pansement occlusif transparent,
- NP la moins hyperosmolaire possible,
- ajout systématique de 1 000 UI d'héparine par litre de perfusa.

Cette dernière règle peut être conseillée pour toute perfusion hydro-électrolytique périphérique dont l'osmolarité est > à celle du plasma (300 mOsm/l). Le site de perfusion est soit changé toutes les 48 h (avant la survenue de veinite), soit reste inchangé jusqu'à ce que surviennent les tout premiers signes de phlébite, en moyenne après une durée supérieure à 3 ou 4 jours de perfusion.

En pratique, une NP < 800 à 1 000 mOsm/l est possible par voie veineuse périphérique. Un apport lipidique égal ou supérieur à 50 % de l'apport calorique (système lipidique) est conseillé pour réduire l'osmolarité de la solution nutritive, puisque seules les émulsions lipidiques ont une osmolarité proche de celle du plasma et confèrent un effet protecteur local anti-thrombogénique.

Nutrition parentérale par voie veineuse centrale : mise en place du cathéter veineux central

Cette pose est effectuée, sauf exception, dans le système cave supérieur, à partir soit d'un des vaisseaux du cou ou parfois, dans certains cas d'IIA, à partir d'une des veines du bras (*voir Pour approfondir : Aspects techniques concernant la voie d'abord veineuse*).

Réalisation des perfusions de nutrition parentérale. Prévention des complications

L'administration des nutriments peut se faire, soit en continu sur 24 h chez un malade alité en permanence ou à l'état hémodynamique précaire, soit si possible en

discontinu (le plus souvent nocturne) (**NP cyclique**), ce qui permet au patient d'avoir une activité physique diurne. La manipulation des lignes nutritives qui est une source d'infection doit être réduite au minimum et doit être réalisée avec une stricte asepsie. Pour l'IIC, dans le cadre de son organisation complète par le *centre agréé*, la NP est réalisée à Domicile (NPAD) après éducation du malade pour les manipulations du cathéter, l'utilisation de la pompe à perfusion, le conditionnement de mélanges nutritifs, et la conduite à tenir en cas de complications (*voir Pour approfondir : Prévention des complications*).

Substrats. Conditionnement : flacons séparés versus mélanges nutritifs

Ayant évalué les besoins quotidiens, hydriques et énergétiques, on prescrit les solutés nutritifs. Le substrat glucidique est toujours le **glucose**. L'azote est apporté sous forme d'acides aminés avec un rapport essentiel/totaux d'environ 45 %. Les lipides sont administrés sous forme d'**émulsion à 20 %**, à partir d'huile de soja (Intralipide®, Ivelip®) ou d'huile d'olive (Clinoléic®), qui apportent des triglycérides à chaîne longue ; certaines émulsions apportent aussi des triglycérides à chaînes moyennes (Médialipide®). Les apports électrolytiques peuvent être réalisés au moyen de mélanges prêts à l'emploi (Ionitan®...). On dispose maintenant de **mélanges (poches unies ou multicompartimentées), nutritifs binaires** (glucides-acides aminés : Clinimix®, Aminomix®...) ou **ternaires** (glucides, acides aminés et lipides : Kabimix®, Clinomel®...), de niveau calorique variable. Les mélanges nutritifs industriels en poche d'éthyl-vinyl-acétate d'un volume unitaire de 2 à 4 litres et de 1 200 à 2 500 kcal contiennent rarement une quantité suffisante et adaptée de l'ensemble des minéraux et des oligo-éléments essentiels, et jamais, pour des raisons de stabilité, les vitamines : **une supplémentation parentérale est donc indispensable pour que la NP soit complète (concept de la NPT)**. Le contenu en lipides oméga 6 des émulsions à base d'huile de soja est excessif, car il représente 50 % de l'apport énergétique. L'utilisation de mélanges nutritifs, adaptés à chaque patient, est plus satisfaisant et plus efficace que l'utilisation de flacons séparés : un mélange nutritif connecté à une seule ligne nutritive réduit le nombre de manipulations, réduit le risque septique et sécurise le travail de l'infirmière. En IIC, la NP, doit être, sauf contre-indication, non exclusive, c'est-à-dire complémentaire d'une alimentation orale dont l'absorbé est rarement nul. Ce dernier doit être pris en compte dans le bilan des entrées, et permettre la réduction des apports protido-glucido-lipidiques de la NP. On rappellera que s'il n'y a pas, chez l'adulte, d'urgence au traitement d'une dénutrition protéino-énergétique, il peut y avoir urgence à corriger des désordres hydro-électrolytiques et en certains micro-nutriments (*voir Pour approfondir : Ligne nutritive*).

Complications de la NP

La NP est une technique sophistiquée où la iatrogénie est potentiellement fréquente. Les principales complications de la NP peuvent être classées en deux grandes catégories, techniques et métaboliques. Les premières sont mécaniques (secondaires aux cathéters, pompes, lignes, connecteurs) et infectieuses (secondaires au

risque septique lié à la présence du cathéter veineux : infection à point de départ cutané et/ou des connecteurs de la ligne nutritive...). Les secondes sont métaboliques ou nutritionnelles liées à une NP inappropriée, car "passives" : elles peuvent concerner l'ensemble des macro et des micro-nutriments ; elles se traduisent en particulier par des complications hépato-biliaires. **Soulignons qu'il est nécessaire que les complications potentielles soient connus de façon à pouvoir les traiter précocement.**

Complications techniques

Complications mécaniques liées au cathéter

Lors de la pose :

- voie centrale : échec dans 5 % des cas, selon les séries, fonction des variations anatomiques, d'un défaut de remplissage et/ou de l'expérience de l'opérateur. La réduction des complications suivantes est inversement proportionnelle à l'expérience de l'opérateur : hématome local (plaie artérielle), hémothorax, pneumothorax, chylothorax (ponction du canal thoracique), embolie gazeuse, lésion nerveuse. Plus rarement sont observés : fausse route, perforation cardiaque ou pleuro-pulmonaire, troubles du rythme, rupture et migration avec possibilité d'embolie pulmonaire ;
- voie périphérique : l'œdème ou suffusion périverneuse précoce est secondaire à l'effraction veineuse par l'intraneule lors de la pose. La douleur sans œdème impose la réduction du débit. Rougeur et œdème, signes initiaux de veinite et lymphangite imposent le retrait (prévention par héparine : 1 000 UI par litre de perfusa).

Infection du cathéter

Elle est définie par la présence d'un micro-organisme à une concentration supérieure à 10³/ml au niveau du cathéter [prélèvement semi-quantitatif (technique Isolator®) par reflux] et les hémocultures sont positives au même germe avec un rapport hémoculture cathéter sur hémoculture périphérique supérieur à 5. L'incidence est d'environ 5 % des cathéters en NP pour IIA. La fréquence annuelle des infections de cathéters en NP est de 0,4 à 1 par année-cathéter en NP pour IIC. Les germes les plus fréquemment en cause sont du genre *Staphylococcus (epidermidis et aureus)*.

Le traitement de première intention comprend, en plus de l'antibiothérapie systémique :

- en NP pour IIA : retrait systématique et immédiat du cathéter ;
- en NP pour IIC : le retrait urgent du cathéter s'impose en présence de sepsis grave, *i.e.*, choc septique, en cas d'infection locale (point d'entrée ou tunnel) et, secondairement après identification, pour des germes du genre *Staphylococcus aureus, Pseudomonas, Klebsiella...* et pour les infections mycotiques (*voir Pour approfondir : Infection du cathéter*).

Occlusion du cathéter

Les occlusions intra-cathéter sont rares (*voir Pour approfondir : Occlusion du cathéter*).

Thrombose veineuse

Son incidence est faible sauf en cas de complication lors de la pose et de thrombophilie. Sa prévention est assurée chez les patients à risque, essentiellement en IIC, par

une dose isocoagulante d'AVK. Les thromboses veineuses vont de la thrombose locale au point d'entrée veineuse du cathéter à la thrombose extensive de la veine cave supérieure. Suspectées sur douleur, fièvre ou circulation veineuse collatérale, elles doivent être confirmées par Doppler veineux et, au besoin, par phlébographie. Le traitement est celui de toute phlébite. Une infection est associée à la thrombose dans 15 à 20 % des cas. Le retrait du cathéter n'est indiqué en urgence que s'il s'agit d'une thrombophlébite suppurée. Si la voie veineuse reste perméable et indolore, le retrait du cathéter en l'absence d'infection n'est pas indiqué.

Complications métaboliques

Complications hépato-biliaires

Elles sont représentées par : stéatose et/ou cholestase, fibrose, cirrhose, phospholipidose, sludge vésiculaire, lithiase biliaire et ses complications. Les anomalies du bilan hépatique sont fréquentes (15 à 40 % des cas) et peuvent apparaître précocement, dès la 3^e semaine de NP. Elles régressent dans 50 % des cas à l'arrêt de la NP. Il est souvent difficile de définir les facteurs étiologiques propres à la NP, en particulier chez les sujets polytransfusés, dénutris, infectés ou atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. On peut incriminer l'apport excessif d'hydrates de carbone et de calories lors d'une stéatose, habituellement précoce, ou d'une stéatofibrose. En NP pour IIC, l'apport d'émulsion lipidique supérieur à 1 g.kg⁻¹.j⁻¹ (émulsions riches en oméga 6) est associée à un risque significativement accru de cholestase intrahépatique chronique et de fibrose extensive pouvant conduire rapidement (2 à 3 ans) à la cirrhose.

Complications osseuses

En dehors de l'ostéomalacie vitamino-carentielle, l'ostéopathie de la NP pour IIC est une ostéopathie à bas remodelage (destruction > formation) qui peut faciliter la survenue d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose, dont le diagnostic se fait par ostéodensitométrie (rachis et col fémoral). Elle est de cause multifactorielle et, outre l'entéropathie initiale, sont impliqués l'apport excessif d'acides aminés, une toxicité de l'aluminium et/ou une hypersensibilité à la vitamine D intraveineuse.

Autres complications métaboliques

- Hypertriglycéridémie, hypercalcémie : risque de pancréatite aiguë ; hypo ou hyperglycémies (d'où la nécessité d'une surveillance par glycémies capillaires).
- Syndrome carenciel dû à un apport inadéquat en électrolytes, minéraux, vitamines et oligo-éléments.

Complications psychologiques

Une évaluation psychologique est nécessaire avant la mise en route d'un programme de NPAD pour IIC. Un programme de psychothérapie de soutien et un traitement anxiolytique et/ou antidépresseur sont en effet nécessaires dans plus de 25 % des cas.

Conclusion

Comme pour toute nutrition artificielle, la NP peut difficilement se passer, notamment en IIC, d'une information claire au patient sur les buts et modalités du trai-

tement. Le traitement est conduit avec l'information éclairé du sujet. C'est la lourdeur du traitement, essentiellement liée à sa contraignante durée, qui est à l'origine de ce fait. Cet inconvénient majeur, par rapport aux autres thérapeutiques, peut se retourner en un avantage non négligeable qui est, pour le thérapeute, la participation active du patient à ses soins. Ainsi le patient de nutrition artificielle, notamment pour pathologie chronique, peut-il devenir un partenaire de soins, ce qui par la diminution de sa dépendance passive le (re)valorise, et contribue à améliorer tant la qualité que l'efficacité du traitement.

Points essentiels à retenir

- La NP est à l'insuffisance intestinale ce que la dialyse est à l'insuffisance rénale. L'indication de la NP est l'insuffisance intestinale aiguë ou chronique, dont les deux causes principales sont une altération sévère des fonctions motrices ou absorbatives intestinales, entraînant l'absence transitoire ou définitive d'autonomie par voie orale ou entérale.
- Le but de la NP est de restaurer ou maintenir un état nutritionnel normal et notamment les fonctions de la masse maigre incluant fonctions musculaires, immunitaires et de cicatrisation, de façon à réduire significativement les complications propres de la dénutrition, en particulier infectieuses, avec comme bénéfices attendus la réduction de la durée du séjour hospitalier et une convalescence avec moindre morbidité et récupération plus rapide de l'autonomie.
- Pour obtenir ce but, la prescription d'une NP, qu'elle soit ou non exclusive, menée par voie veineuse périphérique ou centrale et quelle que soit sa durée, doit :
 - reposer sur des protocoles écrits pour en éviter les complications iatrogènes (référentiel de nutrition artificielle) ;
 - être complète (NP totale) et adaptée à chaque patient, c'est-à-dire comprendre l'ensemble des nutriments, substrats glucose, lipides (énergie et acides gras essentiels) et acides aminés, et micro-nutriments (oligo-éléments, vitamines) et comporter des besoins calculés en eau, électrolytes et minéraux.
- Les principales complications de la NP sont techniques (infection et thrombose de la voie d'abord vasculaire) et métaboliques (prescription inappropriée par défaut ou par excès d'apport en l'un des macro-nutriments ou micro-nutriments).

