

DOSSIER DU PARTICIPANT

JABD | Alimentation
Nutrition
Diététique

Journée Annuelle Benjamin Delessert

Vendredi 30 janvier 2015
CNIT - Paris-La-Défense



ORIGINE DEVELOPPEMENTALE DES MALADIES ET REPRODUCTION

Pascale Chavatte-Palmer

INRA, UMR1198 Biologie du Développement et Reproduction, Jouy en Josas
Fondation PremUp, Paris

Des études épidémiologiques chez l'homme et des données expérimentales chez l'animal ont permis de mettre en évidence qu'une malnutrition maternelle pendant la période périconceptionnelle et la croissance fœtale pouvait être à l'origine d'une augmentation du risque de développer une maladie métabolique à l'âge adulte (1). Chez la femme et la plupart des animaux domestiques, le pool ovarien d'ovocytes est fixé avant la naissance et dépend de la réserve de follicules primordiaux établie durant la vie fœtale. En revanche, chez le mâle, la production de spermatozoïdes est un phénomène continu après la puberté. Cependant, le développement des gonades mâles se met en place in utero et les cellules de Sertoli, qui jouent un rôle central dans le développement et les fonctions du testicule, prolifèrent de la vie fœtale jusqu'à la puberté. Un défaut dans leur développement aura aussi donc un impact sur les autres cellules testiculaires telles que les cellules de Leydig et les cellules germinales entraînant des dysfonctions à l'âge adulte. Ainsi, la fertilité ultérieure pourrait être affectée par l'environnement maternel durant la gestation, et ce, dans les deux sexes.

Les études épidémiologiques sont peu nombreuses. Elles sont essentiellement fondées sur les conséquences à long terme d'un retard de croissance intra-utérin. Une altération du développement gonadique a été observée dès le stade fœtal ou au moment de la naissance, aussi bien chez les garçons (cryptorchidie) que chez les filles. Au moment de la puberté, le bilan hormonal est altéré et peut être responsable d'hypofertilité à l'âge adulte. De plus, une relation entre le petit poids de naissance et la fragmentation des spermatozoïdes a été observée dans une population d'hommes partenaires de couples qui consultent pour infertilité. Le poids de la mère avant la conception peut aussi jouer un rôle : on observe en particulier une puberté plus précoce chez les filles et une altération des paramètres spermatiques associée à une diminution de la concentration plasmatique en inhibine B chez les hommes dont les mères avaient un IMC élevé avant la grossesse.

De nombreuses espèces animales sont utilisées pour étudier les effets de la nutrition maternelle sur la fonction de reproduction. En raison de la similitude dans la cinétique de développement gonadique entre les ruminants et les humains, les moutons sont un modèle de choix pour ces études, bien que espèces (rongeurs, lapins) apportent des informations intéressantes. Il a été montré dans plusieurs modèles que la sous-nutrition maternelle affecte la réponse hypophysaire à la GnRH ainsi que le développement et la fonction des gonades, mais que ces effets dépendent de l'ampleur et du moment de la sous-nutrition durant la gestation. L'excès nutritionnel chez la mère, qui est aussi souvent associé à un retard de croissance in utero dans les espèces domestiques, induit un retard du développement ovarien et une diminution du nombre de follicules primordiaux dans l'ovaire fœtal, une puberté précoce (femelles) ou tardive (mâles) et affecte à la fois la fonction ovarienne (augmentation de l'atrésie folliculaire dans l'ovaire adulte) et la fonction testiculaire, avec une diminution des concentrations plasmatiques en testostérone et du volume testiculaire. A l'heure actuelle, il reste difficile de préciser si ces effets sont directement liés à la surnutrition maternelle ou au retard de croissance intra-utérin qu'elle provoque.

Les mécanismes impliqués dans ces phénomènes demeurent mal connus, mais doivent faire intervenir des processus similaires à ceux décrits pour les autres maladies non-transmissibles dans le cadre des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD), tels que le statut hormonal maternel au moment de la conception (2), les mécanismes de stress oxydatif, ainsi que la transmission de marques épigénétiques.

En conclusion, il existe encore peu de données sur les effets d'un environnement maternel altéré sur la fonction de reproduction et la fertilité, mais les données existantes indiquent qu'il joue un rôle important (3, 4). De nouvelles études chez l'homme et dans les modèles animaux sont nécessaires, d'autant qu'il a été observé une augmentation du risque d'infertilité chez les hommes nés avec un RCIU (5).

[1] Portha B, Fournier A, Kioon MDA, Mezger V, & Movassat J (2014) Early environmental factors, alteration of epigenetic marks and metabolic disease susceptibility. *Biochimie* 97:1-15.

[2] O'Shaughnessy PJ & al (2011) *Endocrinology of the mammalian fetal testis. Reproduction* 141:37-46.

[3] Chavatte-Palmer P, Debus N, Dupont C, & Camous S (2014) Nutritional programming and the reproductive function of the offspring. *Anim Prod Sci* 54:1166-1176.

[4] Chadio S & Kotsampasi B (2014) The role of early life nutrition in programming of reproductive function. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 5(01):2-15.

[5] Faure C, et al. (2014) Are semen parameters related to birth weight? *Fertil Steril*:in press.

NUTRITION, POIDS ET FERTILITE CHEZ LA FEMME

Dr Isabelle Cédric-Durnerin

Service de Médecine de la reproduction, Hôpital Jean Verdier, Bondy

Le surpoids et l'obésité atteignent près d'un tiers des femmes en âge de procréer en France. Il est bien démontré que l'obésité féminine altère tant la fertilité naturelle que les résultats des traitements de l'infertilité. Cependant cette altération est modifiable et réversible. Par ailleurs, l'obésité et la nutrition au moment de la conception peuvent avoir un effet trans-générationnel qu'il est important de connaître, tant sur la santé que la fertilité des descendants. Ainsi, il s'agit d'un problème de santé publique. La prévention de ces conditions et l'information des patientes sont primordiales.

La fertilité naturelle

Poids, nutrition et mode de vie

Le surpoids augmente le risque d'infertilité par trouble de l'ovulation avec un risque très augmenté si l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m². Cependant, indépendamment du poids, il existe un rôle important de la nutrition et du type de régime alimentaire: il a été montré un effet néfaste de la consommation excessive d'acide gras (fast food), de glucides à fort index glycémique (sucres, soda), et de protéines animales (viande rouge). Au contraire, le régime méditerranéen est associé à une meilleure fertilité. De même, l'activité physique et le mode de vie jouent un rôle clef dans l'amélioration des troubles de l'ovulation chez les patientes en surpoids ou obèse.

Rôle de l'histoire du poids : de la naissance à la conception

Un surpoids à n'importe quel moment de la vie de la femme peut avoir un impact sur sa fécondité naturelle. Dès la naissance, le poids est corrélé à la fertilité ultérieure, avec une fécondabilité naturelle diminuée chez les femmes ayant un petit poids à la naissance [1]. Le poids à l'adolescence et chez l'adulte jeune affecte l'âge de la première grossesse, chez l'homme comme chez la femme. Enfin, au moment de la conception, le surpoids et l'obésité diminue la fécondabilité naturelle. Cet impact est plus marqué chez les femmes nullipares [2] et si l'homme présente également une obésité [3].

Le Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

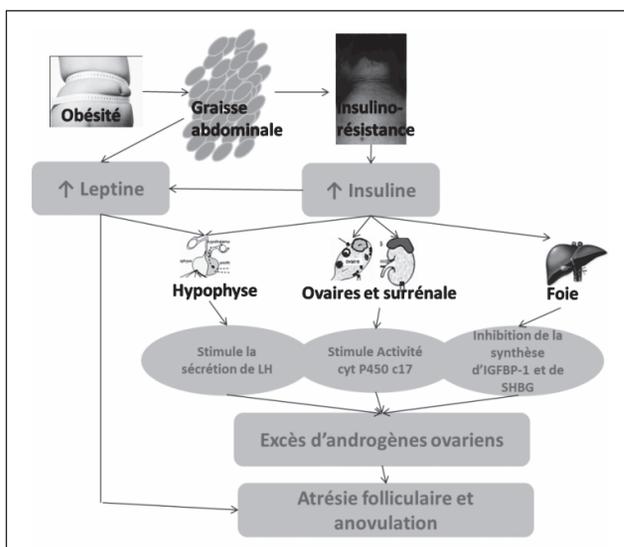
SOPK et syndrome métabolique

Bien qu'aucun élément du syndrome métabolique ne fasse partie des critères diagnostiques du SOPK, cette pathologie ovarienne est souvent considérée comme une maladie métabolique. En effet, une insulino-résistance et une obésité sont retrouvées chez une majeure partie des patientes et près de 1/3 de ces femmes ont une intolérance au glucose ou un diabète patent. Ainsi, un syndrome métabolique est présent chez 8 à 46% des patientes présentant un SOPK et doit systématiquement être recherché dans cette population.

