



Elargir la perspective...

Le Pr. Dominique DARMAUN dirige l'Unité 1280 mixte INRA/Université de Nantes « Physiologie des Adaptations Nutritionnelles » (PHAN).

Il coordonne les travaux du Dr DES ROBERT et à ce titre nous l'avons interrogé sur la place que ces recherches occupent au sein du projet global de l'Unité.

IBD : Pr. DARMAUN, comment s'inscrit le projet du Dr DES ROBERT dans le cadre de l'unité 1280 que vous dirigez ?

Pr. DARMAUN : *l'Unité PHAN appartient au Centre de Recherche en Nutrition Humaine de Nantes et est organisée autour de trois objectifs de recherche : « effets métaboliques et géniques des nutriments sur le colon adulte », « effets de la nutrition néo-natale sur la maturation de l'intestin » et « système nerveux central néo-natal et nutrition ». Les recherches de C. DES ROBERT entrent dans le cadre de la troisième thématique sachant qu'en fait ces deux dernières thématiques sont liées par la notion de « programmation métabolique ».*

IBD : Quelles hypothèses peut-on avancer pour expliquer le phénomène de programmation métabolique ?

Pr. DARMAUN : *Dans ses études, Barker a retrouvé une corrélation entre petit poids de naissance et risque ultérieur de pathologies cardiovasculaires et métaboliques. Le petit poids de naissance correspond en fait à une dénutrition in utero dont le principal mécanisme est constitué par des lésions vasculaires chez la mère avec une réduction du flux sanguin placentaire entraînant des carences chez le fœtus. Il semble que tout se passe comme si cette dénutrition programmait des gènes chez le fœtus et que cette programmation demeure ainsi après la naissance. Cette hypothèse est étayée par différents arguments comme les études épidémiologiques réalisées aux Pays Bas chez des enfants de petit poids de naissance nés de femmes enceintes, lors de période de famine durant la seconde guerre mondiale. Ces enfants ont été retrouvés plus tard plus exposés au risque vasculaire et métabolique. De plus, ce phénomène a été confirmé sur des modèles animaux de rates gestantes carencées en protéines.*

IBD : Que se passe-t-il après la naissance ?

Pr. DARMAUN : *on peut se demander ce qui pose en fait le plus de problème : avoir*

un petit poids de naissance ou rattraper le poids ensuite. Car faire grandir trop vite un petit nourrisson, par des apports supérieurs, est peut-être néfaste au regard de la notion de programmation métabolique. On est en droit d'imaginer que ces enfants sont susceptibles d'avoir une perturbation de la régulation de la prise alimentaire ou d'autres mécanismes qui font qu'ils seront sur nourris.

C'est justement l'orientation des recherches de l'équipe avec laquelle collabore C. DES ROBERT. L'hypothèse générale de travail est l'existence d'une programmation des centres qui régulent l'appétit, situés dans l'hypothalamus, et qui favoriserait une éventuelle hyperphagie chez les enfants de petit poids de naissance. Ils seraient ensuite prédisposés à une éventuelle obésité. L'idée d'une médiation par la leptine est envisagée. On sait en effet que celle-ci est sécrétée par le tissu adipeux. Or les nouveaux-nés de petit poids n'ont pratiquement pas de tissu adipeux. Ils ont donc une leptine plus basse. Il a été récemment découvert que cette hormone a des effets sur l'hypothalamus et sur le développement des centres de la satiété. Mais pour le moment ce ne sont que des hypothèses. ■

Norima/Compo Offset



La lettre

INSTITUT BENJAMIN DELESSERT

ACTUALITÉ

Questions à Marie-Françoise ROLLAND-CACHERA

Les recherches portant sur la prévention de l'obésité suscitent un grand intérêt. Ainsi Mme M.F. ROLLAND-CACHERA (INSERM U557, ISTNA-CNAM, Paris) a reçu en 2004 le Prix de Projets de Recherche de l'Institut Benjamin Delessert pour poursuivre l'étude ELANCE menée depuis 20 ans sur l'identification des facteurs prédictifs précoces de l'obésité.