Pour approfondir

L'insuffisance intestinale chronique : elle est observée, passée la phase des soins intensifs, en milieu de gastro-entérologie, et sa durée varie de quelques mois à plusieurs années. L'IIC est jugée définitive lorsque le retour à l'autonomie nutritionnelle orale, définie par le maintien d'un état nutritionnel normal ou subnormal en utilisant uniquement la voie d'abord digestive, n'a pas été possible, en milieu spécialisé, avant 2 et 4 ans, respectivement chez l'adulte et l'enfant. Dysmotricité et malabsorption coexistent souvent en présence de fistule de l'intestin grêle (10-20 % des cas). L'occlusion intestinale peut ou non s'accompagner de sténose(s) : dans le premier cas, il s'agit principalement de cancer (carcinose péritonéale...), de maladie de Crohn ou d'entérite radique ; dans le second cas, il existe une pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC),

dont les causes sont nombreuses. Chez l'enfant, il s'agit principalement d'altérations musculaires ou neurologiques primitives, alors que chez l'adulte, il s'agit souvent de causes secondaires, telles qu'une sclérodémie, un syndrome paraneoplasique, etc. La malabsorption sévère responsable d'une insuffisance intestinale est le plus souvent consécutive à la résection totale ou étendue de l'intestin grêle. Les principales causes de **syndrome de grêle court** sont : la maladie de Crohn et l'entérite radique (50 % des cas), les infarctus mésentériques (30 % des cas) secondaires à un traumatisme, à un volvulus ou, le plus souvent chez l'adulte, à une ischémie mésentérique artérielle ou veineuse et les néoplasies (20 % des cas). Le syndrome de grêle court représente 50 % des cas d'insuffisance intestinale chronique sévère et, chez l'adulte, plus de 75 % des cas d'insuffisance intestinale chronique permanente (jugée définitive). La malabsorption sévère, sans résection, est représentée par l'atrophie villositaire totale (maladie cœliaque résistante au régime sans gluten...) et les lymphomes B ou T diffus du grêle.

Besoins particuliers : certains acides aminés, non essentiels, tels que la glutamine, l'arginine et l'alpha-cétoglutarate d'ornithine (précurseur des deux précédents), possèdent des propriétés pharmacologiques (sur le métabolisme protéique, la cicatrisation, l'immunité) lorsqu'ils sont apportés en quantités importantes (de l'ordre de 10 à 30 g/j). La glutamine est considérée comme conditionnellement essentielle en situation d'agression. Ainsi, elle améliore l'état nutritionnel et le pronostic des patients ayant une greffe de moelle pour maladie hématologique. Des suppléments d'oligo-éléments améliorent le pronostic des patients ayant une brûlure étendue.

Aspects techniques concernant la voie d'abord veineuse :

– Pour diminuer le taux de complications, le cathéter doit toujours être mis en place par un opérateur entraîné avec aseptie chirurgicale, que la pose se fasse par voie percutanée médicale ou, plus rarement, par dénudation veineuse chirurgicale.

– Avant la pose d'un cathéter, l'examen clinique recherche une pose antérieure et une circulation veineuse collatérale préthoracique. L'un de ces deux arguments impose de vérifier par écho-Doppler les axes veineux perméables afin de guider la pose du cathéter, puisque plus de 50 % des thromboses veineuses du système cave supérieur sont cliniquement asymptomatiques.

– En accès veineux central, il est préférable de choisir la voie sous-clavière droite, car la voie sous-clavière gauche entraîne une fréquence significativement plus grande de thrombose veineuse. En l'absence de tunnellisation, la voie sous-clavière permet également de maintenir plus facilement que la voie jugulaire les nécessaires pansements stériles occlusifs : ainsi, la probabilité d'infection liée au cathéter est plus faible avec la voie sous-clavière.

– La tunnellisation sous-cutanée du cathéter, d'usage en IIC, permet de réduire significativement la colonisation microbienne de la partie intra-vasculaire du cathéter lorsque le site d'insertion n'est pas stérile, ce qui est le cas chez près d'un tiers des patients, malgré le changement nécessaire des pansements occlusifs stériles 3 fois par semaine par des infirmières entraînées et qualifiées. La tunnellisation n'est pas l'usage en IIA, et certains praticiens pratiquent un changement systématique, sur guide, de l'abord veineux central. La tunnellisation est cependant indiquée, car elle réduit le risque infectieux, lorsque l'abord veineux central est fémoral.

– Les cathéters en **polyuréthane** ou **silicone** sont préférables aux cathéters en polychlorure de vinyle (PVC), car moins thrombogènes.

– L'extrémité intra-vasculaire du cathéter doit être positionnée à la partie inférieure de la veine cave supérieure (VCS), soit en regard du 7^e espace intercostal, et ni la position intra-auriculaire droite, plus distale, ni une position plus proximale ne sont conseillées ; en effet, ces localisations sont respectivement associées à un risque accru de troubles du rythme ou de thrombose cave.

– La localisation intra-vasculaire du cathéter doit être vérifiée en fin de pose. Le cathéter est immédiatement fixé pour éviter toute migration et un pansement occlusif stérile est mis en place au point de sortie externe du cathéter pour éviter son infection.

En IIC, on peut envisager la NP par des méthodes alternatives aux cathéters centraux à embout externe : chambre implantable sous-cutanée (notamment en milieu cancérologique, elle permet une réduction des contraintes liées à l'asepsie, mais nécessite des piqûres répétées) ou plus rarement fistule artérioveineuse.

Prévention des complications : les recommandations suivantes qui concernent la NP, par voie veineuse périphérique ou centrale, réduisent ses complications dans plus de 75 % des cas.

– La voie parentérale doit être *a priori* réservée aux seuls apports nutritifs. Des apports électrolytiques inappropriés, notamment de phosphate de calcium, peuvent entraîner des précipités métastables, responsables d'occlusion brutale, non crurorique, des cathéters. Certains solutés sont incompatibles avec les mélanges nutritifs (exemple : bicarbonate, certains antibiotiques) et d'autres compatibles (exemple : anti-H2, certains antibiotiques). Le pharmacien de l'établissement doit être consulté avant tout ajout au mélange nutritif.

– Toute NP (soluté glucosé de concentration > 5 %) ne doit pas être arrêtée brutalement, mais par deux paliers de 20-30 min. chacun, où le débit de perfusion est réduit de 50 %, de façon à éviter l'hypoglycémie réactionnelle.

– Les manipulations, connections et déconnections, de la ligne nutritive doivent se faire par un personnel infirmier qualifié et entraîné appliquant les **règles strictes d'asepsie chirurgicale**. Ce principe est fondamental pour éviter l'infection nosocomiale manu-portée du cathéter, dont l'origine est multiple : à partir des embouts ou aiguilles (chambres implantables), du point d'entrée cutané ou des connecteurs de la ligne nutritive.

– L'infection liée aux cathéters est la plus fréquente des complications techniques de la NP ; la NP elle-même en est un facteur de risque ; sa fréquence est significativement réduite lorsque les personnels ont élaboré et se réfèrent à un **protocole écrit** adapté à chaque type d'indication (IIA *versus* IIC).

– Il est montré que la fréquence des complications infectieuses liées à la NP ne dépend pas du matériel utilisé : cathéters à embout externe *versus* à chambre implantable, cathéters mono- *versus* multilumières, mais bien de l'application stricte des protocoles écrits. Ceux-ci sont au mieux mis en place par les "nutrition team" des pays anglophones ou les CLAN des pays francophones : ainsi, le taux d'infection lié aux cathéters est réduit de 25-30 % à moins de 5 %.

– Il a été très récemment démontré que l'utilisation en IIA de cathéters ayant un film antiseptique/antibiotique (endo et exoluminal) réduit significativement le taux d'infection et améliore le rapport coût/efficacité. Ces cathéters sont à ce jour non disponibles en France.

– Malgré l'utilisation de cathéters en silicone ou en polyuréthane, la perfusion en veine cave supérieure entraîne avec une fréquence non négligeable une thrombose veineuse sur le trajet ou à l'extrémité interne du cathéter. Cette complication de la NP est significativement réduite par un traitement antivitaminique K préventif à dose isoagulante (par exemple : 1 mg/j de warfarine).

Notons que la prévention par héparine de la thrombose veineuse sur cathéter central en PVC s'est avérée inefficace. Ce type d'étude n'a pas été réalisé avec des cathéters en polyuréthane ou silicone. Cependant :

– l'addition d'héparine (1 000 UI/l) à la NP ne prévient pas le développement du manchon de fibrine péri-cathéter, dont la fréquence augmente avec la durée de NP ;

– le traitement des thromboses veineuses (héparine, puis AVK) survenant sur cathéters centraux siliconés, sans retrait de ceux-ci, prolonge leur durée de vie ;

– une prévention primaire de la thrombose liée à la NP par voie veineuse centrale semble devoir être proposée dans les deux cas de figures suivants :

- extrémité intra-vasculaire du cathéter central trop proximale,
- patients ayant un risque accru de thrombose veineuse : antécédents de thrombose veineuse, patients traités par œstrogènes, patients présentant un syndrome inflammatoire et/ou une hypo-albuminémie, patients ayant une thrombophilie.

Ligne nutritive : par voie centrale, la NP doit comprendre une pompe au débit programmable avec alarme ; la ligne nutritive doit être d'une longueur suffisante pour permettre les mouvements du patient sans contrainte et sans risque de traction involontaire du cathéter ; par voie périphérique, la NP peut être réalisée avec une ligne ayant un régulateur de débit. L'asepsie des connexions doit être réalisée pour prévenir toute infection du cathéter.

Infection du cathéter : dans les autres cas, le cathéter peut être laissé en place, mais l'arrêt de la perfusion et le changement de l'embout du cathéter sont immédiats. Un verrou local ("lock") d'antibiotique (volume de 2 ml, car le volume interne des cathétères est de 1 ml) est alors mis en place (après hémocultures) en choisissant ou l'amikacine (8 mg dans 2 ml) ou la teicoplanine ou la vancomycine (8 mg dans 2 ml), avec adaptation ultérieure à l'antibiogramme. La durée habituelle de ce traitement est de 15 jours. Son efficacité (stérilisation du cathéter sans son retrait) est > à 90 % pour les cathétères à embout externe. Le cathéter n'est stérilisé, lorsqu'il s'agit d'une chambre implantable, que dans environ 50 % des cas. Après défervescence thermique, certaines équipes complètent le traitement par une ou deux injections à 24 h d'intervalle de thrombolytique en intracathéter (exemple : streptokinase 2 500 UI dans 2 ml de sérum physiologique laissé en place 3 h, puis aspiration et rinçage au sérum physiologique).

Occlusion du cathéter : leur fréquence annuelle en IIC est de 0,18 à 0,30 par année-cathéter. Une occlusion cruriale partielle et récente peut être levée par 2 verrous locaux (perfusion intracathéter) de streptokinase (agent thrombolytique). Des verrous de 2 ml d'alcool à 30 % ont été proposés lorsque l'occlusion, de survenue progressive, est à composante lipidique. L'échec de ces traitements locaux impose le retrait du cathéter ou de la chambre.

Pour en savoir plus

Cynober L., Crenn P., Messing B. - *La dénutrition*. Rev. Prat. 2000; 50, 1593-9.

Messing B., Bleichner G. - *Principes et techniques de la nutrition artificielle par voie entérale et parentérale*. Encycl. Med. Chir. Endocrinologie-Nutrition, 10-1995; 392-A-10, 10 p.

Nutrition de l'insuffisance intestinale aiguë et chronique. Nutr. Clin. Métabol. 2000; 14, 269-349.

Roulet M. : *Indications et contre-indications de la nutrition parentérale chez l'adulte en milieu hospitalier*. Nutr. Clin. Métabol. 1999; 13 (S1), 16S-18S.

Traité de Nutrition artificielle de l'adulte ; SFNEP Mariette Guéna éditeur; 1998, 945 p.

Cas clinique n° 1

Un patient âgé de 55 ans a nécessité, il y a trois mois, une résection intestinale importante du fait d'un infarctus mésentérique d'origine artérielle. Il reste en continuité digestive 60 cm d'intestin grêle post-duodénal anastomosé à la moitié (gauche) du côlon et le patient a perdu 10 kg (IMC : 17). Il persiste un important syndrome de malabsorption. De façon à rétablir un état nutritionnel normal, les médecins qui ont en charge ce patient proposent une voie d'abord veineuse de façon à réaliser une nutrition parentérale.

Questions

- 1 - *Quelle voie veineuse allez-vous choisir ? Sur quels arguments ?*
- 2 - *Enumérez les principales complications de la nutrition parentérale.*
- 3 - *Quelle est la conduite à tenir en cas de survenue de fièvre chez ce patient ?*
- 4 - *Quelles sont les classes de nutriments indispensables à apporter lors de toute nutrition parentérale ?*

Réponses

- 1 - Centrale (sous-clavière ou jugulaire interne) du fait d'une nutrition : prévisible prolongée (> 3 semaines) et hyperosmolaire, car nécessitant l'administration à un niveau suffisant de tous les nutriments.
- 2 - Complications techniques : infection, la plus fréquente, thrombose veineuse sur le trajet du cathéter et, plus rarement, occlusion du cathéter, et complications métaboliques : hépato-biliaires (stéatose, cholestase, lithiase biliaire et ses complications), dyslipidémies, anomalies du métabolisme glucidique et syndromes carenciels en minéraux et micro-nutriments (oligo-éléments et vitamines).
- 3 - Arrêt de la perfusion, hémocultures périphériques et sur le cathéter, ablation immédiate de la voie d'abord dans les cas suivants : choc septique, thrombophlébite suppurée, infection du trajet cutané (foyer infectieux local), infection sur cathéter prouvée et à germe "virulent" (staphylocoque doré, pseudomonas ou klebsielle et levure), antibiothérapie probabiliste, puis basée sur le germe identifié et son antibiogramme, pendant une durée minimale de 1 à 2 semaines.
- 4 - Macro-nutriments énergétiques (glucose associé ou non à des émulsions lipidiques à 20 % avec des lipides à longue chaîne ou parfois à chaîne moyenne) et protéiques (ou azotés) (environ 1 g/kg/j sous forme d'acides aminés incluant tous les acides aminés essentiels), eau (environ 30 ml/kg/j), électrolytes (notamment sodium, potassium, calcium, phosphore, magnésium) et (d) micro-nutriments (vitamines liposolubles et hydrosolubles, oligo-éléments).