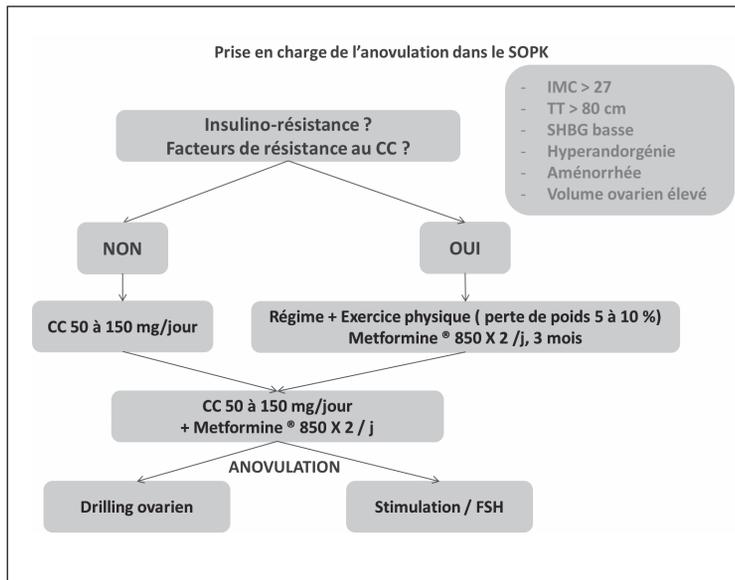
Pour rappel, en 2005, la Fédération Internationale du Diabète (FID) a proposé une nouvelle définition associant systématiquement un tour de taille > 80 cm pour les femmes européennes à 2 des critères suivant : HTA (>130-85 mmHg), Hypertriglycéridémie (>1.5 g/l), diminution du HDL cholestérol (<0.5 g/l) et/ou une glycémie à jeun > 1g/L. La mesure du tour de taille est considérée comme un élément majeur du syndrome métabolique car il reflète l'adiposité abdominale et l'insulinorésistance. Celle-ci est un facteur primordial à l'origine de l'anovulation. Les différents éléments impliqués sont décrits dans le schéma ci-contre (adapté de Pasquali et al, BJOG 2006)

Par ailleurs, non seulement l'obésité et l'insulino-résistance sont des facteurs à l'origine de l'anovulation, mais ils ont également un impact majeur sur la prise en charge du SOPK. En effet, ce sont des facteurs de risque de :

- résistance au citrate de clomiphène
- seuil de FSH élevé
- échec de drilling
- fausses couches spontanées (multiplication par 5 du risque de FCS)
- complications de la grossesse



Prise en charge du SOPK



La prise en charge de l'obésité et de l'insulino-résistance fait partie intégrante du traitement de l'anovulation dans le SOPK. Ainsi, une restriction calorique associée à un exercice physique peut permettre le rétablissement d'une ovulation spontanée. En effet, il a été montré qu'une perte de poids de 5 à 10 % suffit pour améliorer les chances de grossesse spontanée ou induite. Par ailleurs, les modifications du style de vie au long cours sont primordiales afin de prévenir les complications à long terme du syndrome métabolique. Le schéma ci-dessous propose stratégie de prise en charge de l'anovulation liée au SOPK adaptée en fonction de la présence ou non d'une insulino-résistance.

Les résultats en assistance médicale à la procréation (AMP)

Bien qu'obésité et surpoids soient associés directement à l'infertilité par le biais des troubles de l'ovulation, la majorité des patientes infertiles obèses ou en surpoids le sont pour les mêmes causes que les femmes de poids normal. L'obésité est alors un cofacteur qu'il faut prendre en compte dans la prise en charge de l'infertilité. En effet, le surpoids et l'obésité diminuent les chances de naissance suite à un traitement d'AMP, et ce essentiellement à cause d'une augmentation importante (multiplication par 2) du risque de fausses couches spontanées [4,5]. Cependant, ils diminuent également les chances d'obtention d'une grossesse [6]. Les mécanismes à l'origine de l'augmentation du risque FCS et de la diminution des chances de grossesse sont mal élucidés et controversés. Chez les patientes bénéficiant d'un don d'ovocytes, il ne semble pas qu'il y ait d'impact de l'IMC de la donneuse sur les chances de grossesse et l'évolution de celle-ci alors qu'il existe une diminution du taux de grossesses débutantes en fonction de l'IMC de la receveuse. Ainsi il semblerait que l'impact soit essentiellement lié à un trouble de l'implantation et non à la qualité ovocytaire. Cependant, certaines études ou modèles animaux suggèrent un impact de l'obésité sur la qualité ovocytaire lié à un stress oxydatif [7,8] alors que des études utilisant l'analyse morphocinétique des embryons ne retrouvent pas d'effet de l'IMC sur la qualité embryonnaire [9].

Quoi qu'il en soit, il est primordial d'informer les patientes qui rentrent dans un programme d'AMP des conséquences de l'obésité sur les résultats des traitements et sur les complications obstétricales. Les modifications du mode de vie, incluant régime alimentaire, règles hygiéno-diététiques et surtout exercice physique doivent faire partie intégrante de notre prise en charge des couples en AMP car ceux-ci améliorent les chances de grossesses et diminuent les risques de fausses couches. Enfin, la prise en charge de l'obésité chez les patientes en cours d'AMP doit également intégrer les autres paramètres pronostiques importants comme la réserve ovarienne ou l'âge de la patiente.

- [1] E. A. Nohr et al « Waiting time to pregnancy according to maternal birthweight and prepregnancy BMI », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, janv. 2009.
- [2] L. A. Wise, et al « An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, 2010.
- [3] C. H. Ramlau-Hansen et al « Subfecundity in overweight and obese couples », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, 2007.
- [4] V. Rittenberg et al « Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis », *Reprod. Biomed. Online.*, 2011.
- [5] M. Metwally et al « Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence », *Fertil. Steril.*, 2008.
- [6] B. Luke et al « The effect of increasing obesity on the response to and outcome of assisted reproductive technology: a national study », *Fertil. Steril.*, 2011.
- [7] L. L.-Y. Wu et al « The impact of obesity on oocytes: evidence for lipotoxicity mechanisms », *Reprod. Fertil. Dev.*, 2011.
- [8] N. Igosheva et al « Maternal diet-induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes », *PLoS One*, 2010.
- [9] J. Bellver et al « Similar morphokinetic patterns in embryos derived from obese and normoweight infertile women: a time-lapse study », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, 2013.

NUTRITION ET REPRODUCTION : LA PART DU MALE

Rachel Levy

Hôpital Jean Verdier, Biologie de la reproduction, 93143 Bondy, France

Hôpital Tenon, Biologie de la reproduction, 75020 Paris, France

Introduction

Le père joue un rôle fondamental dans toute la période de péri-conception. De nombreux facteurs concernant le mode de vie et l'environnement (médicaments, alcool, tabac, pollution, exposition à la chaleur, alimentation, activité physique, sommeil...) sont en effet susceptibles d'agir sur la fertilité chez la femme, mais aussi chez l'homme. Le poids notamment est un facteur qui influence de façon importante la fertilité des hommes, la qualité de leurs gamètes et le développement de l'embryon, puis du fœtus.

Obésité masculine et hypofertilité

En France, l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les couples en âge de procréer est alarmante. Une femme sur trois et un homme sur deux sont en surpoids (IMC \geq 25) et 15 % des femmes et des hommes sont obèses (IMC \geq 30) [1].

En ce qui concerne l'adiposité abdominale (facteur de risque de syndrome métabolique), 43 % des femmes ont un tour de taille supérieur à 88 cm et 27 % des hommes, un tour de taille supérieur à 100 cm [1].

Quant au statut nutritionnel, il est loin d'être idéal. 57 % des hommes et 77 % des femmes ont des apports en calcium inférieurs aux ANC. 35 % ont une fréquence de consommation en fruits et légumes insuffisante et 35 % ont des apports totaux en lipides $<$ 35 % des AESA/j [2].

Or, trois grandes études épidémiologiques ont montré une relation dose-effet entre l'IMC de l'homme et l'hypofertilité du couple. Cette association entre le poids du père et un allongement du délai nécessaire à concevoir est surtout mise en évidence à partir d'un IMC $>$ 35 (notion de plateau). Plus l'indice de masse corporelle (IMC) est élevé et plus le risque d'hypofertilité est augmenté : OR* surpoids ou obésité = 1,12 (1,01-1,25) [3], OR surpoids et obésité = 1,15 et 1,49 (1,09-1,22 et 1,34-1,64) [4] et OR surpoids et obésité = 1,20 et 1,36 (1,04-1,38 et 1,13-1,63) [5].