Un entretien nous a permis de comprendre la teneur et les implications de l'étude ELANCE qu'elle a poursuivie avec son équipe, et tout particulièrement avec Mme M. DEHEEGER, durant vingt ans.

IBD : Mme ROLLAND-CACHERA, vous avez présenté les nouveaux résultats de cette étude en Pologne à la réunion de l'European Childhood of Obesity Group (ECOG, 1-3 juin 2006) dont les résumés ont été publiés dans la revue International Journal of Obesity. Pouvez-vous revenir sur cette étude et la démarche qui a guidé vos pas pour la réaliser ?

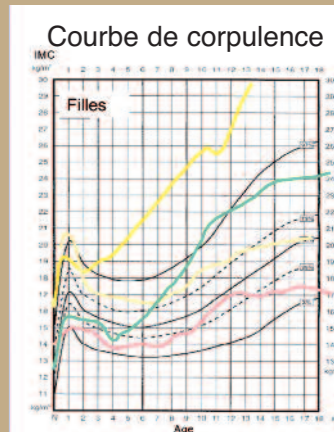
M.F. ROLLAND-CACHERA : *Les deux résultats présentés en juin dernier sont le reflet de notre démarche de recherche en général. D'une part l'anthropométrie et la croissance, en fait l'aspect purement mesure, et d'autre part, ce qui concerne les relations entre alimentation et obésité. Il y a un point commun qui unit ces deux thèmes, c'est la notion de prédiction de l'obésité, liée au caractère longitudinal d'ELANCE. La première présentation a pour thème la prédiction de l'obésité future à partir des mesures anthropométriques effectuées dès*

la plus jeune âge. La seconde analyse la façon dont on peut prédire le risque d'obésité ultérieure à partir de l'alimentation au début de la vie.

IBD : Comment est né le projet ELANCE ?

M.F. ROLLAND-CACHERA : *Malgré l'abondance des travaux sur l'obésité, il ressort que nous ne disposons pas aujourd'hui de données explicatives claires, univoques et définitives sur ses origines.*

Le thème « Nutrition et croissance », que nous avons abordé dès le début des années 80, est actuellement un des grands thèmes de recherche dans le monde. Nos travaux sur les courbes de corpulence, le rebond d'adiposité prédisant le risque d'obésité, ainsi que les hypothèses de David Barker sur les conséquences d'un petit poids de naissance, ont donné un grand élan aux recherches dans ce domaine.



Le creux de la courbe qui a lieu en moyenne à 6 ans est appelé « Rebond d'Adiposité ». Sur les quatre exemples représentés ici, deux enfants sont gros à un an. Parmi eux, l'un restera gros après un rebond précoce, l'autre rejoindra la moyenne après un rebond tardif. Deux autres enfants sont minces à un an, l'un restera mince après un rebond tardif, l'autre gagnera du poids après un rebond précoce. En général, les enfants devenus gros ont eu un rebond d'adiposité précoce.

(Rolland-Cachera et al., Am J Clin Nutr 1984)

ÉVÈNEMENT

47^e Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique

26 janvier 2007 / CNIT-PARIS

- ▶ Tissu adipeux - un organe majeur du métabolisme
- ▶ Remise Prix Benjamin DELESSERT 2007 au Professeur Ambroise MARTIN
- ▶ Flore intestinale et santé

Inscription : JAND2007@mci-group.com - Tél. : 01 53 85 82 75

Rolland-Cachera MF, Maillot M, Deheeger M, Bellisle F. Prediction of adult adiposity using two indicators : a 20 year follow-up study. Int J Obesity 2006 ;30,S12.- Rolland-Cachera MF, Maillot M, Deheeger M, Bellisle F. Nutritional intakes in early life and adult adiposity: the "ELANCE" two decade follow-up study. Int J Obesity 2006 ;30,S12.