Cas clinique n° 2

Un patient âgé de 45 ans est hospitalisé pour le bilan d'un cancer de l'œsophage du tiers moyen, sténosant. Il est en aphagie quasi complète pour les solides, a perdu 25 kg en 1 an et pèse 45 kg pour 1,70 m (IMC : 15,5). Il n'y a pas de pli cutané. Une intervention chirurgicale à visée curative par œsophagectomie est envisagée.

Questions

- 1 - *Faut-il effectuer une nutrition pré-opératoire ? Si oui, pour quelles raisons ? Indiquer la durée de la renutrition.*
- 2 - *Quelle voie de nutrition choisissez-vous ? Pour quelles raisons ?*
- 3 - *Quels apports protéino-énergétiques prescrivez-vous ?*
- 4 - *Une nutrition a été entreprise : le patient prend 2 kg en 3 jours. Cette prise de poids est-elle normale ou anormale ? Que devez-vous rechercher à l'examen clinique et quel est le diagnostic le plus probable ?*

Réponses

- 1 - Oui. Du fait d'une dénutrition sévère (IMC : 15,5, perte de plus de 20 % du poids corporel), de la prévision d'une intervention lourde, dont la mortalité et la morbidité sont augmentés en présence d'une dénutrition sévère. On envisage un programme de nutrition pré et post-opératoire dont 7 à 12 jours en pré-opératoire et une durée variable en post-opératoire.
- 2 - Voie d'abord veineuse, car voie digestive non utilisable. On peut proposer, soit une voie d'abord périphérique (car durée de NP pré-opératoire relativement courte), soit une voie centrale, car le patient doit subir une chirurgie lourde.
- 3 - Apports énergétiques modérés : DEB x 1, du fait de la dénutrition sévère ; apports protéiques : équivalent à 1 g/kj/j de protéines ou de l'ordre de 8 à 9 g d'azote/j.
- 4 - Anormale : on met en évidence des signes en faveur d'une rétention hydrosodée et, notamment, des œdèmes des membres inférieurs (rétromalléolaires ou pré-tibiaux) ou déclives (lombes).

Anémies nutritionnelles

Points à comprendre

- Les anémies nutritionnelles sont des anémies liées à une carence en un ou plusieurs des éléments entrant dans la synthèse de l'hémoglobine : essentiellement fer, vitamine B12 et acide folique, accessoirement, cuivre et zinc. Suivant l'étiologie, l'anémie sera hypochrome ou normochrome, c'est ce premier élément qui orientera la démarche diagnostique.
- Le déficit est dû à un déséquilibre entre apports et besoins. L'anémie est le dernier stade de la carence, elle surviendra d'autant plus vite que les réserves de l'organisme sont faibles par rapport aux besoins.

A savoir absolument

Les anémies hypochromes

Anémie par carence martiale

C'est la plus fréquente des anémies, survenant aussi bien dans les pays du tiers monde que dans les pays riches à l'alimentation déséquilibrée, elle toucherait, selon une estimation de l'OMS, 500 à 800 millions de personnes.

Physiopathologie de la carence en fer

(voir Pour approfondir : Physiopathologie de la carence en fer)

Diagnostic

Biologique

L'anémie par carence martiale est une anémie hypochrome, l'hypochromie étant définie par une baisse de la teneur moyenne en hémoglobine (TGMH) exprimée en picogrammes et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), elle est classiquement microcytaire (diminution du volume globulaire moyen, mais cet élément peut manquer en cas de déficit associé en folates ou en vitamine B12). La baisse de la ferritine (voir Pour approfondir : Diagnostic biologique de la carence en fer), en présence d'une telle anémie, est pathognomonique de la carence martiale.

Clinique

La clinique est souvent pauvre et les signes peuvent même être absents. En effet, l'installation insidieuse de l'anémie peut conduire à une adaptation plus ou moins consciente, marquée par une économie de l'activité physique. Quand signes cependant il y a, il faut distinguer les signes de l'anémie en général (pâleur conjonctivale, asthénie, dyspnée d'effort...) de ceux de l'anémie ferriprive en particulier (notamment altération des phanères et des muqueuses digestives). Par ailleurs, un syndrome particulier tout à fait caractéristique de la carence en fer est le syndrome de Pica (voir : Pour approfondir).

Différentiel

La carence martiale doit être distinguée des autres anémies hypochromes : la thalassémie et les anémies inflammatoires.

– les anémies inflammatoires sont évoquées sur :

- le contexte clinique : atteinte de l'état général, fièvre, sueurs ;

• les éléments biologiques : élévation importante de la vitesse de sédimentation et des protéines de l'inflammation, la ferritine est également augmentée ;

– les thalassémies évoquées chez des sujets originaires du Bassin méditerranéen ou d'Afrique, en présence d'une hépatosplénomégalie et l'association à un fer sérique normal ou augmenté, l'électrophorèse de l'hémoglobine permet de confirmer le diagnostic.

Toutefois, ces anémies peuvent être associées à une carence en fer. L'association d'un syndrome inflammatoire et d'une carence en fer est fréquente, notamment chez le sujet âgé. En présence d'un syndrome inflammatoire, des valeurs de ferritine comprises entre 20 et 90 mg/l doivent faire évoquer la carence martiale. On a proposé dans ce cas le dosage des récepteurs de la transferrine, mais il n'est pas de pratique courante et dans le doute, la réponse à un traitement martial doit être étudiée. Dans tous les cas, la prise en compte de l'ensemble du tableau biologique est nécessaire (tableau 1).

Etiologique

Les besoins quotidiens ne représentent que 1/100 à 1/400 des réserves de fer. De plus, l'organisme dispose de différents mécanismes pour se protéger de la

Tableau I
Diagnostic des anémies hypochromes

| Examens biologiques | Carence martiale infra-clinique | Anémie ferriprive | Anémie inflammatoire | Carence martiale + anémie inflammatoire | Thalassémie | Anémie sidéroblastique |
|---------------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------|---|-------------|------------------------|
| Ferritine | ↓ | ↓↓ | N ou ↑ | N | N ou ↑ | ↑ |
| Transferrine | N | ↑ | ↓ | ↓ | N ou ↓ | N ou ↓ |
| Coefficient de saturation | N | ↓ | N ou ↓ | ↓ | ↑ | ↑ |
| Fer sérique | N | ↓ | N ou ↓ | ↓ | N ou ↑ | ↑ |
| Hémoglobine | N | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| TCMH | N | ↓ | N ou ↓ | N ou ↓ | ↓ | ↓ |
| Ferritine érythrocytaire | N | ↓ | N | ↓ | ↑↑ | ↑ |

carence en fer : 1) le fer des globules rouges est réutilisé, 2) l'absorption du fer augmente en fonction des besoins. Toutefois, l'équilibre entre apports et besoins peut être compromis dans différentes circonstances : augmentation des besoins, augmentation des pertes et insuffisance d'apport ou d'absorption.

Augmentation physiologique des besoins ou insuffisance d'apports

En dehors de toute pathologie, ou d'une dénutrition plus globale, la carence en fer peut se voir dans trois circonstances (*voir Pour approfondir : Apports alimentaires en fer et biodisponibilité*) :

Chez le nourrisson de 0 à 30 mois

– Les besoins sont élevés en raison de la relative faiblesse des réserves (notamment chez le prématuré ou en cas de grossesse multiple) et de la rapidité de la croissance. C'est ainsi que les besoins quotidiens de la première année de la vie, rapportés au kilo de poids corporel, sont 8 fois supérieurs à ceux d'un adulte de sexe masculin. Le lait de femme et le lait de vache contiennent des quantités de fer relativement proches, de l'ordre de 0,5 à 1 mg/l. Cependant, la biodisponibilité du fer contenu dans le lait de femme est bien meilleure, de l'ordre de 50 %, voire plus, tandis qu'elle n'est que de 5 à 10 % pour le lait de vache. En outre, le lait de vache peut entraîner un saignement digestif chez le nourrisson.

La carence martiale est donc favorisée par un sevrage précoce non relayé par un lait enrichi en fer et par une diversification tardive de l'alimentation.

Chez l'adolescente

8 % des adolescentes françaises ont une anémie ferriprive. – les besoins sont augmentés par la conjonction de deux phénomènes :

- la croissance ; pendant la période de croissance maximale, 280 mg de fer par an sont nécessaires pour maintenir le taux d'hémoglobine,
- l'apparition des règles qui représentent à cette période de la vie une perte de 175 mg par an avec une importante variabilité individuelle.

Chez la femme en période d'activité génitale

– *En dehors de la grossesse*, les pertes en fer liées aux menstruations sont très variables, elles dépendent de facteurs

individuels et du mode de contraception : les contraceptifs oraux diminuent les pertes alors que le stérilet les double. C'est ainsi, qu'en dehors de toute pathologie, les besoins en fer sont supérieurs à 1,7 mg par jour chez 30 % des femmes.

Pour couvrir ces besoins, il faut un apport de 11 mg de fer par jour si 15 % du fer ingéré est absorbé, ce qui est le cas dans un régime occidental ; or, 50 % des femmes françaises ont des apports inférieurs à 10 mg par jour. L'absorption du fer augmente avec les besoins, mais, chez la femme non prégnante, elle atteint un plateau lorsque les besoins dépassent 1,8 mg par jour. Un certain nombre de femmes ne compensent donc pas leurs pertes. Ces quelques chiffres expliquent que 94 % des anémies chez les femmes de moins de 50 ans soient associées à une carence martiale.

– *Chez la femme enceinte*, l'anémie ferriprive touche 9 à 37 % des femmes enceintes. Le coût total en fer d'une grossesse est d'environ 500 mg. Pour couvrir ce besoin, 2,5 mg par jour sont nécessaires, ce qui représente un apport de 17 mg ; or, les apports moyens des femmes enceintes sont de 12 mg par jour et 25 % d'entre elles ont, en France, des apports inférieurs à 8,3 mg par jour. Deux facteurs interviennent pour prévenir l'anémie : l'augmentation de l'absorption du fer pendant la grossesse, en fin de grossesse, les capacités d'absorption du fer sont multipliées par un facteur allant de 3 à 10, et l'état des réserves. Normalement de 500 mg, elles correspondent à la quantité de fer nécessaire pour la grossesse. Si elles sont faibles en début de grossesse (grossesses répétées ou contraception antérieure par stérilet), le risque d'anémie est très important en l'absence de supplémentation.

Augmentation des pertes

Pour les pertes pathologiques, il faut retenir à ce sujet l'équivalence suivante : 10 ml de sang = 5 mg de fer. Les causes sont des saignements chroniques, essentiellement gastro-intestinaux chez l'homme et les femmes ménopausées, et gynécologiques chez la femme en âge de procréer. La pratique de l'hémocult n'a guère d'intérêt chez l'homme, puisqu'il faut rechercher en pratique une cause gastro-intestinale ; elle garde en revanche un intérêt chez la femme. Pour les autres saignements (saignements urinaires, hémosidérose pulmonaire, hémolyse intra-vasculaire...), les pertes sont plus modestes et ne

portent véritablement à conséquence qu'en cas de facteurs associés (ex. du sujet âgé cumulant une insuffisance des apports quantitative et qualitative (moins de protéines animales), une diminution de l'absorption du fer par hypochlorhydrie gastrique, et des pertes par traitement anti-inflammatoire ou hémorroïdes...). Chez le prématuré, les bilans sanguins itératifs sont à prendre en considération. Les pertes de fer physiologiques et pathologiques sont examinées plus en détail (*voir Pour approfondir : Pertes normales et anormales en fer*).

Les troubles de l'absorption

L'anémie ferriprive peut révéler une malabsorption. Suivant l'étiologie, différents mécanismes peuvent s'intriquer pour concourir à l'anémie : saignements, syndrome inflammatoire ou même saturnisme dans les cas de Pica (*voir Pour approfondir : Pica*).

Les autres anémies hypochromes d'origine nutritionnelle

Carence en cuivre

Elle est exceptionnelle, on l'observe :

- dans certains cas d'alimentation parentérale prolongée,
- lors de prise excessive de zinc sous forme de supplémentation (le zinc inhibe l'absorption du cuivre). Elle est évoquée devant l'association d'une neutropénie à l'anémie dans un contexte évocateur et confirmée par l'effondrement de la cuprémie et de la céruléoplasmine.