Dans la plupart des études menées chez des couples infertiles, on observe une incidence plus élevée de l'obésité chez l'homme en cas d'infertilité masculine [6-9]. En fécondation in vitro (FIV), on observe un impact négatif d'un IMC élevé de l'homme (et de la femme) de façon combinée et de façon indépendante sur les taux de naissance [10]. Plus l'IMC de l'homme est élevé et moins il y aurait de chances de grossesse en FIV [11].

L'impact négatif de l'IMC élevé de l'homme sur le taux de naissances vivantes en FIV ou ICSI serait associé à un taux de blastulation diminué [12,13]. Au niveau des gamètes, plus l'IMC de l'homme augmente et plus le risque de présenter une oligozoospermie ou une azoospermie est élevé. Il semble en être de même chez des hommes maigres [14].

Plus l'IMC de l'homme est élevé et plus il y a un risque d'ADN spermatique fragmenté, élément associé à un risque accru de moindre fécondance et de fausse couche. L'obésité abdominale tend également à diminuer le nombre total de spermatozoïdes et leur mobilité [15].

Ainsi, le poids (IMC) n'est pas le seul paramètre à évaluer : la masse grasse, le statut métabolique (lipidique, glucidique...) et l'alimentation doivent être prises en compte.

L'alimentation (l'apport en antioxydants en particulier) peut modifier certains paramètres spermatiques. Un stress oxydatif accru peut occasionner des lésions susceptibles de diminuer leur pouvoir fécondant [16-19].

Le concept de DOHaD

Au cours des dernières années, un ensemble de données épidémiologiques chez l'homme et des études expérimentales chez l'animal ont confirmé le rôle majeur du concept de « l'origine développementale de la santé et des maladies » (DOHAD). C'est surtout au cours du développement fœtal que l'environnement joue un rôle crucial. Mais chaque période du développement - de la gamétogenèse, de la fécondation et du développement embryonnaire précoce et tardif - est caractérisée par une susceptibilité distincte à différents facteurs environnementaux.

Les mécanismes des effets de l'environnement au cours du développement sont très complexes, sans doute multifactoriels. Parmi eux, les marques épigénétiques tiennent aujourd'hui une place particulière. Ces marques épigénétiques, qui correspondent à une modification de l'expression des gènes, traduisent les effets de l'environnement et se manifestent par des altérations de la structure et/ou des fonctions de

* odds ratio : risque relatif rapproché. Plus l'odds ratio est éloigné de 1, plus l'effet est important.

différents organes et cellules (cellules β , muscle, adipocytes, rein, foie...). Ces modifications programmées au cours du développement confèrent un risque accru à l'âge adulte de développer une obésité, une hypertension, un diabète voire d'altérer la fonction de reproduction, lorsque l'environnement post-natal est différent de l'environnement développemental.

Une étude chez le lapin a permis d'observer ainsi un impact négatif de l'hyperlipidémie-hypercholestérolémie maternelle sur le poids des testicules et des épидидymes des descendants lapins mâles et sur les concentrations en testostérone, montrant ainsi l'importance de l'alimentation maternelle dans le développement des fonctions de reproduction masculine [20].

La sous-nutrition pendant la grossesse a également un impact sur la spermatogénèse et sur le fonctionnement des cellules somatiques comme l'ont montré plusieurs études récentes. Les souris mâles nées avec un retard de croissance intra-utérin, lié à une malnutrition in utero, développent une obésité et une intolérance au glucose et leurs petits (2^e génération) aussi ! Cette malnutrition in utero induit des modifications épigénétiques dans les spermatozoïdes de la première génération, transmises aux cellules somatiques de la deuxième génération [21].

Une autre étude a mis en évidence une augmentation significative de méthylation de l'ADN de Peg3 et de H19 dans les spermatozoïdes des souriceaux nés de mères obèses et de mères diabétiques [22].

Un impact sur plusieurs générations

L'étude de Bygren dans le village d'Overkalix en Suède, sur plusieurs générations, a bien montré que des petites-filles dont les grand-mères paternelles avaient été exposées au cours de leur grossesse à un changement drastique dans leur nourriture (d'abondante à pauvre), avaient plus de risque de développer des maladies cardiovasculaires [23].

Qu'en est-il du rôle du père ?

Des études expérimentales chez l'animal ont confirmé l'impact de l'obésité paternelle induite par l'alimentation sur la santé métabolique et reproductive de deux générations de souris. Il existe ainsi une transmission transgénérationnelle d'un phénotype métabolique via des marques épigénétiques hérissables portées par les spermatozoïdes [24,25].

Plus récemment, Wei et al. a montré pour la première fois, chez les mammifères, que l'environnement (père pré-diabétique DT2- non génétique) modifie les marques épigénétiques portées par le spermatozoïde transmises aux générations suivantes. Il a ainsi observé une intolérance au glucose et une insulino-résistance chez les descendants [26].

La transmission porte sur des modifications moléculaires (méthylation de l'ADN, acétylation des histones, microARN) testiculaires et des cellules germinales mâles [27].

Pour Soubry et al., qui a étudié le sang du cordon de 79 bébés et de leurs parents, un défaut de l'empreinte génomique paternelle (incomplète ou instable) durant la spermatogénèse est associé à l'obésité paternelle et transmis à la descendance [28].

Les interventions nutritionnelles

Quelques données chez l'animal (souris, lapin) suggèrent qu'une perte de poids régulière et l'exercice physique améliorent la santé métabolique, restaurent les fonctions spermatiques altérées et le développement embryonnaire et fœtal [29].

Chez l'homme, il existe peu d'études. Une étude a été réalisée sur une petite série pendant 4 mois avec des hommes très motivés et il a été observé une amélioration de la qualité spermatique, du statut hormonal et métabolique, de la graisse viscérale abdominale avec naissance d'enfants et améliorations très significatives des conditions du stress oxydant locales séminales [30].

Ne serait-il pas nécessaire aussi de donner des folates aux hommes en pré et périconception ? Des tests sur des souris comparant la descendance de mâles soumis à un régime alimentaire carencé en folates avec celle de mâles nourris normalement relèvent une augmentation de près de 30% des anomalies congénitales (malformations très sévères au niveau du crâne et de la colonne vertébrale) chez les portées dont le père avait des taux réduits en folates [31].

Ainsi, il faudrait prendre en considération l'ensemble de l'environnement périconceptionnel de la femme et de l'homme : cela permettrait d'améliorer la santé du couple, la qualité de leurs gamètes, la qualité de l'embryon, le taux de naissance (meilleurs résultats en AMP) et la santé de l'enfant.

Conclusion

La prévalence de l'obésité augmente et touche les sujets de plus en plus jeunes. Il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique. Il faut agir tôt, avant la conception d'où l'importance de la consultation préconceptionnelle du couple.

Cette prise en charge très précoce proposée aux Pays Bas aux couples en désir d'enfants semble efficace : elle permet de diminuer de 30 % les facteurs de risque avec une augmentation de plus de 65 % des chances de concevoir en FIV [32].