ACTUALITÉ

Questions à Marie-Françoise ROLLAND-CACHERA pages 1 et 2

RENCONTRE

Clotilde DES ROBERT : page 3

ÉVÈNEMENT

47^e journée annuelle de nutrition et de diététique le 26 janvier 2007 page 4

➔ suite de la page 1 :

Questions à

Marie-Françoise

ROLLAND-CACHERA

Si cette période du début de vie, voire même avant puisque l'on étudie aussi la période fœtale, constitue le thème de recherche « prégnant » actuellement, il n'en a pas toujours été ainsi par le passé, et notamment quand nous avons commencé notre étude il y a vingt ans. L'idée de notre étude longitudinale sur la nutrition et la croissance a fait suite à notre proposition en 1984, du concept de « rebond d'adiposité » établi à partir des données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance réalisée par le Pr Michel Sempé. Nous avons mis en évidence que tous les enfants, devenus obèses par la suite, avaient en commun un rebond d'adiposité précoce. En moyenne le rebond avait lieu vers 3 ans au lieu de 6 chez les non-obèses. Il était devenu évident pour nous qu'il se passait quelque chose très tôt dans la vie de ces enfants et nous avons voulu explorer cette voie au moyen d'une nouvelle étude longitudinale comportant des données anthropométriques et de nutrition.

IBD : Comment avez-vous procédé ?

M.F. ROLLAND-CACHERA : Nous avons recruté des enfants se rendant dans les Centres de Bilan de Santé de l'Enfant de la CPAM de Paris pour des examens à 10 mois, 2 ans et 4 ans, puis nous les avons suivis tous les 2 ans à domicile. Nous avons poursuivi cette étude pendant 20 ans et nous avons pu constater l'excellente participation de ces jeunes volontaires

grâce à qui a pu être réalisée cette étude. Sur 94 sujets suivis jusqu'à 16 ans, 81 ont pu être retrouvés et parmi eux, 74 sont revenus à l'âge de 20 ans dans les Centres d'Examens de Santé de l'Adulte de la CPAM Paris, afin de participer à l'étude.

IBD : Quels sont vos principaux résultats ?

M.F. ROLLAND-CACHERA : Notre première publication sur les relations entre alimentation au début de la vie et risques ultérieurs date de 1995. Nous avons à ce moment là mis en évidence qu'un rebond d'adiposité précoce était significativement lié à l'excès de protéines à 2 ans. Il n'y avait pas de relation avec les graisses, ni avec les glucides. Ces résultats ont attiré notre attention sur la répartition des nutriments consommés par les enfants au début de la vie. Les apports en protéines étaient très élevés (4 fois les besoins en moyenne) et inversement, les apports en lipides étaient faibles (28% de lipides en moyenne à 10 mois, comparativement aux 50% de lipides du lait maternel). Ces apports sont la conséquence de restriction en graisses (peu d'assaisonnement et utilisation de laitages allégés). A cette époque d'autres études rapportaient des résultats similaires, mais l'idée d'un déséquilibre était rarement évoquée. On recommandait même de réduire encore les lipides.

L'examen à 20 ans, sur ce sous-échantillon, a confirmé nos premiers résultats. Concernant les relations entre apports en protéines et le rebond d'adiposité, par contre, ces apports n'étaient plus significativement associés à l'adiposité ultérieure.

La relation négative mais non significative déjà relevée en 1995 entre des apports lipi-

diques et l'adiposité ultérieure devenait maintenant significative à 20 ans. Par ailleurs, dans notre récente analyse, nous avons observé que la relation entre allaitement maternel et adiposité à 20 ans (les enfants allaités ayant une adiposité plus faible) était à la limite de la signification et devenait significative après ajustement sur les lipides consommés à 2 ans.

L'effet protecteur d'une alimentation non restreinte en graisses et sans excès de protéines est cohérent avec l'effet protecteur du lait maternel, naturellement riche en graisses et contenant des taux modérés de protéines. En fait ces résultats ne font que souligner une grande évidence, à savoir que ce qui se rapproche du lait maternel est ce qui est le meilleur pour le jeune enfant...