Carence en vitamine B6

Très rare, car la vitamine B6 est largement répandue dans l'alimentation.

Elle peut être liée à certaines prises médicamenteuses qui inhibent la vitamine B6 (INH, pénicillamine) ou dans le cadre de malabsorption. Le diagnostic est confirmé par l'élévation de l'activité des transaminases érythrocytaires associée à la baisse de la vitamine B6 et du pyridoxal 5 phosphate.

Les anémies mégaloblastiques

95 % des anémies mégaloblastiques sont liées à une carence en vitamine B12, en acide folique ou à l'association des deux.

Physiopathologie des anémies mégaloblastiques

(*voir Pour approfondir : Physiopathologie des anémies mégaloblastiques*)

Diagnostic

Clinique

- les signes cliniques de l'anémie sont inconstants et fonction de la vitesse d'installation de l'anémie : les signes sont mêmes exceptionnels pour la vitamine B12 dont la carence ne se traduit par une anémie qu'au terme de plusieurs années ; l'apparition est lente pour la carence en vitamine B12 ; la carence se manifeste par contre plus rapidement pour les folates, en l'espace de quelques semaines) ;
- l'atteinte muqueuse, avec une glossite atrophique classique ;
- les signes neurologiques, qui comprennent des signes périphériques touchant les voies longues dans la carence en vitamine B12, à l'origine d'une neuropathie sensitive distale et symétrique et d'une atteinte pyramidale, et des

signes centraux dans les deux types de carence, avec des troubles de la mémoire, voire un état pseudo-démontiel.

Biologique

Caractérisant l'anémie mégaloblastique

- numération formule : anémie normochrome macrocytaire, la teneur globulaire moyenne en hémoglobine est normale ou augmentée, le volume globulaire moyen est augmenté. Elle s'accompagne fréquemment d'une neutropénie et d'une thrombopénie ;
- frottis : présence de macrocytes, de macro-ovalocytes, une anisopoikilocytose et des corps de Jolly ;
- biopsie médullaire, habituellement inutile, elle confirme le caractère mégaloblastique de l'anémie.

Identifiant la carence vitaminique

- la vitamine B12 sérique,
- les folates sériques et érythrocytaires,
- en présence d'une anémie mégaloblastique, la chute de la vitamine B12 et/ou des folates confirme la carence, et il est rarement nécessaire de recourir à des tests plus sensibles basés sur l'évaluation des conséquences biochimiques de la carence,
- dosage des métabolites sanguins : acide méthylmalonique et homocystéine.

Différentiel

Il convient d'écarter :

- les macrocytoses sans anémie. Les causes les plus fréquentes sont : l'alcoolisme, les pathologies hépatiques, et l'hypothyroïdie ;
- les mégaloblastoses iatrogènes avec les traitements inhibant la synthèse de DNA (tels que le méthotrexate et l'aminoptérine) et le triméthoprime, et toxiques, avec l'exposition professionnelle au NO₂. Les causes cumulées peuvent induire rapidement une carence profonde (ex. méthotrexate + triméthoprime) ;
- les maladies métaboliques avec mégaloblastose. Elles sont rares et surtout le fait d'anomalies congénitales du métabolisme de la vitamine B12 et des folates ;
- enfin, les anémies mégaloblastoïdes, et en particulier la myélodysplasie du sujet âgé, qui requiert une analyse cytologique soigneuse ; l'anémie réfractaire simple ; l'anémie sidéroblastique acquise ; la leucémie myélomonocytaire chronique.

Etiologique

Carence en vitamine B12

Défaut d'apport

Le rapport des réserves de cobalamine aux besoins quotidiens est de 1 000 pour 1. Il est donc très rare de rencontrer une carence en cobalamine strictement alimentaire. Elle peut se voir :

Chez l'adulte

En cas de régime strictement végétarien (sans lait ni œufs), très prolongé. En effet, la vitamine B12 n'est ni synthétisée, ni stockée dans les plantes. Toutefois, même dans ce cas, la carence en cobalamine n'est pas systématique. Les réserves sont basses, les mécanismes d'absorption sont donc augmentés, ce qui permet de maintenir un état stable grâce à une absorption maximale de la vitamine B12 synthétisée dans le grêle par les bactéries et de celle sécrétée dans la bile. Il faut un facteur associé, comme une carence en fer qui entraîne une atrophie de la muqueuse gastrique, pour que survienne la carence.

Chez l'enfant de mère végétarienne

Leurs réserves sont faibles à la naissance et le lait de leur mère est pauvre en vitamine B12. La carence survient s'ils sont également soumis à un régime végétarien, les symptômes surviennent dans la première année de la vie et sont principalement neurologiques : convulsion, retard psychomoteur qui n'est pas toujours réversible après traitement.

Défaut d'absorption

La digestion et l'absorption de la vitamine B12 liée aux aliments passent par plusieurs étapes (*voir Pour approfondir : Digestion et absorption de la vitamine B12*) : une malabsorption de la vitamine B12 peut donc avoir différentes origines.

Anémie de Biermer

C'est la cause la plus fréquente de déficit en vitamine B12 dans les pays occidentaux. Elle résulte du tarissement de la sécrétion du facteur intrinsèque par l'estomac. Elle associe :

- des signes digestifs : atrophie gastrique avec achlorhydrie ;
- des signes neurologiques de carence en vitamine B12 ;
- l'anémie est absente dans 35 % des cas, notamment en cas de traitement intempestif par les folates.

Le diagnostic repose sur :

- la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque, ce signe très sensible n'est pas spécifique, mais la présence d'anticorps associée à un déficit avéré en cobalamine assure le diagnostic, rendant inutiles les autres examens ;
- le test de Schilling mesure la radioactivité urinaire après ingestion de vitamine B12 marquée. Si moins de 10 % de la radioactivité ingérée est retrouvée dans les urines, un deuxième test est réalisé en associant le facteur intrinsèque, ce qui augmente l'excrétion en cas d'anémie de Biermer.

Les autres malabsorptions

Dans ces cas, le test de Schilling classique peut être normal. Pour mettre en évidence la malabsorption, il faut faire ingérer la vitamine marquée avec un aliment comme le jaune d'œuf (*tableau IV*). Les causes sont diverses :

- défaut d'acidité gastrique ou de pepsine :
 - gastrectomie ;
 - achlorhydrie ;
 - prise prolongée d'antacides ;
- excès d'acidité duodénale :
 - Zollinger-Ellison ;
- insuffisance pancréatique,
- atteinte iléale pariétale (*voir malabsorptions*),
- parasitoses intestinales, notamment parasitoses intestinales où le parasite capte la cobalamine.

Défaut de transport de la vitamine B12

Déficit en transcobalamine II qui lie la cobalamine dans le plasma et la transporte dans les cellules. Ce déficit va se traduire chez l'enfant par une anémie mégalo-blastique, associée à une susceptibilité accrue aux infections. Les symptômes neurologiques sont minimes. Les taux de vitamine B12 et de folates sont normaux, mais le test de Schilling est perturbé.

Les carences en folates

Défaut d'apport

Dans la mesure où l'homme ne peut en effectuer la synthèse en folates, les apports sont exclusivement d'origine alimentaire. Les aliments les plus riches sont les légumes

à feuilles vertes (d'où d'ailleurs le nom de folate : *folium* = feuille en latin) et les salades ; viennent ensuite le foie, les fruits, les graines, les fromages fermentés et les œufs. Les folates étant très labiles, il faut tenir compte de la décroissance de la teneur des aliments avec le stockage et surtout la cuisson. Le rapport entre les réserves normales et les besoins quotidiens étant de 100 pour 1, c'est-à-dire moins élevé que pour la vitamine B12, la sensibilité du statut en folates vis-à-vis des apports est plus grande que pour la vitamine B12.

La carence en folates frappe plus particulièrement certaines populations :

- les adolescentes, quand les crudités sont peu représentées et la consommation énergétique totale volontairement réduite ;
- la femme enceinte, en particulier quand l'alimentation est peu variée car les besoins sont doublés ou triplés au cours de la grossesse. Un apport en folates insuffisant avant la grossesse ou au cours des premiers mois augmente le risque de défaut de fermeture du tube neural (*spina-bifida*) ;
- les sujets alcooliques, en raison de mécanismes conjugués (diminution des apports et de l'absorption des folates). Les alcools distillés sont toutefois en général riches en acide folique, tandis que la bière et le vin n'en contiennent pas ;
- chez les sujets combinant les facteurs, tels que la prise d'alcool, prise d'anticonvulsivants et infection intercurrente ;
- le sujet âgé, en raison de l'alimentation peu diversifiée non rarement associée à une achlorhydrie gastrique. La carence peut alors entraîner des troubles de la mémoire et aggraver ou simuler une démence sénile.
- chez l'enfant, la carence en folates peut se voir en cas d'apport de lait pauvre en folates comme le lait de chèvre.

Augmentation des pertes

- hémodialyse,
- anémies hémolytiques et proliférations malignes.

Malabsorptions

Une carence en folates peut se voir dans la plupart des malabsorptions. Le diagnostic repose sur la démonstration de la maladie par des tests appropriés, tels que le test au D xylose, en sachant qu'une carence en folates peut induire une atrophie villositaire.

Les anémies hémolytiques

Les anémies hémolytiques d'origine nutritionnelle sont exceptionnelles. Elles ne se voient que dans l'avitaminose E. Celle-ci s'observe chez le nouveau-né ou le prématuré, lorsqu'il existe des anomalies du transport des tocophérols. Cette affection rarissime se traduit ensuite par l'apparition d'une neuropathie périphérique, réversible sous supplémentation par la vitamine E. Elle est liée à une anomalie de la protéine hépatique de liaison du tocophérol.

Traitement*Anémies par carence martiale*

En dehors des rares cas où la prise de fer est contre-indiquée par voie orale, le traitement se fait par administration *per os* de sels ferreux, mieux absorbés que les sels ferriques.

La dose quotidienne est de 100 à 200 mg de fer métal par jour chez l'adulte et de 6 à 10 mg par kg et par jour chez l'enfant à partir de un mois.

Le traitement est mieux toléré lorsque le fer est pris lors du repas, il vaut toutefois mieux éviter de prendre le fer en même temps que du fromage, du lait ou des produits laitiers qui diminuent l'absorption de 30 à 50 %.

La prescription initiale doit être de deux mois, l'efficacité étant contrôlée sur la numération-formule. Un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/l après 1 mois de traitement doit faire évoquer plusieurs hypothèses :

- non-suivi de la prescription, les selles dans ce cas ne sont pas noires ;
- persistance d'une fuite sanguine ;
- association non dépistée (thalassémie, carence en folates ou en B12) ;
- malabsorption du fer ;
- infection intercurrente.

Deux semaines après l'arrêt du traitement, le contrôle de la ferritine est souhaitable. Si le taux reste bas, la prolongation du traitement pendant deux mois s'impose.

Carences en vitamine B12 et en folates

Le traitement vitaminique a deux buts : corriger le déficit et les anomalies qui en résultent et prévenir la rechute. Il ne doit être commencé que lorsque l'on connaît la nature exacte de la carence vitaminique.

En effet, l'anémie de la carence en cobalamine se corrige partiellement avec l'apport de folates et *vice versa*, mais les anomalies neurologiques continuent d'évoluer.

Carence en vitamine B12

La vitamine doit être administrée par voie parentérale, la carence étant presque toujours liée à une malabsorption. On peut utiliser soit de la cyanocobalamine, soit de l'hydroxocobalamine ; cette dernière est préférable, étant mieux liée aux protéines de liaison plasmatiques.

La posologie initiale est de 1 000 à 5 000 µg par jour ou tous les deux jours. Après correction des anomalies, un traitement de maintenance par une injection mensuelle est nécessaire, il doit être maintenu à vie en cas d'anémie de Biermer.

Carence en folates

Deux formes sont disponibles, l'acide folique et sa forme réduite, l'acide folinique, ce dernier doit être réservé aux cas où existe un blocage du métabolisme de l'acide folique. Dans les autres cas, l'acide folique, moins coûteux, doit être préféré.

Le traitement habituel consiste en l'administration *per os* de 5 mg/jour d'acide folique. En cas de malabsorption, l'administration se fera par voie parentérale.

Suivi du traitement

Dans les deux cas, l'efficacité du traitement sera contrôlée sur la numération-formule qui se normalise après 8 semaines.

Une réponse incomplète doit faire évoquer une pathologie associée, la plus fréquente étant la carence martiale. Il se peut aussi que les patients traités par une seule vitamine aient une carence double, notamment en cas de malabsorption.

Le traitement étiologique doit être associé pour prévenir la rechute. Dans certains, cas comme l'anémie de Biermer, le traitement doit être continué à vie, ce qui nécessite une éducation du patient et de sa famille.