- [1] *ObEpi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. INSERM/Kantar/Roche*
- [2] *Castetbon K et al. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). Br J Nutr 2009*
- [3] *Sallmén M et al. Reduced fertility among overweight and obese men. Epidemiology 2006*
- [4] *Ramlau-Hansen CH et al. Subfecundity in overweight and obese couples. Hum Reprod. 2007*
- [5] *Nguyen RH et al. Men's body mass index and infertility. Human Reproduction 2007*
- [6] *Magnusdotir EV et al. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. Hum Reprod 2005*
- [7] *Hanafy S, Halawa FA, Mostafa T, et al. Serum leptin correlates in infertile oligozoospermic males. Andrologia 2007;39:177-80.*
- [8] *Zorn B et al. Leptin levels in infertile male patients are correlated with inhibin B, testosterone and SHBG but not with sperm characteristics. Int J Androl 2007*
- [9] *Pauli EM, Legro RS, Demers LM et al. Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. Fertil Steril. 2008;90:346-51.*
- [10] *Petersen GL et al. The influence of female and male body mass index on live births after assisted reproductive technology treatment; a nationwide register-based cohort study. Fertil Steril 2013*
- [11] *Keltz J et al. Overweight men: clinical pregnancy after ART is decreased in IVF but not in ICSI cycles. J Assist Reprod Genet 2010*
- [12] *Bakos HW et al. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. Fertil Steril 2011*
- [13] *Colaci DS et al. Men's body mass index in relation to embryo quality and clinical outcomes in couples undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 2012*
- [14] *Sermondade N et al. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. Arch Intern Med 2012*
- [15] *Dupont C et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. Asian J Androl 2013*
- [16] *Young SS et al. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. Hum Reprod 2008*
- [17] *Mendiola J et al 2009 Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. Fertil Steril 2009*
- [18] *Vujkovic M et al. Associations between dietary patterns and semen quality in men undergoing IVF/ICSI treatment. Hum Reprod 2009*
- [19] *Schmid TE et al. Elemental composition of human semen is associated with motility and genomic sperm defects among older men. Hum Reprod 2013*
- [20] *Dupont C et al. Impact of maternal hyperlipidic hypercholesterolaemic diet on male reproductive organs and testosterone concentration in rabbits. J Dev Orig Health Dis 2014*
- [21] *Martinez D et al. In utero undernutrition in male mice programs liver lipid metabolism in the second-generation offspring involving altered Ixra DNA methylation. Cell Metab 2014*
- [22] *Ge ZJ et al. Maternal obesity and diabetes may cause DNA methylation alteration in the spermatozoa of offspring in mice. Reprod Biol Endocrinol 2014*
- [23] *Bygren LO et al. Change in paternal grandmothers' early food supply influenced cardiovascular mortality of the female grandchildren. BMC Genet 2014*
- [24] *Ng SF et al. Chronic high-fat diet in fathers programs -cell dysfunction in female rat offspring. Nature 2010*
- [25] *Fullston T et al. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. Hum Reprod 2012*
- [26] *Wei Y et al. Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. Proc Natl Acad Sci U SA 2014*
- [27] *Fullston T et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. FASEB J 2013*
- [28] *Soubry A et al. Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. BMC Med 2013*
- [29] *McPherson NO et al. Improving metabolic health in obese male mice via diet and exercise restores embryo development and fetal growth. PLoS One 2013*
- [30] *Faure C et al. In subfertile couple, abdominal fat loss in men is associated with improvement of sperm quality and pregnancy: a case-series. PLoS One 2014*
- [31] *Lambrot R et al. Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes. Nat Commun 2013*
- [32] *Twigt JM et al. The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment. Hum Reprod 2012*

GROSSESSES APRES CHIRURGIE BARIATRIQUE

Cécile Ciangura

Praticien Hospitalier, Services de Nutrition et de Diabétologie, Pôle Cœur et Métabolisme, Institut de Cardiométabolisme et Nutrition ICAN, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris

Les données de la littérature donnent des informations relativement concordantes et rassurantes sur l'issue des grossesses après chirurgie bariatrique, en particulier grâce aux importants registres du nord de l'Europe. Ces données sont néanmoins d'un faible niveau de preuve puisqu'il n'y a pas d'étude randomisée. Il est essentiel d'interpréter les résultats de ces études en tenant compte des complications liées à l'obésité, en particulier l'obésité massive, qui augmente les risques pour la mère (infertilité, diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie, complication thrombo-embolique, prise de poids importante), pour le fœtus (macrosomie, malformation, mort fœtale *in utero*) et les complications obstétricales (fausse couche spontanée, césarienne, hémorragie du post partum).

La chirurgie bariatrique n'est pas associée à une augmentation des malformations congénitales : en prenant pour référence les femmes avec un IMC entre 20 et 24 kg/m², le risque de malformations est de 1.09 entre 25 et 29 kg/m², 1.14 entre 30 et 34 kg/m², 1.3 au dessus de 35 kg/m², et 1.09 pour les femmes opérées avant leur grossesse, mais ce dernier résultat est non significatif. Quelques cas, isolés, d'anomalie de fermeture du tube neural associée à une carence en folates (n=6) ont été rapportés, ainsi des anomalies hématologiques et neurologiques néonatales sur carence en vitamine B12 (n=5), de complications oculaires par carence en vitamine A (n=4) et de troubles de la coagulation par carence en vitamine K (n=2) chez le nouveau né, ou encore de Gayet Wernicke maternel par carence en vitamine B1 (n=1) dans un contexte d'hyperhémis gravidarum. Ces graves complications surviennent pour des mères qui sont dans des situations nutritionnelles défavorables par absence de prise de suppléments vitaminiques et/ou de suivi, et/ou dans un contexte de troubles digestifs, et ce quel que soit le type de chirurgie (dérivation et bypass mais aussi anneau et sleeve). Le risque de carence (en particulier en fer, vitamine B12, calcium, acide folique, voire en vitamine A et K) est fréquent du fait de la malabsorption, de la réduction des apports alimentaires éventuellement accentuée par les intolérances liées à la grossesse, et de l'augmentation des besoins physiologiques pendant la grossesse. Il semble variable selon le type d'intervention chirurgicale et la qualité du suivi, et atteint dans les rares études observationnelles 20 à 50% pour la vitamine A et la vitamine B12, 7 à 47% pour la vitamine D, et 40 à 50 % pour la ferritine par exemple.

L'autre complication spécifique de la chirurgie bariatrique concerne les problèmes mécaniques qui peuvent être favorisés par l'expansion utérine et l'hyperpression abdominale, et les difficultés à poser le diagnostic sur des symptômes digestifs qui peuvent être pris pour une simple conséquence de la grossesse ou un problème médical. En cas de douleur abdominale, de vomissements ou d'intolérance alimentaire, un examen obstétrical rassurant doit faire consulter immédiatement le chirurgien digestif. Il peut s'agir de déplacement ou migration de l'anneau, d'occlusion intestinale sur hernie interne après bypass (jusqu'à 1% dans une série danoise) ou de cholécystite.

La chirurgie n'augmente pas le risque de mort fœtale *in utero*, de transfert en néonatalogie, ni les décès néonataux. En revanche, plusieurs études s'accordent sur l'augmentation significative du risque de prématurité (qu'elle soit spontanée ou induite, avant 37 SA ou avant 32 SA) d'un facteur 1,5 à 1,8 par rapport aux femmes non opérées. Ce risque concerne en particulier les femmes dont l'IMC dépasse 35 kg/m², et persiste après ajustement sur l'IMC en début de grossesse, l'âge, la parité, le tabac, le niveau d'éducation et l'année d'accouchement. Il existe aussi une augmentation du risque de petit poids de naissance d'un facteur 2 après ajustement sur les mêmes facteurs. Ces risques obstétricaux sont indépendants du type de procédure chirurgicale et du délai de l'intervention. Les résultats sont contradictoires entre les études pour les fausses couches spontanées, les déclenchements et les césariennes. Le risque de diabète gestationnel et de prééclampsie est diminué par rapport à des femmes obèses non opérées ou aux grossesses de ces femmes avant l'intervention, mais il est toujours supérieur à celui des femmes d'IMC normal.

Même si les données sont dans l'ensemble rassurantes, les femmes opérées nécessitent une prise en charge multidisciplinaire pendant leur grossesse (idéalement avant la conception), et ce quel que soit le type d'intervention et le délai depuis la chirurgie: un suivi obstétrical renforcé compte tenu du risque accru de prématurité et de petit poids ; une prise en charge nutritionnelle diététique et vitaminique (la correction des déficits existants et la prise de folates sont indispensables dès la période préconceptionnelle, une supplémentation systématique pendant la grossesse paraît raisonnable, à adapter aux dosages sanguins), et un avis chirurgical au moindre doute de complication mécanique. Il ne faut pas oublier que ces patientes sont à plus haut risque de diabète gestationnel, voire de diabète de type 2 (d'où l'intérêt d'un dépistage précoce par une glycémie à jeun en plus du test habituel), d'hypertension artérielle, éventuellement de troubles respiratoires et du sommeil compte tenu de leur obésité ancienne ou actuelle que des femmes de corpulence normale. Le desserrage systématique de l'anneau n'est plus de pratique courante du fait du risque de

reprise de poids qui y est associé. Il est en revanche indiscutable en cas de troubles digestifs. Même si aucune donnée ne permet de préciser un délai optimal pour une conception, les recommandations préconisent d'attendre que le poids soit stabilisé (12 à 18 mois), de rechercher une grossesse avant d'opérer, et de corriger les carences en préconceptionnel. Ces résultats sont préliminaires, incomplets et doivent être confirmés sur de plus larges études. La chirurgie bariatrique apparaît comme une option de prise en charge en cas d'infertilité liée à l'obésité. La question du devenir métabolique des enfants issus de ces grossesses reste posée.