Le suivi anthropométrique jusqu'à 20 ans de l'étude ELANCE a, de son côté, confirmé l'intérêt de l'âge du rebond d'adiposité pour prédire l'adiposité future, qu'elle soit évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC) ou mesurée par impédance, mesure rendue possible grâce au prix de projet. Ce qui est nouveau est que la relation entre le rebond et l'adiposité à 20 ans était plus forte pour la masse grasse mesurée par impédance que pour l'IMC, confirmant l'intérêt du rebond dans les études sur l'obésité. De plus, la trajectoire de l'IMC correspondant à un rebond d'adiposité précoce (valeurs plus faibles de l'IMC avant le rebond puis plus élevées en suite) est particulièrement associée à divers risques. Barker (NEJM.2005) et Bhargava (NEJM.2004) ont montré récemment que cette évolution particulière était liée au risque de maladies cardiovasculaires et de diabète.

IBD : Avez-vous connaissance de travaux d'un esprit similaire au projet ELANCE ?

M.F. ROLLAND-CACHERA : oui bien sûr, depuis que nous avons commencé cette étude longitudinale, d'autres recherches ont été réalisées en Europe, en particulier au Danemark, en Angleterre, en Allemagne, en Islande. On s'aperçoit que les résultats vont globalement dans le même sens que les nôtres, même s'ils ne sont pas toujours confirmés. Soit il y a un effet négatif des apports élevés en protéines ou seulement des tendances, mais pas d'effet protecteur. Concernant les lipides il n'y a généralement pas d'effets négatifs et même plutôt des tendances inverses. Donc notre hypothèse qui a surpris il y a quelques années, n'est pas contredite par les travaux actuels. Mais beaucoup de chemin reste encore à faire pour expliquer les mécanismes. La poursuite de l'analyse de nos données, en particulier les résultats des analyses biologiques, nous aideront peut être à mieux comprendre le rôle de l'alimentation et ses effets à long terme.

IBD : Quels conseils pratiques peut-on tirer de vos recherches pour optimiser l'alimentation du jeune enfant ?

M.F. ROLLAND-CACHERA : il s'agirait avant tout d'encourager l'allaitement maternel et de donner aux enfants une alimentation adaptée à leur âge. Les régimes restreints en lipides, conçus pour des adultes qui veulent maigrir, ne conviennent pas aux petits de moins de 2 ans dont les besoins en énergie sont considérables (exprimés en kcal/kg de poids corporel, ils sont équivalents à 2 fois ceux de l'adolescent!). ■

Clotilde DES ROBERT, Effets à long terme d'un apport excessif de protéines en période néo-natale

Les récents travaux du Dr Clotilde DES ROBERT (Praticien Hospitalier, service de néo-natalogie, CHU de Nantes) en matière de nutrition néo-natale ont été récompensés par un Prix de Projets de Recherche en 2005. Nous avons souhaité revenir avec elle sur l'intérêt de ses recherches et les applications éventuelles en santé humaine.

IBD : Dr DES ROBERT, pourquoi avoir étudié l'impact d'un apport excessif en protéines en période néo-natale ?

C. DES ROBERT : nous nous sommes fondés essentiellement sur les travaux de Mme Rolland-Cachera qui a beaucoup travaillé en clinique sur l'excès d'apport protéique dans les 2 premières années de la vie, associé à un rebond d'adiposité précoce dans la vie et à une obésité tardive, mais aussi sur les travaux de Barker. Son étude épidémiologique a mis en évidence que des enfants nés avec un petit poids de naissance développaient à l'âge de 60 ans un risque plus important de maladies cardio-vasculaires, d'obésité, etc...

De tout ceci a découlé, dans les années 90, le concept « d'empreinte » ou de « programmation » métabolique selon lequel un événement durant la période néo-natale, nutritionnel ou autre, programmerait en quelque sorte le métabolisme pour s'adapter aux conditions en vigueur à ce moment là. Cependant par la suite, ce mécanisme adaptatif resterait fixé et continuerait de prévaloir dans des conditions redevenues « normales ».

De plus, l'étude de l'impact des protéines spécifiquement, nous a été dictée par le fait que ce sont elles essentiellement qui changent en période néo-natale, dans les formules lactées. Chez les prématurés tout particulièrement, les formules lactées sont riches en protéines comparativement au lait maternel.

IBD : pouvons nous revenir sur vos résultats ?