Points essentiels à retenir

- La carence martiale domine les anémies carenciales. Carence et même anémie sont rencontrées quotidiennement dans la pratique médicale, et constituent de ce fait un véritable problème de santé publique.
- L'anémie microcytaire ne constitue que le stade ultime de la carence. Cependant, que la carence en fer soit compliquée d'anémie ou pas encore, la démarche étiologique doit être menée de la même façon.
- La majorité des carences martiales touche la femme ; les pertes d'origine gynécologique, qui représentent de très loin le premier mécanisme, sont trop souvent sous-estimées.
- Une anémie mégaloblastique doit faire rechercher une carence en fer ou en folates.
- Si les métabolismes de la vitamine B12 et des folates sont intriqués, c'est la carence spécifique qu'il faut cependant traiter, seul garant de la protection neurologique dans la carence en vitamine B12.
- Une carence en vitamine B12 doit faire rechercher une malabsorption, elle n'est pratiquement jamais liée à un défaut d'apport isolé

Pour approfondir

Physiopathologie de la carence en fer

Le fer est nécessaire à la phase finale de la synthèse intramitochondriale de l'hème dans l'érythroblaste, sa carence va donc entraîner une anémie hypochrome. L'anémie n'apparaît qu'après plusieurs mois de déséquilibre du bilan qui évolue en trois étapes (figure 1) :

- 1) *déficit en fer* : les stocks en fer du foie, de la rate et de la moelle sont diminués. La ferritine qui reflète ces stocks est basse (inférieure à 15 µg/l), à ce stade, les récepteurs de la transferrine sont également augmentés par un mécanisme de rétrocontrôle positif ;
- 2) *diminution du transfert du fer aux hématies* qui va se traduire par :
 - une diminution de la saturation de la transferrine (STF) (inférieure à 16 %),
 - une augmentation de la capacité totale de fixation du fer (CTF) (supérieure à 400 µg/100 ml),
 - une augmentation des porphyrines libres érythrocytaires (PLE) (supérieures à 70 µg/100 ml d'érythrocytes),
- 3) *anémie*, l'hémoglobine est inférieure à 12 g/l, le fer sérique est bas.

Diagnostic biologique de la carence en fer

Le dosage de la ferritine sérique est le seul test nécessaire pour établir le diagnostic de carence en fer. Il s'agit en effet du test biologique courant permettant d'évoquer le plus précocement un appauvrissement des réserves tissulaires ; sa spécificité est absolue, car une hypoferritinémie est le signe exclusif d'une carence martiale. Sa sensibilité en revanche peut poser problème. Les situations sont en effet assez nombreuses où les résultats du dosage de la ferritine posent des problèmes d'interprétation, et où une concentration de ferritine sérique peut être normale, voire élevée quand la carence en fer n'est pas encore compliquée d'anémie :

- comparativement aux sujets adultes, le taux de ferritine n'est pas un aussi bon marqueur chez les nourrissons et les enfants, chez qui la mobilisation des réserves intervient trop lentement pour faire face aux besoins médullaires. Le coefficient de saturation en fer de la transferrine (et non pas du sérum) assure alors un diagnostic assez précoce, avant l'installation de l'anémie. On

admet qu'un coefficient de saturation (qui est le rapport fer sérique/ capacité totale de fixation de la transferrine) inférieur à 0,16 suggère une carence ;

– plusieurs pathologies interfèrent avec le taux de ferritine. Il s'agit des inflammations et des infections au premier chef, pour des raisons de fréquence ; elles sont à l'origine d'une séquestration anormale de ferritine dans les macrophages ; les cancers aussi, où plusieurs facteurs peuvent être associés (invasion tumorale, libération accrue de ferritine, cytotoxicité des médicaments, épisodes infectieux ou inflammatoires itératifs, saignements, transfusions...) ; et les hépatopathies enfin, où la ferritine peut être libérée dans le plasma par cytolysse.

Les situations diagnostiques difficiles doivent faire raisonner sur un faisceau d'arguments concordants, plutôt que sur un seul critère. Quand le doute persiste, deux possibilités s'offrent au clinicien : soit attendre la normalisation du processus pathologique interférant, dans la mesure du possible naturellement, soit compléter l'investigation biologique par des investigations biologiques plus sophistiquées. Le dosage de la ferritine érythrocytaire a été proposé car sa concentration est un bon reflet de l'équilibre entre l'apport de fer aux érythroblastes et le niveau d'hémoglobinosynthèse. Chez le nouveau-né, la ferritine érythrocytaire s'avère effectivement un bien meilleur reflet des réserves constituées *in utero* que la ferritine sérique. La diminution de la concentration en ferritine érythrocytaire objective l'épuisement des réserves ; cette concentration n'est par contre pas influencée par les syndromes inflammatoires, ce qui fait tout l'intérêt de ce dosage. La seule limitation est celle d'une hémoglobinopathie. D'autres investigations ont été proposées (telles que les dosages des récepteurs solubles de la transferrine, de la protoporphyrine érythrocytaire, ou du lévulinate érythrocytaire), mais elles ne sont pas avérées utilisables en pratique clinique.

Syndrome de Pica

Ce syndrome résulte d'un trouble du comportement dont l'origine demeure mystérieuse. Il s'agit d'un appétit anormal pour l'amidon (amylophagie), la glace (pagophagie) ou l'argile (géophagie). L'amidon et l'argile peuvent lier le fer au niveau du tube digestif, avec pour double conséquence possible une carence en fer et une augmentation de l'absorption intestinale du plomb. La toxicité du plomb est en partie liée à l'arrêt de la synthèse de l'hème dans les tissus neuraux, processus favorisé par la carence en fer.

Apports alimentaires en fer et biodisponibilité

L'originalité du métabolisme du fer tient au fait qu'il s'effectue pratiquement en circuit fermé.

En effet, le fer ayant servi à la synthèse de l'hémoglobine est récupéré après la destruction des globules rouges (qui libère chaque jour 20 mg de fer), puis est réutilisé pour la formation des hématies. Aussi, pour un pool corporel total de 4 g chez l'homme et de 2,5 g/l chez la femme, les pertes quotidiennes de fer ne représentent normalement que 1 à 2 mg, soit un rapport de 1 000 à 4 000 pour 1. Cette faible dépendance envers l'extérieur en temps habituel est cependant critique quand les pertes sont accrues ou quand les besoins sont augmentés et que l'alimentation n'assure pas la compensation : il en résulte nécessairement un déséquilibre de la balance en fer.

Le fer alimentaire existe sous deux formes : le fer héminique et le fer non héminique. Le fer héminique est incorporé dans la structure de l'hémoglobine, la myoglobine, et d'enzymes hémoprotéiques ; il est présent seulement dans les produits carnés. La biodisponibilité est d'environ 25 % ; elle est peu influencée par les différents constituants du repas et les réserves en fer. Le fer héminique représente au total 10 à 13 % du fer alimentaire consommé en France. Le fer non héminique est présent dans des enzymes non héminiques et dans les formes de transport (par la transferrine) et de réserve ; les sources sont essentiellement des aliments d'origine végétale (céréales, légumes secs, fruits), mais aussi d'origine ani-

male (produits laitiers). Si le fer non héminique représente donc l'essentiel du fer alimentaire consommé en France (87 à 90 %), sa biodisponibilité est bien plus faible que celle du fer héminique. Elle est en moyenne de 1 à 10 % et en général inférieure à 5 % ; elle est toutefois fortement influencée par la composition du repas et l'état des réserves en fer. En effet, le fer non héminique libéré des complexes auxquels il est lié dans les aliments intègre un pool dans la lumière intestinale, où il peut être réduit, chélaté, ou rendu insoluble. L'absorption est alors sous l'influence conjuguée de facteurs facilitateurs ou inhibiteurs de l'absorption. C'est ainsi que les chairs animales et certains acides organiques, dont l'acide ascorbique (vitamine C), augmentent l'absorption, tandis que les polyphénols dont les tannins, les phytates, les fibres celluloses, les phosphates, le calcium, et certains types de protéines réduisent cette absorption. Ces éléments se retrouvent en particulier dans les aliments suivants : le thé, le café, le jaune d'œuf et le son. Les tannins du thé sont les plus puissants inhibiteurs de l'absorption du fer connus : dans le petit déjeuner type en Occident, la consommation de thé est associée à une diminution de l'absorption du fer non héminique d'environ 60 %. L'influence des phytates et des fibres celluloses est à prendre en considération, en raison de la promotion faite pour la consommation de végétaux et de fibres dans l'« alimentation santé ». Au total, en Occident, les produits carnés représentent environ un tiers de l'apport total en fer et les céréales 20 à 30 % ; viennent ensuite les fruits et les légumes, et encore après les racines et les tubercules amylicés. L'absorption de fer est plus élevée chez la femme que chez l'homme, et dans la grossesse. Enfin, l'absorption du fer non héminique est influencée par le statut en fer de l'organisme : des réserves faibles augmentent cette absorption. Les études isotopiques ont en effet montré que le coefficient d'absorption est en moyenne de l'ordre de 10 à 12 % chez les hommes adultes ayant un statut en fer normal, et jusqu'à 15 à 20 % avec le même type d'alimentation en situation de carence en fer. Cependant, ce phénomène compensatoire est limité.

Pertes normales et anormales en fer

La médiane des pertes menstruelles est de 25 à 30 ml/mois, ce qui correspond à des pertes en fer de 12,5 à 15 mg/mois, soit, rapporté à la journée, 0,4 à 0,5 mg/jour qui viennent s'ajouter aux pertes basales habituelles (ces dernières ont pu mesurer directement par méthode isotopique à 14 mg/kg/jour, soit 0,9 à 1 mg/jour, dont 2/3 au niveau du tractus intestinal). Cependant, il existe des écarts importants : 10 % des femmes ont des pertes menstruelles de plus de 80 ml/mois ; s'agissant des pertes quotidiennes totales en fer, 50 % des femmes ont des pertes > 1,3 mg, 10 % > 2,1 mg, et 5 % > 2,4 mg. De nombreux facteurs influencent le volume des règles, parmi lesquels l'hérédité, la masse corporelle, l'adiposité, la parité et surtout les méthodes contraceptives : les contraceptifs oraux peuvent diminuer de 50 % le volume des règles, tandis que les dispositifs intra-utérins peuvent l'augmenter d'un facteur 2. Ainsi, nombre de filles ou de femmes ont des pertes en fer 2 fois plus importantes que dans le sexe masculin. Les pertes sanguines pathologiques ont généralement d'origine digestive. Elles sont souvent insidieuses. Les symptômes sont alors seulement en rapport avec l'anémie. Les causes les plus fréquentes sont les ulcères, la gastrite, les hémorroïdes, les angiodysplasies et les tumeurs bénignes et malignes du côlon. Si les hémorroïdes et la prise de salicylates sont souvent responsables de la présence de sang dans les selles, ils rendent rarement compte d'une déperdition significative. Chez environ 15 % des patients ayant un saignement digestif documenté, l'origine demeure inconnue, même après les investigations radiologiques et endoscopiques. Restent alors à discuter les infections parasitaires et, en particulier, l'ankylostomiase en zone tropicale, mais aussi trichocéphalose et bilharziose, les télengiectasies héréditaires (maladie de Rendu-Osler), et les troubles de la coagulation et de la fonction plaquettaire.

Physiopathologie des anémies mégaloblastiques

Les anémies mégaloblastiques sont définies par une anomalie de synthèse de l'ADN. Ce sont les cellules à renouvellement rapide qui sont affectées en premier lieu, et en particulier les précurseurs hématopoïétiques et les cellules épithéliales digestives. La division des cellules est ralentie, mais le développement du cytoplasme demeure normal ; ceci rend compte de l'accroissement de taille. Les cellules érythroïdes mégaloblastiques médullaires sont fragiles et détruites en grand nombre, caractérisant une érythropoïèse inefficace. Les anémies mégaloblastiques font intervenir une carence en vitamine B12, en folates, ou l'association des deux. Elle résulte du blocage du thymidilate (thymidine monophosphate) qui nécessite en effet à la fois de la vitamine B12 et des folates. Les conséquences sont donc une mégaloblastose pour la moelle, mais aussi une

atrophie villositaire (ce qui est source de confusion avec l'atrophie causale de la malabsorption en vitamine B12, qu'elle vient donc encore aggraver) et une dysplasie cellulaire repérable aux frottis vaginaux (frottis de stade IV).

Digestion et absorption de la vitamine B12

– Au niveau de l'estomac : l'acidité gastrique et la pepsine libèrent la vitamine B12 de ses liaisons protidiques avec les aliments, elle est ensuite liée à une haptocorrine d'origine salivaire.
– Au niveau du grêle ; le pH alcalin permet aux enzymes pancréatiques de dégrader l'haptocorrine et de libérer la cobalamine alimentaire et biliaire, permettant sa liaison avec le facteur intrinsèque dans le duodénum. Le complexe vitamine B12-facteur intrinsèque passe ensuite dans l'iléon où sont situés les récepteurs du facteur intrinsèque.

carence infra-clinique → carence mineure → carence majeure → anémie carentielle

fer médullaire ↓

ferritine ↓

ferritine ↓

ferritine ↓

ferritine ↓ ↓

coef. saturation ↓

coef. saturation ↓

coef. saturation ↓ ↓

TCMH ↓

TCMH ↓

transferrine ↑

transferrine ↑

ferritine érythro. ↓

ferritine érythro. ↓ ↓

fer sérique ↓

hémoglobine ↓

VGM ↓

Figure 1

De la carence en fer à l'anémie : déroulement chronologique

Pour en savoir plus

Galacteros F., Goldcher A. - Les anémies hypochromes microcytaires. *Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Sang* 13003 A10, 3-1989; 16 p.