- [1] *Devlieger R, Guelinckx I, Jans G, Voets W, Vanholsbeke C, Vansant G. Micronutrient levels and supplement intake in pregnancy after bariatric surgery: a prospective cohort study. PLoS One. 2014 Dec*
- [2] *Obstetric, Neonatal, and Child Outcomes for Women with Previous Bariatric Surgery: A Review of the Clinical Evidence [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Sep 05.*
- [3] *Andreasen LA, Nilas L, Kjær MM. Operative complications during pregnancy after gastric bypass--a register-based cohort study. Obes Surg. 2014 Oct;24(10):1634-8.*
- [4] *Josefsson A, Bladh M, Wiréhn AB, Sydsjö G. Risk for congenital malformations in offspring of women who have undergone bariatric surgery. A national cohort. BJOG. 2013 Nov;120(12):1477-82*
- [5] *Berlac JF, Skovlund CW, Lidegaard O. Obstetrical and neonatal outcomes in women following gastric bypass: a Danish national cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014 May;93(5):447-53.*
- [6] *Roos N, Neovius M, Cnattingius S, Trolle Lagerros Y, Sääh M, Granath F, Stephansson O. Perinatal outcomes after bariatric surgery: nationwide population based matched cohort study. BMJ. 2013 Nov 12;347:f6460.*
- [7] *Obstetric, Neonatal, and Child Outcomes for Women with Previous Bariatric Surgery: A Review of the Clinical Evidence [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Sep 05*

FORMATION ET EVOLUTION DES PREFERENCES ALIMENTAIRES DES ENFANTS

Sylvie Issanchou

Directrice de recherche INRA, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, Dijon

Introduction

La plupart des préférences alimentaires sont apprises, cet apprentissage débutant avant même la naissance. Les premières années de vie ont été décrites comme particulièrement importantes puisqu'il a été montré que les préférences alimentaires au cours de l'enfance, de l'adolescence et même jusqu'à l'âge adulte étaient significativement corrélées aux choix alimentaires observés entre 2 et 3 ans [1]. Plusieurs étapes clés jalonnent cette période d'apprentissage : la période d'alimentation lactée, la période de diversification alimentaire, et la période dite de 'néophobie alimentaire'. Je présenterai ici les facteurs qui peuvent influencer la formation des préférences alimentaires durant les premières années de vie, et comment ces préférences peuvent être modifiées chez les enfants jusqu'à l'âge d'environ 5 ans.

Les apprentissages in utero

Les premières expositions gustatives et olfactives ont lieu in utero. Les systèmes gustatif et olfactif sont en effet fonctionnels avant la naissance. Les bourgeons du goût émettent des informations au système nerveux central vers la 26^{ème} semaine de gestation [2] et à partir de 7 mois la réactivité olfactive du nouveau-né prématuré est comparable à celle du nouveau-né à terme [3]. Les cellules gustatives sont stimulées par les composés sapides du liquide amniotique que le fœtus avale et des variations de l'environnement intra-utérin en substances sapides, telles que l'urée, le glucose ou divers ions, moduleraient la tendance du fœtus à déglutir [4]. Certains composés aromatiques des aliments ingérés par la femme enceinte passent dans le liquide amniotique qui est avalé par l'enfant. Cette exposition olfactive intra-utérine est perçue et mémorisée par le fœtus et influence le comportement du nourrisson. Ainsi, les enfants nés de femmes ayant consommé des aliments anisés en fin de grossesse sont attirés par cette odeur à la naissance, alors que ce n'est pas le cas des enfants nés de mères n'en ayant pas consommé [5]. La mémoire et l'impact de ces expériences olfactives prénatales semblent perdurer au moins plusieurs mois. En effet, des nourrissons de 6 mois environ dont les mères ont consommé du jus de carotte pendant trois semaines en fin de grossesse présentent moins de mimiques faciales négatives pour des céréales additionnées de jus de carotte en comparaison à des céréales additionnées d'eau alors qu'aucune différence de réaction vis-à-vis des deux types de céréales n'est observée pour les enfants de mères n'ayant pas consommé de jus de carotte pendant leur grossesse [6]. Nous ne savons pas encore si de tels apprentissages prénataux peuvent influencer les préférences alimentaires plus tard dans l'enfance mais ils peuvent donc faciliter l'introduction d'aliments autres que le lait.

Les préférences gustatives et olfactives à la naissance

Le nouveau-né qui reçoit sur sa langue des solutions de diverses substances sapides présente des mimiques faciales qui traduisent une appréciation différente pour les différents saveurs. Ainsi, une stimulation sucrée déclenche des réactions interprétées comme une manifestation de plaisir par des observateurs qui ne connaissent pas la nature de la stimulation [7]. A l'inverse, la stimulation amère déclenche des réactions interprétées comme des signes de déplaisir. Les réactions observées avec une stimulation acide sont différentes de celles provoquées par une stimulation amère mais suggèrent également le déplaisir. Les mimiques faciales observées en réponse à une stimulation salée s'étendent de l'indifférence au rejet.

Le nouveau-né prématuré ou à terme fait preuve de capacités de discrimination olfactives très fines. Il est, par exemple, capable de distinguer l'odeur du lait de sa mère et celle du lait d'une autre mère [8]. S'il n'est pas possible de dire que les nouveau-nés présentent un pattern de réponses hédoniques identique à celui des adultes, il apparaît toutefois que les nouveau-nés expriment des réactions d'attraction ou de rejet qui sont présentes trois jours après la naissance et indépendamment des expériences prénatales. En effet, l'acide butyrique déclenche une plus grande fréquence de mimiques négatives pour la vanilline [9]. De plus, le lait maternel apparaît particulièrement attractif pour le nouveau-né et même un nouveau-né de quelques jours nourri depuis sa naissance avec une formule infantile montre plus de mouvements de bouche, interprétés comme signes d'appétence, pour l'odeur d'un lait humain que pour celle de sa formule infantile [10].

La période d'alimentation lactée

La préférence pour la saveur salée apparaît vers l'âge de 4 mois [11]. La préférence innée pour l'eau sucrée est maintenue chez le nourrisson qui a reçu de l'eau sucrée pendant les six premiers mois alors qu'elle diminue chez celui qui n'en a pas reçu. Cet effet est encore apparent à 24 mois [12]. Plus la durée de l'allaitement maternel est longue, plus les nourrissons de 6 mois préfèrent une solution de glutamate de sodium, de saveur umami ; cette association pourrait être due à la concentration en glutamate plus élevée dans le lait

maternel que dans les formules infantiles standards [13]. Les nourrissons exposés à des formules à base de protéinées hydrolysées ou nourris avec du lait de soja ont des patterns de préférences gustatives particuliers qui persistent dans l'enfance jusqu'à l'âge de 4-5 ans mais pas au-delà [14,15].

Certains composés aromatiques des aliments ingérés par la femme allaitante passent dans son lait, et augmentent l'acceptation, au début de la diversification, des aliments qui portent ces mêmes arômes. Ainsi, la consommation de jus de carotte par la femme allaitante entraîne une diminution des mimiques faciales négatives pour des céréales additionnées de jus de carotte en comparaison à des céréales additionnées d'eau [6]. L'effet d'un apprentissage précoce pour un arôme spécifique a pu être observé à très long terme. Des adultes (âge moyen : 29 ans) ayant été nourris avec une formule infantile aromatisée à la vanille ont montré une préférence significative pour un ketchup légèrement aromatisé à la vanille par rapport à un ketchup standard alors que des adultes nourris au lait maternel préféraient le ketchup standard [16].

La composition du lait maternel en composés volatils pouvant varier d'un jour à l'autre, voire d'une tétée à l'autre en fonction des aliments consommés par la mère, les enfants nourris au lait maternel sont exposés à une variété d'arômes. Cette variété de stimulations pourrait expliquer le fait que les enfants nourris au lait maternel acceptent plus facilement les aliments nouveaux lors de la diversification que les enfants nourris avec une formule infantile [17-19]. Ainsi, l'allaitement maternel rendrait plus facile la transition vers une alimentation diversifiée.

Des études épidémiologiques ont montré des associations entre les pratiques d'allaitement et les habitudes alimentaires ultérieures, même lorsque l'analyse prenait en compte les caractéristiques sociales des mères. Le fait d'avoir reçu un allaitement maternel est positivement associé à des habitudes alimentaires plus saines à l'âge de 2 ans [20] et entre 2 et 8 ans [21], un allaitement exclusif d'au moins 3 mois est associé à une consommation de légumes plus importante à l'âge de 4 ans [22] ; la durée de l'allaitement maternel est associée à la variété alimentaire à l'âge de 2 ans [23], à la consommation de fruits mais pas à celle de légumes à l'âge de 6-8 ans [24]. Une plus longue durée d'allaitement maternel est associée à une consommation plus importante de fruits et légumes chez les enfants entre 2 et 4 ans dans quatre cohortes européennes (the ALSPAC cohort in the UK, EDEN in France, the Portuguese Generation XXI Birth Cohort, and the Greek Euro-Prevall study) [25].