C. DES ROBERT : nous avons en fait obtenu des résultats différents, sur le court et sur le long terme.

A court terme, on observe l'apparition d'une insulino-résistance dans le groupe des animaux nourris avec un substitut de lait enrichi d'un excès de protéines : le ratio insuline/glucose du groupe 130% est plus élevé que celui du groupe 50% ($p < 0,05$). Les récepteurs GLUT2 (dans le foie) et GLUT4 (fibres musculaires et tissu adipeux) s'expriment au contraire plus fortement dans le groupe 50% comparativement au groupe 130%.

Sur le plan hormonal, la leptine est plus haute dans le groupe 130% que dans le groupe 50% ($p < 0,05$). Des modifications épigénétiques apparaissent aussi au niveau du tissu cérébral. Enfin, les données morphologiques (poids des différents organes) ne ramènent pas de différence notable.

A long terme les résultats préliminaires que nous avons trouvés ne se sont pas confirmés : il n'y a entre autres ni obésité ni insulino-résistance. Pour expliquer cette absence de différence observable entre les groupes, nous pensons que l'effet des animaux pouvait être trop faible, que la durée d'intervention nutritionnelle (8 jours) était trop réduite voire que l'augmentation du taux de protéines (30%) pouvait être trop modéré. En tout état de cause, il est toujours plus délicat d'interpréter un « non résultat ».

IBD : D'autres équipes ont-elles travaillé sur le même thème ?

C. DES ROBERT : Le modèle animal « pup in the cup », très pratique par les possibilités qu'il offre en matière d'intervention nutritionnelle, n'est utilisé que par très peu d'équipes dans le monde. A ma connaissance aucun travail équivalent au nôtre n'a été réalisé avec ce modèle. En revanche plusieurs travaux de manipulation nutritionnelle sur des rates gestantes ont été effectués. Cependant à la différence de notre modèle, les manipulations nutritionnelles chez la rate gestante sont plus difficiles d'interprétation : en effet lorsque l'on manipule l'alimentation d'une rate gestante il n'est pas facile d'analyser les répercussions. Le lait peut qualitativement être modifié mais a contrario, la mère peut puiser dans ses réserves pour maintenir la composition de son lait par exemple en protéines.

IBD : quelles sont les éventuelles implications en clinique humaine ?

C. DES ROBERT : C'est difficile de conclure avec les données actuelles mais ce que l'on peut avancer c'est que, probablement, il faut éviter une croissance (ou un rattrapage de croissance le cas échéant) trop rapide en période post-natale. Selon les données de la littérature actuelle on considère 2 populations : celle des prématurés et celle des enfants avec un retard de croissance in utero ou nés à terme. Pour les premiers, les besoins en acides aminés et en protéines sont très importants et doivent être très probablement couverts. Les nouveaux-nés à terme et peut-être ceux nés avec retard de croissance intra-utérin, n'en ont pas autant besoin.

IBD : Quelles suites comptez-vous donner à vos expérimentations

C. DES ROBERT : Nous envisageons de travailler sur un modèle de rat « pup in the cup » avec retard de croissance intra-utérin. Nous souhaitons étudier les effets des modifications de la nutrition post-natale avec un régime plus ou moins riche en protéines, et ceci sur le long terme. ■

L'étude en bref :

Expérimentation pratiquée chez des rats nouveau-nés, répartis en 3 groupes d'intervention recevant un substitut de lait de rate avec différents taux de protéines : 100%, 130% et 50% des apports protéiques usuels. Un groupe de rats allaités par leur mère sert de contrôle. Les animaux sont gastrotomisés à 7 jours de vie et élevés dans des « tasses » au bain-marie, durant la phase d'expérimentation d'où le nom du modèle : « pup in the cup ».

Après 8 jours de régime (J7-J15), les rats rejoignent leur mère et le sevrage est réalisé.

Pour l'analyse à court terme, les animaux sont sacrifiés à J15 et il est procédé à un prélèvement des tissus pour étude morphométrique, épigénétique et biochimique.

Pour l'analyse à long terme, une étude de la courbe de poids et de la tolérance au glucose est réalisée. Les animaux sont, dans ce cas, sacrifiés à J200.