Hématologie et oncologie. In : *Principes de médecine interne. Harrison T.R. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 1992; 1491-645.*

CNERNA-CNRS, Martin A. coordonnateur. - *Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3^e éd. Tec et Doc, Paris, 2001.*

Zittoun J., Potier de Courcy. - *Acide folique. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-001-G-10, Endocrinologie-Nutrition, 10-550-A-10, 1996; 4 p.*

Nutrition et insuffisance rénale

Points à comprendre

Physiopathologie de l'insuffisance rénale

La dénutrition protéique et énergétique est fréquente chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC) et contribue de façon significative au taux élevé de morbi-mortalité observé chez ces patients. Le rein est un organe qui participe à l'homéostasie de l'organisme, non seulement par ses fonctions excrétrices, mais aussi par ses propriétés importantes de synthèse (vitamine D, érythropoïétine) et de dégradation.

Un des plus grands indicateurs cliniques d'insuffisance rénale avancée est la baisse de l'appétit. Cette anorexie s'aggrave avec le déclin de la fonction rénale et peut être provoquée par l'accumulation de toxines urémiques, la présence de facteurs co-morbides (diabète), les troubles digestifs, les complications aiguës nécessitant souvent une hospitalisation (chirurgie, infection) et des facteurs socio-économiques défavorables.

L'acidose métabolique, présente régulièrement en insuffisance rénale avancée, favorise la dénutrition en stimulant le catabolisme protéique.

Les perturbations hormonales, comme l'insulino-résistance, la résistance à l'hormone de croissance, l'hyperglucagonémie et l'hyperparathyroïdie, peuvent également favoriser les altérations nutritionnelles chez ces patients. Ces anomalies de régulation hormonale sont à l'origine des manifestations osseuses (ostéosclérose), l'intolérance au glucose, l'hyperlipidémie et l'anémie du patient urémique. De plus, le traitement par épuration extra-rénale au stade d'insuffisance rénale terminale entraîne la perte de nutriments (acides aminés, glucose, protéines et vitamines) au cours des séances de dialyse, et nécessite une adaptation des recommandations nutritionnelles.

Principes de la prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle des patients en insuffisance rénale chronique nécessite la prescription d'un

régime basé sur les besoins énergétiques et protéiques de chaque patient. La compliance au traitement et le maintien d'un état nutritionnel optimal doivent être surveillés régulièrement. Le succès de ce régime permet la réduction des symptômes liés à l'urémie et aux complications métaboliques et ralentit la progression de l'insuffisance rénale. Parmi les mesures diététiques préconisées, la restriction protéique à 0,6-0,7 g/kg/j doit être recommandée au stade précoce de l'IRC, sans pour autant apporter une alimentation restrictive. Le risque majeur de ce type de régime mal surveillé, ainsi que l'absence de toute prise en charge diététique, est la dénutrition qui est un facteur de mauvais pronostic chez l'insuffisant rénal arrivé au stade terminal.

Les autres mesures diététiques visent à limiter les conséquences métaboliques de l'IRC, et sont la prévention de l'hyperkaliémie, la correction de l'acidose et la lutte contre l'hyperparathyroïdie secondaire par une supplémentation calcique précoce et un régime pauvre en phosphore. L'état clinique et métabolique du patient au moment où il aborde l'insuffisance rénale terminale détermine en grande partie le pronostic et la qualité de vie ultérieurs.

Dans un certain nombre de cas, un traitement par dialyse ou une transplantation rénale seront nécessaires pour remplacer la fonction rénale défaillante. De nouveaux régimes seront prescrits, variables selon les techniques de dialyse ou au cours de la transplantation. Enfin, en cas de dénutrition importante, des supports nutritionnels peuvent être proposés.

A savoir absolument

limiter les apports protéiques pour retarder la dégradation néphronique

De nombreux travaux ont montré que l'hyperfiltration aggravait la fonction rénale. Parmi les facteurs qui entretiennent ou déclenchent l'hyperfiltration glomérulaire, les

protéines alimentaires sont au premier plan, quel que soit leur mode d'administration (voie orale ou perfusion d'acides aminés). En revanche, une restriction en protéines diminue cette hyperfiltration et les lésions histologiques rénales et ralentit par conséquent la progression de l'insuffisance rénale.

Ces restrictions protéiques ont été prescrites chez l'homme depuis 1930 (régime à base de blancs d'œufs, pommes de terre, auxquels on avait retiré viande, poisson et laitage). Depuis fin 1990, des études mieux conduites ont permis de penser avec suffisamment d'évidence qu'il faut limiter les apports protéiques à 0,6-0,7 g/kg/jour au cours de l'insuffisance rénale, et cela doit être instauré au stade précoce de l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) et poursuivi jusqu'au stade de la dialyse. Il est important de noter qu'il ne s'agit pas d'une restriction sévère, mais d'un ajustement aux apports recommandés pour une population adulte en bonne santé. Il faut noter également que les apports énergétiques minimums recommandés sont de 30-35 kcal/kg/j pour maintenir une balance azotée nulle ou légèrement positive. On s'aperçoit vite en prescrivant ce régime que les patients ont tendance à réduire globalement leurs apports (protéique et calorique). Il est donc nécessaire, dès lors qu'on prescrit cette restriction protéique, d'assurer la surveillance diététique de ces patients. Les entretiens diététiques doivent être répétés et doivent comporter des enquêtes alimentaires (les enquêtes faites sur 3 jours incluant un jour de week-end donnent les meilleurs résultats), répétées au début pour qu'il y ait une bonne compréhension entre le diététicien et le patient, puis semestrielle. On pourra ainsi apprécier l'évolution des apports caloriques au fil du temps, afin de corriger toute dérive au régime, la tendance étant à une diminution progressive et spontanée des apports énergétiques. Les apports protéiques pourront être estimés par l'enquête alimentaire et vérifiés par la mesure de l'urée urinaire de 24 heures à l'aide de l'approximation suivante :

$$\text{apport protéique de 24 heures (grammes)} = \frac{\text{urée urinaire (mmol/24 h)}}{5}$$

En pratique, l'apport protéique recommandé avant dialyse étant de 0,6-0,7 g/kg/jour, chez les patients qui débutent ce régime et ayant l'habitude de consommer de grosses portions de protéines, on pourra réaliser cette restriction protéique en deux temps, en commençant d'abord par 0,9 g/kg/jour, voire 1 g/kg/jour, avant d'atteindre, dans un second temps, l'objectif final. Il faut souligner, au cours de ce régime, l'importance de la qualité des protéines qui doit être de haute valeur biologique, en diminuant le pourcentage de protéines végétales, au profit des protéines animales pour couvrir l'apport en acides aminés indispensables.

Chez les patients en dialyse chronique, l'état clinique souvent altéré de ces patients au début du traitement, le rythme des séances de dialyse, imposent des besoins nutritionnels spécifiques, d'autant plus que la dialyse elle-même peut aggraver l'état de dénutrition préexistant en augmentant la perte de nutriments (notamment d'acides aminés) et en entraînant une inflammation chronique. L'apport protéique recommandé chez les patients en hémodialyse est de 1,2 g/kg/j, et en dialyse péritonéale il est de 1,3 jusqu'à 1,5 g/kg/j (50 % de protéines de haute valeur biologique). L'apport énergétique minimum conseillé est de 35 kcal/kg/j (tableau I).

Tableau I
Parcours nutritionnel de l'insuffisant rénal chronique

| | Pré-dialyse | Hémodialyse | Dialyse péritonéale | Greffe* | Greffe |
|----------------------|-------------|-------------|---------------------|---------|--------|
| Protéines (g/kg/j) | 0,6-0,7 | 1,2 | 1,3 et jusqu'à 1,5 | 1,4 | 0,8 |
| Calories (kcal/kg/j) | 30-35 | 35 | 35 | 30-35 | 30-35 |

* 3 premiers mois

Limitation des apports en phosphore

L'hyperphosphorémie se rencontre surtout au cours de l'insuffisance rénale avancée. Celle-ci est due à une baisse de l'excrétion urinaire de phosphore qui est le résultat de la diminution du débit de filtration glomérulaire. Au cours de l'insuffisance rénale progressive, l'excrétion rénale du phosphore est assurée par les glomérules sains restants. Ainsi, quand l'insuffisance rénale progresse et le nombre de néphrons sains diminue, l'homéostasie ne peut plus être assurée et l'hyperphosphorémie s'installe. Les conséquences de l'hyperphosphorémie sont nombreuses :

- elle aggrave l'hypocalcémie, qui est déjà présente en insuffisance rénale, en diminuant la synthèse de vitamine D active, diminue l'absorption intestinale de calcium, induit la précipitation de calcium, favorisant ainsi les calcifications métastatiques (vasculaire, pulmonaire, rénale, cardiaque, musculaire, oculaire, etc.) ;
- la prévention et le traitement de l'hyperphosphorémie sont donc un point essentiel de la prise en charge de l'insuffisant rénal chronique. Il faut limiter l'apport de phosphore qui doit se situer autour de 900 mg/j. En pratique, il est très difficile de réduire l'apport alimentaire en phosphore à moins de 700 mg/j. La restriction protidique prescrite au cours de l'IRC aide à réduire l'apport en phosphore. Les mesures diététiques sont souvent insuffisantes pour assurer un équilibre phospho-calcique adéquat et dans ces circonstances l'apport d'un médicament inhibant l'absorption du phosphore (carbonate de calcium) s'avère nécessaire. Les gels d'Alumine, qui ont été longtemps utilisés à cet effet, ne sont plus prescrits en première intention, du fait de leurs effets secondaires à type de constipation, intoxication aluminique avec ostéomalacie, encéphalopathie, anémie, etc. Actuellement, une nouvelle classe de chélateurs de phosphore sans calcium (Rénagel®), non absorbée au niveau intestinal, est disponible dans l'arsenal thérapeutique.

Limitation des apports en potassium

L'hyperkaliémie apparaît au stade tardif de l'insuffisance rénale, mais celle-ci peut être plus précoce chez les patients diabétiques (qui peuvent avoir un syndrome d'hyporéninisme hypoadostéronisme) et chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'antagoniste de l'angiotensine II ou par des diurétiques antikaliurétiques. Elle est également constante chez les patients atteints d'acidose tubulaire de type IV. Une hyperkaliémie constatée en dehors de ces circonstances à un stade précoce de l'IRC (créatinine aux alentours de 200 µmol/l) doit faire rechercher

l'absorption en grande quantité de sels de régime. Cette hyperkaliémie, de par ses conséquences sur l'activité électrique cardiaque, peut être menaçante pour la vie de ces patients (troubles de conduction à type de bloc de branche jusqu'à la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et l'arrêt cardiaque).

L'apport normal de potassium se situe à environ 5 g/jour ; il faudra diminuer au moins de moitié, à 2-2,5 g de potassium par jour, pour obtenir une kaliémie < 5 mmol/l. Pour cela, il faut :

- réduire la consommation de certains aliments riches en potassium (légumes secs, fruits secs, fruits oléagineux, pommes de terre frites ou cuites à la vapeur, chocolat) (tableau II),
- sélectionner les fruits et légumes les moins riches en K⁺,
- privilégier la cuisson à l'eau, le trempage dans un grand volume d'eau au moins 2 heures.

Si le régime n'est pas suffisant, on s'aide par des médicaments chélateurs de potassium (Kayexalate®).

Cas particulier : lorsque l'on constate la présence d'une hyperkaliémie associée à une acidose métabolique, ce qui est chose fréquente en insuffisance rénale, le traitement peut comporter l'apport de bicarbonate sous forme d'eau de Vichy pour corriger ces deux troubles.

Tableau II
Aliments riches en potassium

| Aliments | Teneur moyenne en mg pour 100 g |
|-------------------|---|
| Légumes crus | 270 mg (concombre : 150 mg, fenouil cru : 473 mg) |
| cuits | 220 mg (chou vert cuit : 99 mg, blettes cuites : 473 mg) |
| secs | 320 mg (lentilles cuites : 276 mg, haricots blancs cuits : 460 mg) |
| Pommes de terre | 530 mg (pommes dauphines : 147 mg, chips : 1 190 mg) |
| Fruits secs | 975 mg (dattes : 677 mg, abricots secs : 1 520 mg) |
| Fruits oléagineux | 700 mg (noix : 480 mg, pistaches : 1 050 mg) |
| Avocat | 520 mg |
| Châtaigne | 500 mg |
| Fruits frais | 220 mg (myrtilles : 68 mg, bananes : 385 mg) |
| Cacao | 1 920 mg |
| Chocolat | 365 mg |
| Farine de soja | 1 740 mg |
| Ketchup | 480 mg |
| Potage | 130 mg (poireaux/pommes de terre : 125 mg, velouté de tomates : 140 mg) |

Supplémentation en calcium et 1,25-dihydroxy D3

Le traitement précoce des troubles phosphocalciques permet de prévenir le développement d'une hyperplasie sévère des glandes parathyroïdiennes qui pourrait devenir réfractaire au traitement. Comme l'absorption intestinale de calcium est altérée en insuffisance rénale chronique, il est nécessaire d'apporter une supplémentation en calcium d'au moins 1 g/j. Malheureusement, les produits laitiers, qui sont une source importante de calcium, sont également riches en phosphore et protéines. La restriction en protéines est responsable d'une insuffisance d'apport en calcium (ration quotidienne de 50 g de protéine = 650 mg de calcium).