La période de diversification alimentaire

Entre 5 et 6 mois, âge le plus fréquent en France pour le début de diversification, les nourrissons acceptent généralement très bien les aliments qui leur sont offerts [26]. Néanmoins, différentes caractéristiques de la conduite de la diversification susceptibles de favoriser l'acceptabilité des aliments à court ou à plus long terme ont été étudiées.

La première caractéristique est l'âge d'introduction des aliments nouveaux. L'analyse des données des quatre cohortes mentionnées ci-dessus ne révèle pas d'association claire et significative pour toutes les cohortes entre l'âge d'introduction des fruits et légumes et leur consommation ultérieure. A 12 mois les enfants qui avaient débuté la diversification avec des légumes ont une consommation journalière de légumes 38% plus élevée que les enfants qui avaient débuté la diversification avec des fruits mais à 23 mois cette différence n'est plus observée [27].

L'âge d'introduction des textures autres que des textures de purées lisses est un facteur peu étudié mais qui semble important. A 12 mois l'appréciation et la consommation des carottes en morceaux est positivement liée aux expériences antérieures avec des textures variées, et en particulier avec des morceaux [28]. De plus une enquête a montré que des enfants de 15 mois qui n'ont reçu des aliments grossièrement écrasés qu'après l'âge de 10 mois sont considérés par leurs parents comme plus difficiles à nourrir [29]. Ces effets semblent persister à long terme puisqu'à 7 ans, les enfants qui n'ont reçu des textures grossières qu'à partir de 9 mois consomment moins fréquemment un grand nombre de d'aliments, en particulier moins de fruits et légumes et sont décrits comme plus difficiles que les enfants pour lesquels l'introduction de textures grossières a eu lieu entre 6 et 9 mois [30].

La variété des expériences en début de diversification est, parmi les caractéristiques étudiées, celle qui semble la plus déterminante. Les nourrissons exposés, en tout début de diversification, à des légumes différents d'un jour à l'autre acceptent plus facilement de nouveaux aliments que des enfants exposés à un seul aliment [31]. Cet effet est plus marqué chez les enfants préalablement nourris au lait maternel [18]. Toutefois, l'exposition à une variété de fruits améliore l'acceptabilité d'un nouveau fruit mais pas celle d'un nouveau légume [32].

Enfin, l'exposition répétée est une stratégie efficace pour vaincre un rejet initial: si un légume que la mère considère comme rejeté par son enfant est à nouveau proposé pendant huit repas, un jour sur deux, son acceptation augmente [33]. L'effet semble persister puisque deux ans et demi après l'expérience, une majorité des enfants mangent encore cet aliment initialement rejeté. Toutefois, d'après une enquête il apparaît que les mères persistent rarement plus de trois fois [34]. Cette stratégie se révèle tout aussi, voire plus efficace que des mécanismes de conditionnement associatif telles que l'association flaveur-flaveur, c'est à dire

l'association entre une saveur nouvelle et une saveur déjà appréciée, ou l'association saveur-nutriments, c'est-à-dire l'association entre la saveur et la valeur positive liée à la satiété apportée par des calories [35].

La période dite de néophobie alimentaire

Si l'âge de 5-6 mois semble être une période favorable des aliments autres que le lait, à l'âge de 2-3 ans, l'enfant commence à devenir difficile pour la nourriture et on observe une diminution de la variété des choix alimentaires entre 2 et 3 ans [36]. Deux comportements partiellement corrélés sont observés : la néophobie alimentaire, correspondant à un refus des aliments nouveaux et le caractère difficile correspondant au refus d'un nombre substantiel d'aliments familiers [37]. Deux autres caractéristiques sont souvent décrites par les parents qui rapportent que leur enfant est difficile à nourrir, il s'agit du petit appétit et du peu de plaisir à manger [37]. Une étude longitudinale américaine rapporte un pourcentage d'enfants difficiles de 40% à l'âge de 3 ans, 49% à 5 ans et 30% à 7 ans [38]. La néophobie alimentaire diminue clairement après l'âge de 8-9 [39].

Néanmoins pendant cette période, et même si l'acceptation initiale d'aliments nouveaux est plus faible qu'à l'âge de 5-6 mois [40], l'exposition répétée reste une stratégie efficace pour qu'un enfant accepte de consommer un aliment nouveau [41-45]. Cette stratégie semble nettement moins efficace pour augmenter la consommation d'un aliment déjà familier chez des enfants d'âge compris entre 3 et 6 ans [46]. Associer un légume amer à un ingrédient bien apprécié ou dense en énergie pourrait être une bonne stratégie pour augmenter la préférence pour la saveur du légume, en particulier pour les enfants particulièrement sensibles à l'amertume [47]. D'autres stratégies souvent utilisées par les parents ont été étudiées. Le fait de féliciter un enfant ou de lui donner une récompense s'il a accepté de goûter un aliment a donné lieu à des résultats opposés [48-50]. Il est également possible pour un enfant d'apprendre à apprécier un aliment en regardant ses camarades [51] ou en regardant un adulte et plus si cet adulte est sa mère plutôt qu'une personne non familière [52] mais il faut que le modèle soit vraiment enthousiaste.

Les parents utilisent généralement plusieurs stratégies pour faire consommer à leur enfant des aliments que celui-ci refuse. Dans une enquête conduite auprès de 500 mères françaises ayant un enfant entre 20 et 36 mois, nous avons montré que les facteurs associés positivement aux difficultés alimentaires de l'enfant étaient d'un côté un style permissif et des pratiques visant à satisfaire les désirs de l'enfant, d'un autre côté un style autoritaire et des pratiques coercitives et de récompense. A l'inverse, plus les motivations des mères lors de l'achat d'aliments pour leur enfant étaient centrées sur la qualité des aliments, moins leur enfant était difficile à nourrir [37].

Conclusion

Les recommandations en matière d'alimentation du jeune enfant portent encore essentiellement sur la nature des aliments à proposer à chaque âge. Les résultats actuels permettent de compléter ces recommandations en abordant la question de «comment proposer» les aliments et en particulier comment conduire la diversification alimentaire.

- [1] Nicklaus S, Boggio V, Chabanet C, Issanchou S: A prospective study of food preferences in childhood. *Food Qual Pref* 2004, 15:805-818.
- [2] Doty RL, Shah M: Taste and smell. In *Encyclopedia of infant and early childhood development*, Edited by Marshall MH, Janette BB. Academic Press; 2008:299-308.
- [3] Marlier L, Gaugler C, Astruc D, Messer J: La sensibilité olfactive du nouveau-né prématuré. *Archives de Pédiatrie* 2007, 14:45-53.
- [4] Mennella JA, Beauchamp GK: The early development of human flavor preferences. In *Why we eat what we eat The psychology of eating*, Edited by Capaldi ED. American Psychological Association; 2001:83-112.
- [5] Schaal B, Marlier L, Soussignan R: Human foetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem Senses* 2000, 25:729-737.
- [6] Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK: Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics* 2001, 107:e88.
- [7] Rosenstein D, Oster H: Differential facial responses to four basic tastes in newborns. *Child Dev* 1988, 59:1555-1568.
- [8] Marlier L, Schaal B: Familiarité et discrimination olfactive chez le nouveau-né : Influence différentielle du mode d'alimentation. In *L'odorat chez l'enfant : perspectives croisées*, Edited by Schaal B. PUF; 1997:47-61.
- [9] Soussignan R, Schaal B, Marlier L, Jiang T: Facial and autonomic responses to biological and artificial olfactory stimuli in human neonates: Re-examining early hedonic discrimination of odors. *Physiol Behav* 1997, 62:745-758.
- [10] Marlier L, Schaal B: Human newborns prefer human milk: Conspecific milk odor is attractive without postnatal exposure. *Child Dev* 2005, 76:155-168.
- [11] Beauchamp GK, Cowart BJ, Moran M: Developmental changes in salt acceptability in human infants. *Dev Psychobiol* 1986, 19:17-25.
- [12] Beauchamp GK, Moran M: Acceptance of sweet and salty tastes in 2-year-old children. *Appetite* 1984, 5:291-305.
- [13] Schwartz C, Chabanet C, Laval C, Issanchou S, Nicklaus S: Breastfeeding duration: influence on taste acceptance over the first year of life. *Br J Nutr* 2013, 109:1154-1161.
- [14] Mennella JA, Beauchamp GK: Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Hum Dev* 2002, 68:71-82.
- [15] Liem DG, Mennella JA: Sweet and sour preferences during childhood: role of early experiences. *Dev Psychobiol* 2002, 41:388-395.
- [16] Haller R, Rummel C, Henneberg S, Pollmer U, Köster EP: The influence of early experience with vanillin on food preference later in life. *Chem Senses* 1999, 24:465-467.