Une supplémentation médicamenteuse est donc indispensable. L'utilisation de carbonate de calcium permet, outre l'apport de calcium, de chélater le phosphore. L'utilisation d'analogues de la vitamine D n'est pas recommandée en première intention au cours de l'insuffisance rénale chronique débutante ou modérée, du fait du

risque d'hypercalcémie et d'inhibition importante de la sécrétion de PTH, conduisant ainsi à un os adynamique. L'utilisation de ces analogues doit être également prudente au cours de l'IRC avancée, car ils peuvent aggraver l'hyperphosphorémie et augmenter le risque de calcifications métastatiques en élevant le produit phosphocalcique. Si l'administration de carbonate de calcium est insuffisante pour maintenir la calcémie normale, il faut ajouter des dérivés actifs de la vitamine D (un-alfa® ou Rocaltrol®) à des doses croissantes, sous surveillance biologique régulière de la calcémie et de la phosphorémie qui ne doit pas être trop élevée. Idéalement, la calcémie doit être supérieure à 2,2 mmol/l et la phosphorémie inférieure à 1,5 mmol/l.

Correction de l'anémie

L'anémie est pratiquement constante au cours de l'IRC. Son installation est progressive et, de ce fait, elle est relativement bien tolérée, malgré des taux d'hémoglobine atteignant 80 g/l ou moins chez l'IRC avancé. L'anémie de l'IRC est essentiellement liée à une insuffisance de production médullaire par suite d'un défaut d'érythropoïétine. Le rein est en effet le site principal de la production de cette hormone, indispensable à la maturation de la lignée érythrocytaire. Une diminution de la durée de vie des hématies due à divers toxines urémiques circulantes intervient également dans la genèse de l'anémie de l'IRC. Cette anémie peut être majorée par une spoliation sanguine (prélèvements sanguins trop fréquents, hémorragies digestives occultes, favorisée par des troubles de l'hémostase). Elle joue un rôle important dans l'altération de l'état général des insuffisants rénaux. Elle entraîne une asthénie chronique, une dyspnée d'effort, parfois des manifestations coronariennes ou vasculaires périphériques. Le seul traitement efficace de l'anémie de l'IRC est l'administration d'érythropoïétine recombinante. Ce traitement peut être envisagé en pré-dialyse si l'anémie est importante ou mal tolérée, en particulier chez le coronarien et le sujet âgé. En revanche, il faut rechercher régulièrement des facteurs surajoutés tels que les saignements occultes, d'autant plus suspectés que la ferritinémie est basse, une carence en folates, un syndrome inflammatoire.

L'usage de l'érythropoïétine pour améliorer l'état nutritionnel des patients en insuffisance rénale chronique est en cours d'évaluation. Il est envisageable qu'une amélioration de l'activité physique faisant suite à l'augmentation de l'hématocrite fasse élargir les apports alimentaires des patients et ainsi améliorer leur état nutritionnel.

Les supports nutritionnels

Un support nutritionnel peut être apporté par voie entérale ou parentérale. Le déficit énergétique alimentaire peut être amélioré par des suppléments oraux. En effet, il a été montré qu'un apport énergétique sous forme de polymère de glucose administré pendant six mois pouvait augmenter le poids (+ 3 kg) et améliorer la composition corporelle (+ 1 kg de masse maigre) de patients en hémodialyse par rapport à ceux qui recevaient une alimentation normale non supplémentée.

Le support nutritionnel peut être également apporté par voie parentérale, soit intraveineuse, soit intrapéritonéale. Bien qu'aucune étude prospective randomisée de puissance suffisante ait montré un bénéfice formel, la nutrition péridialytique intraveineuse représente une option théra-

peut être intéressante à plusieurs points de vue : le traitement est effectué au cours de la séance (la solution est administrée sur la ligne veineuse) de dialyse, sans déplacement supplémentaire du patient et le prescripteur est sûr que le traitement est bien pris par le patient. En revanche, cette technique entraîne un surcoût, et parfois diverses anomalies métaboliques chez certains patients (hypoglycémie, frissons, nausées, vomissements, etc.). De plus, les patients qui ont une albuminémie comprise entre 34-40 g/l n'ont pas de bénéfice thérapeutique de la nutrition per dialytique. Généralement, il faut toujours privilégier la renutrition orale avant d'engager un traitement intraveineux. Dans une étude, en dialyse péritonéale, l'administration d'une solution d'acides aminés intrapéritonéale pendant 20 jours a entraîné une nette amélioration du bilan azoté.

Les facteurs de croissance

Actuellement, des travaux sur des associations de facteurs trophiques en complément de la renutrition sont en cours de réalisation. En effet, au cours de l'IRC, il existe un état de résistance aux facteurs anaboliques qui permettent le maintien permanent d'une masse protéique adéquate (hormone de croissance, insulin like growth factor-1 ou IGF-1). Le bénéfice de l'utilisation de l'hormone de croissance pour le traitement du retard de croissance chez les enfants insuffisants rénaux a déjà été démontré. Chez l'adulte, des études cliniques pilotes d'administration de facteurs trophiques réalisées chez des patients en dialyse chronique ou atteints d'insuffisance rénale préterminale ont montré un effet bénéfique sur leur composition corporelle.

Points essentiels à retenir

Différents types de régimes seront proposés aux patients porteurs de maladies rénales. Au stade d'insuffisance rénale modérée, alors que le patient ne se sent pas malade, il sera parfois difficile de faire accepter des modifications importantes du comportement alimentaire, qui pourtant peuvent repousser significativement l'échéance de la dialyse. Afin d'éviter qu'une dénutrition ne s'installe, une équipe de diététiciennes doit encadrer le patient à l'aide d'entretiens diététiques réguliers, afin de dépister la dénutrition de façon précoce, et très vite intervenir par une correction des apports nutritionnels et un bilan médical adapté.

La prise en charge nutritionnelle de l'insuffisance rénale chronique comporte plusieurs facettes (fig. 1). Au cours de la progression de l'insuffisance rénale chronique et avant le stade terminal, des études de bonne qualité méthodologique ont montré des bénéfices d'une restriction protéique modérée de 0,6 à 0,7 g/kg/j. Au stade de la dialyse, les événements cataboliques nombreux que rencontrera le patient doivent faire entreprendre une surveillance précise de la qualité de dialyse, du poids des patients et des marqueurs cliniques et biologiques dans lesquels l'anthropométrie garde toute sa place. Lorsqu'un état de dénutrition s'installe, un traitement agressif doit être instauré dès que possible, en recherchant les causes d'anorexie d'une part, et en débutant des suppléments oraux. Ce n'est que plus tard, après l'échec de ces tentatives, qu'il faudra envisager le soutien parentéral et l'utilisation de facteurs de croissance encore au stade préliminaire.

Lutte contre les troubles phospho-calciques et prévention de l'ostéodystrophie rénale

- Réduire les apports en phosphore
 - Supplémentation en calcium et vitamine D
- Moyens : diététique, médicaments

Lutte contre l'hyperkaliémie

- Limiter les apports en potassium
- Moyens : diététique, médicaments

Traitement des dyslipidémies

- Moyens : diététique, médicaments

Traitement de l'anémie

Retarder la réduction néphronique*

Restriction protéique : 0,6-0,7 g/kg/j

Apports protéiques différents :
Hémodialyse : 1,2 g/kg/j
DP : 1,3-1,5 g/kg/j

Insuffisance rénale chronique

Lutte contre la dénutrition

- Apport énergétique adéquat (< 60 ans : 35 kcal/kg/j, >60 ans : 30 kcal/kg/j)
- Moyens : • entretiens et conseils diététiques réguliers
 - supports nutritionnels
 - facteurs de croissance ?
- Correction de troubles métaboliques (correction de l'acidose métabolique)
- Dialyse adéquate

Figure 1

Principes de la prise en charge nutritionnelle de l'insuffisance rénale chronique
DP = dialyse péritonéale ; * avant le stade de dialyse

Pour approfondir

L'anorexie et altération du goût

L'apport énergétique minimum n'est pas toujours obtenu chez les patients en insuffisance rénale. En effet, les données actuelles de la recherche indiquent qu'il faut recommander aux patients en insuffisance rénale modérée de réduire leur consommation protéique à 0,6-0,7 g/kg/jour. Ceci est nutritionnellement acceptable si les apports énergétiques sont maintenus supérieurs à 30 kcal/kg/j. Or, il est plus facile de réduire les calories que les protéines, et lorsqu'une anorexie est présente, elle conduit souvent à une diminution des apports énergétiques.

L'anorexie peut être causée par plusieurs facteurs résumés dans le *tableau III*. Les procédures diagnostiques et thérapeutiques comme la chirurgie, la réalisation de fistule artério-veineuse ou la pose de cathéter de dialyse péritonéale sont des situations qui nécessitent une hospitalisation et s'accompagnent d'un catabolisme protéique obligatoire. Les médicaments prescrits sont nombreux et peu appétents. Les facteurs sociaux et économiques ont surtout un rôle important chez les sujets âgés poly-pathologiques, et ayant un certain degré de handicap, qui ne peuvent pas préparer tout seul leur repas ou ont un mauvais état dentaire qui diminue de façon considérable leur apport alimentaire. De plus, la présence d'une pathologie chronique imposant des contraintes liées au régime et au traitement, associée à la solitude contribue à l'installation d'une dépression. Des toxines urémiques et des produits toxiques du métabolisme (notamment les acides organiques non tamponnés par le tubule rénal déficient) s'accumulent dans le sang en insuffisance rénale chronique. Chez l'animal, avec ou sans insuffisance rénale, l'acidose accélère la décarboxylation des acides aminés ramifiés et entraîne un catabolisme protéique. Chez l'homme, l'acidose inhibe la synthèse d'albumine, entraîne une balance azotée négative et induit une dégradation protéique. Enfin, la leptine, peptide produit par les adipocytes, est fortement impliquée dans la régulation des apports alimentaires chez l'animal. Or, il semble que la leptine s'accumule au cours de l'insuffisance rénale humaine, pouvant potentiellement entraîner ou aggraver une anorexie préexistante.

Parmi les pathologies associées, le diabète est une étiologie fréquente d'IRC. Celle-ci, arrivée à une phase évoluée, altère la motilité et la vidange gastrique. Le lupus érythémateux disséminé, l'insuffisance cardiaque et les pathologies aiguës, telles que la péritonite en dialyse péritonéale, l'infection de l'accès vasculaire en hémodialyse ou la septicémie, induisent également un état catabolique.

Tableau III

Principales causes d'anorexie chez l'IRC

| |
|--|
| Régime inapproprié |
| Accumulation de toxines et de facteurs anorexigènes |
| Gastroparésie et entéropathie chez le diabétique |
| Pathologies associées |
| Inflammation, infection, sepsis |
| Polymédication |
| Facteurs psychosociaux : dépression, pauvreté, alcoolisme, solitude |
| Due à la procédure d'hémodialyse : |
| <ul style="list-style-type: none"> • instabilité cardio-vasculaire • nausées, vomissements • asthénie de fin de dialyse • quantité de dialyse insuffisante |
| Due au traitement par dialyse péritonéale |
| <ul style="list-style-type: none"> • inconfort abdominal • absorption de glucose contenu dans le liquide de dialyse • épisodes de péritonites |

Les patients en hémodialyse peuvent présenter une anorexie, des nausées, vomissements qui surviennent immédiatement après les séances d'hémodialyse. Ces manifestations sont fréquemment associées à l'instabilité cardio-vasculaire et l'asthénie post-dialytique.

La durée et l'intensité du traitement par dialyse (durée des séances, fréquence hebdomadaire, propriétés et surface du rein artificiel) doivent être surveillées régulièrement. En effet, l'apport protéique estimé augmente quand on augmente la performance des dialyses, et cette augmentation est plus importante quand on utilise des membranes de dialyse bio-compatibles par rapport à des membranes bio-incompatibles. Ces données suggèrent qu'une dialyse insuffisante entraîne une anorexie.

En dialyse péritonéale, la distension abdominale liée à l'infusion du liquide de dialyse (2 à 2,5 litres) entraîne un inconfort abdominal pouvant entraîner la limitation de l'apport alimentaire spontané. L'absorption de glucose et d'acides aminés contenus dans le liquide de dialyse péritonéal contribue également à l'anorexie de ces patients.

L'insulino-résistance et le déficit de stockage de glycogène

L'intolérance au glucose est fréquente en IRC. Même si la plupart des patients ont une glycémie à jeun normale, il existe une intolérance au glucose après une charge orale ou intraveineuse de glucose. Le métabolisme anormal du glucose chez l'insuffisant rénal est caractérisé par une glycémie à jeun normale, une courbe d'hyperglycémie provoquée anormale, un retard de baisse de la glycémie en réponse à l'insuline, une hyperinsulinémie et hyperglucagonémie. Concernant l'insulino-résistance, différentes études suggèrent que l'intolérance au glucose est causée par une résistance des tissus périphériques, en particulier le tissu musculaire à l'action de l'insuline. Mais les études métaboliques réalisées *in vitro* et *in vivo* n'ont pas montré d'anomalie dans l'utilisation périphérique et le métabolisme du glucose dans ces tissus. La possibilité de l'existence d'un facteur circulant qui pourrait induire une insulino-résistance au niveau musculaire est évoquée, mais ce facteur n'a pas encore été identifié. L'élévation des taux circulants d'hormone de croissance pourrait également contribuer à la résistance des tissus périphériques à l'action de l'insuline. La liaison de l'insuline à son récepteur ne semble pas altérée, mais plusieurs études permettent de penser qu'il pourrait exister un défaut de transduction du signal au niveau intracellulaire. Par ailleurs, l'acidose métabolique pourrait également contribuer à l'insulino-résistance en entraînant une dysrégulation du transport de glucose. Chez certains patients, on assiste à une anomalie de sécrétion de l'insuline par les cellules pancréatiques. On suppose que ceci serait lié à une augmentation du calcium intra-cellulaire au niveau des cellules des îlots pancréatiques provoquée par l'hyperparathyroïdie. De plus, le déficit de stockage de glycogène et de néoglucogénèse pourrait favoriser la survenue d'épisodes d'hypoglycémies spontanées.

Accélération de la protéolyse

Au cours de l'insuffisance rénale chronique avant dialyse, surviennent des complications métaboliques qui peuvent engendrer une dénutrition. En effet, quand le débit de filtration glomérulaire diminue, les substances, qui sont normalement filtrées et réabsorbées ou sécrétées par les tubules rénaux, sont accumulées dans le sang. Parmi ces substances, on trouve le phosphate, le sulfate, l'acide urique et les protons. L'accumulation dans le sang d'ions hydrogène, conduit au développement d'une acidose métabolique. L'acidose métabolique entraîne une insulino-résistance et un retard de croissance chez l'enfant, ainsi qu'un catabolisme accru de protéines et d'acides aminés. L'acidose stimule la dégradation protéique en activant la voie protéolytique ubiquitine-protéasome ATP (adénosine triphosphate) dépendante du muscle squelettique. Elle active également la déshydrogénase des acides aminés à chaîne ramifiée du muscle squelettique, enzyme limitant le catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée (Valine, Leucine, Isoleucine). Par son action stimulante sur la dégradation protéique et l'oxy-

dation des acides aminés, l'acidose peut contrebalancer la réponse adaptative à un régime pauvre en protéines. La correction de cette acidose métabolique entraîne la diminution de ce catabolisme chez l'adulte insuffisant rénal. Elle doit donc être recherchée et combattue énergiquement, et les valeurs de bicarbonatémie doivent être supérieures à 22 mmol/l. La correction de l'acidose nécessite la prescription d'agents alcalinisants (eau de Vichy, bicarbonate de sodium). La correction de l'acidose semble aussi améliorer le statut en vitamine D chez ces patients à haut risque de déficience en vitamine D.

Chez les patients en insuffisance rénale terminale, la mise en place du traitement par dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) s'accompagne d'événements cataboliques obligatoires, tels que la réalisation d'une fistule artério-veineuse ou la mise en place du cathéter péritonéal. De plus, en dialyse chronique, il existe un certain nombre de facteurs spécifiques pouvant entraîner une dénutrition. Ces traitements entraînent une perte obligatoire de calories et de protéines. Environ 30 grammes de glucose (120 calories) et 4 à 9 g d'acides aminés sont perdus à chaque séance d'hémodialyse dans le dialysat quand on utilise des membranes de dialyse de bas flux. Les pertes protéiques peuvent aller jusqu'à 10 g si le patient s'alimente au cours de la séance. Avec des membranes de dialyse à haut flux, ces pertes protéiques sont augmentées de 30 %. En dialyse péritonéale, les pertes quotidiennes d'azote sont plus importantes et sont d'environ 2 à 4 g d'acides aminés, auxquels il faut ajouter 6 grammes d'albumine par jour.

La deuxième cause de catabolisme protéique en hémodialyse est liée au contact du sang avec un corps étranger qu'est la membrane de dialyse. Il est bien établi actuellement que la nature de la membrane de dialyse a un impact sur le métabolisme protéique chez les patients en hémodialyse chronique. Les membranes dites bio-incompatibles activent de façon importante le système du complément, induisant ainsi un catabolisme protéique plus important, comparées aux membranes dites bio-compatibles et qui entraînent moins de réponse inflammatoire. L'activation du complément par ces membranes bio-incompatibles augmente la transcription de TNF- α (tumor necrosis factor-) qui pourrait stimuler la dégradation des protéines musculaires.

En dialyse péritonéale, les pertes protéiques peuvent atteindre 15 à 20 g par jour au cours d'épisodes de péritonites, ne se normalisant qu'après plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

Dyslipidémies

Les perturbations du métabolisme lipidique sont fréquentes au cours de l'insuffisance rénale chronique et peuvent avoir des conséquences nocives à long terme. La prévalence de l'hyperlipidémie chez les patients urémiques peut varier de 20 à 70 %. L'hypertriglycéridémie est habituelle avec diminution du HDL (lipoprotéine de haute densité), élévation des VLDL (lipoprotéines de très faible densité), de la lipoprotéine (a) ou Lp (a), susceptible de favoriser une athéromatose accélérée. Les LDL (lipoprotéine de faible densité) sont normales ou élevées. L'hypertriglycéridémie est due à un défaut de catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides. L'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) et de la triglycéride lipase hépatique est abaissée par l'urémie. L'acidose métabolique et l'hyperinsulinémie présentes chez ces patients contribuent à la réduction d'activité de la LPL. Les taux d'apolipoprotéine C-II, qui est le principal activateur de la lipoprotéine lipase, sont diminués en IRC. Un facteur circulant, inhibiteur de la lipoprotéine lipase, a été également isolé. Enfin, il existe un défaut de conversion des VLDL riches en triglycérides en LDL, conduisant à l'accumulation de lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) qui sont potentiellement athérogènes. Même si l'anomalie prédominante est le défaut de catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides, un excès de synthèse de triglycérides participe également à l'hyperlipidémie du patient urémique.

Les patients présentant un syndrome néphrotique ont une élévation quasi permanente des taux de LDL, VLDL et un taux de HDL cholestérol normal ou abaissé. Un excès de synthèse de VLDL est présent de façon précoce.

Le rôle de perturbation lipidique dans la progression de l'IRC a été mis en évidence dans certains modèles expérimentaux. L'administration d'un régime riche en lipides accélère le développement de la glomérulosclérose.

Concernant le traitement, malgré l'absence de données définitives en insuffisance rénale quant au bénéfice du traitement antilipémiant en termes de mortalité et morbidité, des conseils de prise en charge doivent être prodigués. La première étape est la prise en charge diététique (apport lipidique équivalent à 30 % de l'apport énergétique total et moins de 10 % de calories provenant des acides gras saturés), l'élimination des facteurs de risque cardio-vasculaire (tabac, obésité, hypertension artérielle), un meilleur contrôle glycémique chez les diabétiques et la consommation modérée d'alcool. Malgré ces modifications diététiques, un certain nombre de patients se maintiennent à un taux de cholestérol élevé nécessitant l'adjonction d'un traitement médicamenteux par des inhibiteurs de l'HMG-CoA (hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A) réductase. Cette classe de médicament, outre son action antilipémiante, semble avoir un effet antiprolifératif indépendant de l'effet hypolipémiant, par l'intermédiaire de son action sur le mévalonate, et pourrait avoir un effet néphroprotecteur.

Ostéodystrophie rénale et anomalies du métabolisme phospho-calcique

La régulation du métabolisme phospho-calcique dépend de deux systèmes hormonaux, la parathormone (PTH) et la 1,25-dihydroxycholecalciferol (calcitriol) qui est le métabolite actif de la vitamine D. La sécrétion de PTH entraîne une augmentation de la calcémie par libération du calcium osseux (stimulation des ostéoclastes) et stimulation de la réabsorption tubulaire rénale de calcium. De plus, la PTH diminue la réabsorption tubulaire proximale rénale de phosphore, elle augmente également la synthèse de calcitriol en stimulant la 1- α hydroxylase au niveau du tube contourné proximal. La vitamine D permet l'absorption intestinale de calcium et une augmentation de sa synthèse inhibe la sécrétion de PTH. Ces systèmes hormonaux subissent des modifications importantes au cours de l'insuffisance rénale chronique, puisque le rein est un des régulateurs de la balance phosphocalcique et le lieu de synthèse du calcitriol. Quand la fonction rénale décline, la réduction de la masse rénale entraîne une baisse de la production de calcitriol (fig. 2). Ceci, à terme, conduit de façon directe ou indirecte à une hyperparathyroïdie. L'altération de la fonction excrétrice rénale conduit à une accumulation de phosphore qui entraîne également, de manière directe ou indirecte, le développement d'une hyperparathyroïdie. Ces troubles du métabolisme phosphocalcique apparaissent très tôt et sont présents dès que la filtration glomérulaire diminue en dessous de 80 ml/min/1,73 m². Ils entraînent des manifestations osseuses qui associent, à des degrés variables, des lésions d'hyperparathyroïdie et d'ostéomalacie, encore appelées ostéodystrophie rénale. L'acidose métabolique favorise le développement de ces lésions. L'hyperparathyroïdie secondaire est souvent latente, mais peut se manifester par des douleurs osseuses, un prurit, correspondant à des dépôts calciques sous-cutanés qui peuvent également être conjonctivaux (œil rouge) ou articulaire (pseudogoutte calcique). Les signes radiologiques comportent une résorption osseuse sous-périostée, surtout présente au niveau des houppes phalangiennes (aspect en timbre-poste), aux extrémités des clavicules et sous la voûte du crâne (aspect piqueté). À un stade plus tardif, des calcifications, notamment vasculaires, peuvent être visibles. La calcémie est souvent normale ou modérément abaissée, et la phosphorémie ainsi que la PTH sont élevées. Les phosphatases alcalines osseuses sont élevées en raison du remodelage osseux.

L'ostéomalacie est moins fréquente. Ses manifestations cliniques sont identiques aux autres étiologies d'ostéomalacie. La calcémie est très basse, les phosphatases alcalines élevées et le taux de calcitriol est effondré.

Les autres manifestations sont les calcifications métastatiques qui surviennent à un stade tardif lorsque le produit phosphocalcique est très augmenté.

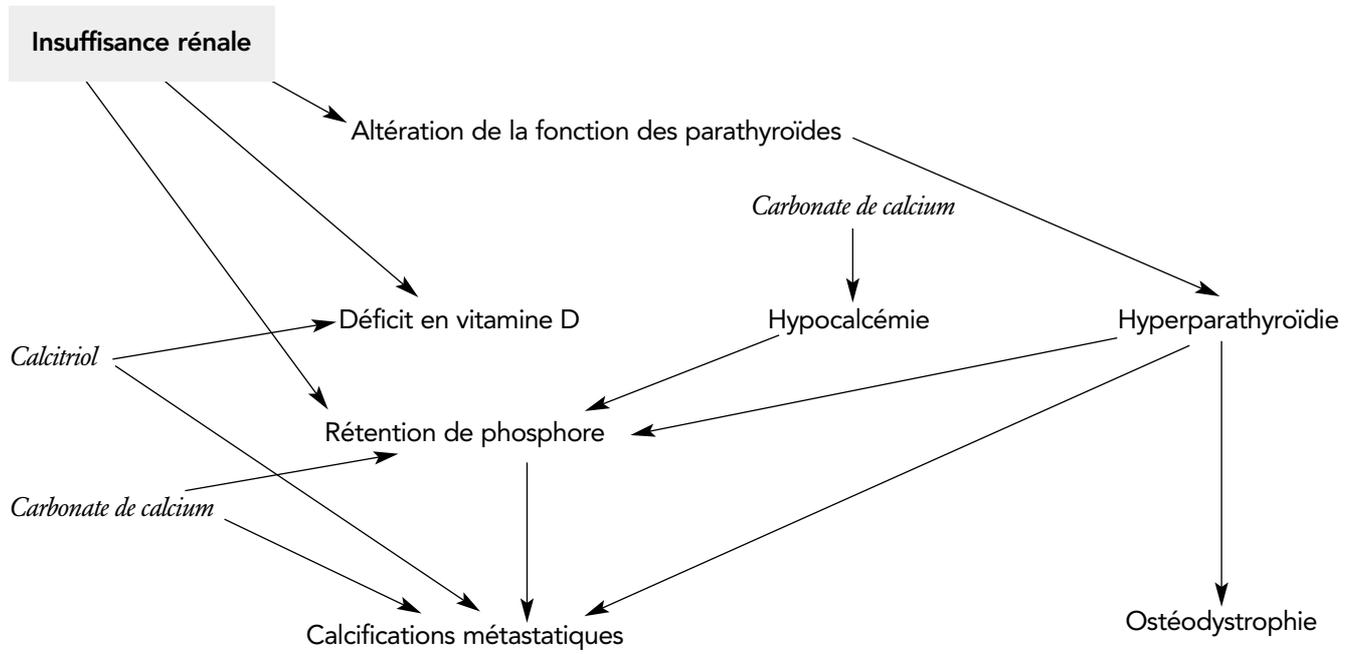


Figure 2
Conséquence de l'insuffisance rénale sur la régulation du métabolisme minéral