- [17] Sullivan SA, Birch LL: *Infant dietary experience and acceptance of solid foods. Pediatrics* 1994, 93:271-277.
- [18] Maier AS, Chabanet C, Schaal B, Leathwood PD, Issanchou SN: *Breastfeeding and experience with variety early in weaning increase infants' acceptance of new foods for up to two months. Clin Nutr* 2008, 27:849-857.
- [19] Hausner H, Nicklaus S, Issanchou S, Mølgaard C, Møller P: *Breastfeeding facilitates acceptance of a novel dietary flavour compound. Clin Nutr* 2010, 29:141-148.
- [20] Abraham EC, Godwin J, Sherriff A, Armstrong J: *Infant feeding in relation to eating patterns in the second year of life and weight status in the fourth year. Public Health Nutrition* 2012, 15:1705-1714.
- [21] Grieger JA, Scott J, Cobiac L: *Dietary patterns and breast-feeding in Australian children. Public Health Nutr* 2011, 14:1939-1947.
- [22] Burnier D, Dubois L, Girard M: *Exclusive breastfeeding duration and later intake of vegetables in preschool children. Eur J Clin Nutr* 2011, 65:196-202.
- [23] Scott JA, Chih TY, Oddy WH: *Food variety at 2 years of age is related to duration of breastfeeding. Nutrients* 2012, 4:1464-1474.
- [24] Skinner JD, Carruth BR, Bounds W, Ziegler P, Reidy K: *Do food-related experiences in the first 2 years of life predict dietary variety in school-aged children? J Nutr Educ Behav* 2002, 34:310-315.
- [25] de Lauzon-Guillain B, Jones L, Oliveira A, Moschonis G, Betoko A, Lopes C, Moreira P, Manios Y, Papadopoulou NG, Emmett P, et al.: *The influence of early feeding practices on fruit and vegetable intake among preschool children in 4 European birth cohorts. The American Journal of Clinical Nutrition* 2013, 98:804-812.
- [26] Lange C, Visalli M, Jacob S, Chabanet C, Schlich P, Nicklaus S: *Maternal feeding practices during the first year and their impact on infants' acceptance of complementary food. Food Qual Pref* 2013, 29:89-98.
- [27] Barends C, de Vries JHM, Mojet J, de Graaf C: *Effects of starting weaning exclusively with vegetables on vegetable intake at the age of 12 and 23 months. Appetite* 2014, 81:193-199.
- [28] Blossfeld I, Collins A, Kiely M, Delahunty C: *Texture preferences of 12-month-old infants and the role of early experiences. Food Qual Pref* 2007, 18:396-404.
- [29] Northstone K, Emmett P, Nethersole F, ALSPAC study team: *The effect of age of introduction to lumpy solids on foods eaten and reported feeding difficulties at 6 and 15 months. J Hum Nutr Diet* 2001, 14:43-54.
- [30] Coulthard H, Harris G, Emmett P: *Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age. Maternal & Child Nutrition* 2009, 5:75-85.
- [31] Gerrish CJ, Mennella JA: *Flavor variety enhances food acceptance in formula-fed infants. Am J Clin Nutr* 2001, 73:1080-1085.
- [32] Mennella JA, Nicklaus S, Jagolino AL, Yourshaw LM: *Variety is the spice of life: Strategies for promoting fruit and vegetable acceptance during infancy. Physiol Behav* 2008, 94:29-38.
- [33] Maier A, Chabanet C, Schaal B, Issanchou S, Leathwood P: *Effects of repeated exposure on acceptance of initially disliked vegetables in 7-month old infants. Food Qual Pref* 2007, 18:1023-1032.
- [34] Maier A, Chabanet C, Schaal B, Leathwood P, Issanchou S: *Food-related sensory experience from birth through weaning: Contrasted patterns in two nearby European regions. Appetite* 2007, 49:429-440.
- [35] Remy E, Issanchou S, Chabanet C, Nicklaus S: *Repeated exposure of infants at complementary feeding to a vegetable puree increases acceptance as effectively as flavor-flavor learning and more effectively than flavor-nutrient learning. J Nutr* 2013, 143:1194-1200.
- [36] Nicklaus S, Chabanet C, Boggio V, Issanchou S: *Food choices at lunch during the third year of life: increase in energy intake but decrease in variety. Acta Paediatr* 2005, 94:1023-1029.
- [37] Rigal N, Chabanet C, Issanchou S, Monnery-Patris S: *Links between maternal feeding practices and children's eating difficulties. Validation of French tools. Appetite* 2012, 58:629-637.
- [38] Carruth BR, Skinner JD: *Revisiting the picky eater phenomenon: neophobic behaviors of young children. Journal of the American College of Nutrition* 2000, 19:771-780.
- [39] Nicklaus S, Boggio V, Chabanet C, Issanchou S: *A prospective study of food variety seeking in childhood, adolescence and early adult life. Appetite* 2005, 44:289-297.
- [40] Caton SJ, Blundell P, Ahern SM, Nekitsing C, Olsen A, Møller P, Hausner H, Remy E, Nicklaus S, Chabanet C, et al.: *Learning to eat vegetables in early life: the role of timing, age and individual eating traits. Plos One* 2014, 9:e97609.
- [41] Bouhhal S, Issanchou S, Chabanet C, Nicklaus S: *'Just a pinch of salt'. An experimental comparison of the effect of repeated exposure and flavor-flavor learning with salt or spice on vegetable acceptance in toddlers. Appetite* 2014, 83:209-217.
- [42] Caton SJ, Ahern SM, Remy E, Nicklaus S, Blundell P, Hetherington MM: *Repetition counts: repeated exposure increases intake of a novel vegetable in UK pre-school children compared to flavour-flavour and flavour-nutrient learning. Br J Nutr* 2013, 109:2089-2097.
- [43] Hausner H, Olsen A, Møller P: *Mere exposure and flavour-flavour learning increase 2-3 year-old children's acceptance of a novel vegetable. Appetite* 2012, 58:1152-1159.
- [44] de Wild V, de Graaf C, Jager G: *Efficacy of repeated exposure and flavour-flavour learning as mechanisms to increase preschooler's vegetable intake and acceptance. Pediatric Obesity* 2014, Epub ahead of print:n/a-n/a.
- [45] de Wild VWT, de Graaf C, Jager G: *Effectiveness of flavour nutrient learning and mere exposure as mechanisms to increase toddler's intake and preference for green vegetables. Appetite* 2013, 64:89-96.
- [46] Wardle J, Cooke LJ, Gibson EL, Sapochnik M, Sheiham A, Lawson M: *Increasing children's acceptance of vegetables; a randomized trial of parent-led exposure. Appetite* 2003, 40:155-162.
- [47] Fisher JO, Mennella JA, Hughes SO, Liu Y, Mendoza PM, Patrick H: *Offering "dip" promotes intake of a moderately-liked raw vegetable among preschoolers with genetic sensitivity to bitterness. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2012, 112:235-245.
- [48] Birch LL, Marlin DW, Rotter J: *Eating as the "Means" activity in a contingency: Effects on young children's food preference. Child Dev* 1984, 55:431-439.
- [49] Fildes A, van Jaarsveld CHM, Wardle J, Cooke L: *Parent-administered exposure to increase children's vegetable acceptance: A Randomized Controlled Trial. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2014, 114:881-888.
- [50] Remington A, Anez E, Croker H, Wardle J, Cooke L: *Increasing food acceptance in the home setting: a randomized controlled trial of parent-administered taste exposure with incentives. The American Journal of Clinical Nutrition* 2012, 95:72-77.
- [51] Birch LL: *Effects of peer model's food choices and eating behaviors on preschooler's food preferences. Child Dev* 1980, 51:489-496.
- [52] Hendy HM, Raudenbush B: *Effectiveness of teacher modeling to encourage food acceptance in preschool children. Appetite* 2000, 34:61-76.

EPIDEMIOLOGIE DES DIABETES : QUELLES EVOLUTIONS ?

Anne Fagot-Campagna

CnamTS, Direction de la stratégie, des études et des statistiques, Etudes sur les pathologies et les patients, Paris

En 2012, d'après les données du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (Sniiram), plus de 2,8 millions de personnes étaient prises en charge pour diabète en France, parmi les bénéficiaires du régime général d'Assurance maladie qui couvre 86% de la population (1). La prévalence, sans prendre en compte le diabète méconnu ou non traité, était ainsi estimée à 4,9%, et la croissance des effectifs à 3,6% par an, soit plus de 102 000 personnes entre 2011 et 2012. Cette augmentation est en partie liée au vieillissement et à l'accroissement de la population, mais aussi à l'évolution des facteurs de risque du diabète, tels que l'obésité et la sédentarité. Il s'agit donc là essentiellement du diabète de type 2, qui englobe plus de 92% des cas de diabète. Des disparités géographiques étaient toujours observées : les prévalences, à âge et sexe comparables, étaient beaucoup plus importantes dans le nord et l'est de la métropole (jusqu'à 6,3% en région Nord-Pas-de-Calais), et encore plus dans les départements d'Outremer (jusqu'à 10,5% à La Réunion), tout comme la prévalence de l'obésité.

En 2011, l'âge moyen des personnes diabétiques était de 65 ans, plus du quart (28%) avaient 75 ans et plus, un peu plus de la moitié étaient des hommes (52%) (2). Les personnes diabétiques étaient plus souvent défavorisées : 14% des personnes de moins de 60 ans bénéficiaient de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUc), soit 2 fois plus que l'ensemble de la population d'étude à âge et sexe comparables. La proportion de personnes diabétiques bénéficiant d'une affection de longue durée pour diabète était de 71%. Le nombre de décès observés dans l'année s'élevait à 66 900, soit 2,7% des personnes diabétiques, et l'âge moyen au décès à 77 ans. Une surmortalité de 30% était observée, après ajustement sur l'âge et le sexe, par rapport à la population générale.

Si la gravité du diabète provient essentiellement de ses complications, celles-ci peuvent être prévenues ou leur évolution peut être retardée par le contrôle du risque vasculaire, et par un dépistage et une prise en charge précoce des complications. Les études Entred ont mis en évidence une diminution importante du niveau de risque vasculaire (pression artérielle, lipides, HbA1c) chez les personnes diabétiques entre 2001 et 2007, en lien avec une prise en charge thérapeutique plus intensive (3). En revanche, l'obésité (41%) et le surpoids (39%) continuaient à progresser, et le tabagisme (13%) ne régressait pas chez les diabétiques de type 2. Ces études ont aussi démontré une prise en charge plus active des complications. La qualité du suivi a continué, depuis, à s'améliorer mais des carences importantes persistent, en particulier dans le dépistage de la néphropathie et du risque podologique (4).

Si les études Entred n'ont pas permis de mettre en évidence de baisse de fréquence des complications, on a néanmoins observé pour la première fois en France une diminution de l'incidence des amputations du membre inférieur (5). Mais la prise en charge précoce reste insuffisante, même dans ce champ. Par exemple, s'il existe une augmentation des hospitalisations pour plaie du pied qui témoigne d'une prise en charge plus intensive, le recours aux soins podologiques ambulatoires reste insuffisant, bien qu'ils soient pris en charge par forfait par l'Assurance maladie.

Les données du Sniiram de 2012 montrent qu'un quart des personnes diabétiques étaient aussi prises en charge pour une maladie cardio-neuro-vasculaire, et en particulier une insuffisance cardiaque, une coronaropathie, une artériopathie des membres inférieurs, un accident vasculaire cérébral et un trouble du rythme ou de la conduction cardiaque (2). Il existait une augmentation de fréquence de l'ensemble de ces pathologies de 50% par rapport à l'ensemble de la population. Une personne diabétique sur dix était prise en charge pour une maladie respiratoire chronique (+40%), 5% pour une maladie psychiatrique, essentiellement un trouble dépressif (+40%), 3% pour une maladie du foie ou du pancréas (+210%), et 1% pour insuffisance rénale chronique terminale (+280%). La fréquence de la prise en charge pour cancer, bien qu'élevée (11%), ne différait pas, globalement, de celle de l'ensemble de la population. Dans l'ensemble, le diabète s'accompagne donc à la fois de complications et de comorbidités fréquentes qui complexifient sa prise en charge.

En conclusion, la prévalence du diabète continue d'augmenter, essentiellement du fait du diabète de type 2. Elle continuera à augmenter ne serait-ce que par le vieillissement de la population. Les personnes diabétiques sont mieux prises en charge, mais une marge de progrès importante reste à obtenir dans le contrôle du risque vasculaire, la prise en charge hygiéno-diététique et l'arrêt du tabagisme, comme dans le dépistage du risque podologique et de la néphropathie. Les complications du diabète, en particulier cardio-neuro-vasculaires, restent fréquentes, ainsi que les comorbidités, du fait d'un allongement probable

de la durée de vie avec le diabète. Certaines des complications ou comorbidités ont un retentissement important sur la qualité de vie. Enfin, la surmortalité des personnes diabétiques reste élevée. La prise en charge multidisciplinaire des personnes diabétiques, plus souvent socialement défavorisées, et leur implication dans la gestion de cette pathologie complexe, restent des enjeux de santé publique.

- [1] *Rapport CnamTS. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2015.* <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapport-charges-et-produits-pour-l-annee-2015.php>
- [2] *Cosker K, Denis P, Tala S, Rigault A, Rivière S, Pestel L, Tuppin P, Fagot-Campagna A. Pathologies associées, états de santé et traitements des personnes diabétiques en France : les données du Sniiram 2011.* *Bull Epidemiol Hebd* 2014 ;30-31 :507-513.
- [3] *Rapport InVS. Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2001-2007. Caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques.* <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Echantillon-national-temoin-representatif-des-personnes-diabetiques-Entred-2007-2010>
- [4] *Rapport Drees. L'état de santé de la population en France.* <http://www.drees.sante.gouv.fr/01-l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2011,9985.html>
- [5] *Denis P, Fagot-Campagna A, Samson, S, Allemand H, Polton D, Fosse S. Une bonne nouvelle : la légère baisse du taux d'amputation chez les personnes diabétiques en France.* *Diabetes Metabol* 2013;39:A1.

INSULINOTHERAPIE FONCTIONNELLE ET EDUCATION THERAPEUTHIQUE

Agnès Hartemann

Chef du service de diabétologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Dans le diabète de type 1, on a longtemps considéré que l'on ne pouvait pas faire baisser l'HbA1c sans augmenter le risque d'hypoglycémie. De plus les patients étaient supposés adapter leur alimentation à l'insuline et pas l'inverse. L'arrivée des analogues d'insuline lentes et rapides et l'idée intelligente de l'insulinothérapie fonctionnelle (IF) ont considérablement changé le mode de vie des patients diabétiques. L'IF a démontré son efficacité dans plusieurs études multicentriques. Elle permet de faire baisser l'HbA1c en moyenne de 0.5%, et de diminuer dans le même temps le taux d'hypoglycémies sévères et modérées. Mais cette technique demande un investissement important des patients, et tous n'y trouvent pas leur compte. Nous avons montré que la moitié des patients en difficulté, après 5 jours d'apprentissage de l'IF, n'améliorent pas leur équilibre glycémique. Qui sont-ils ? Pourquoi n'y « arrivent-ils » pas ? Que pourrait-on leur proposer pour les aider ? Est-ce que les outils de télémédecines peuvent améliorer leur situation ?

- [1] Berger M, Mühlhauser I. Implementation of intensified insulin therapy: a European perspective. *Diabet Med* 1995; 12: 201-208.
- [2] DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 746
- [3] Keen AJ, Duncan E, McKillop-Smith A, Evans ND, Gold AE. Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) in routine clinical practice: who benefits? *Diabet Med* 2012; 29: 670-676.
- [4] Sämman A, Mühlhauser I, Bender R, Kloos Ch, Müller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia* 2005; 48: 1965-1970.
- [5] Van Bastelaar KM, Pouwer F, Geelhoed-Duijvestijn PH, Tack CJ, Bazelmans E, Beekman AT, et al. Diabetes-specific emotional distress mediates the association between depressive symptoms and glycaemic control in Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27: 798-803.
- [6] Lawton J, Rankin D, Cooke DD, Clark M, Elliot J, Heller S; UK NIHR DAFNE Study Group. Dose Adjustment for Normal Eating: a qualitative longitudinal exploration of the food and eating practices of type 1 diabetes patients converted to flexible intensive insulin therapy in the UK. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91: 87-93.
- [7] Halbron M, Sachon C, Simon D, Obadia T, Grimaldi A, Hartemann A. Evaluation of a 5-day education programme in type 1 diabetes: achieving individual targets with a patient-centred approach. *Diabet Med.* 2014 Apr;31(4):500-3

DIABETE DE TYPE 2 ET COMORBIDITES : QUE NOUS DISENT LES ETUDES ?

Pierre Gourdy

Service de Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, CHU de Toulouse

La dernière décennie a été marquée par la publication de plusieurs grands essais d'intervention consacrés au diabète de type 2. Ces études ont livré des informations précieuses pour optimiser nos stratégies de prise en charge, mais ont également suscité de nombreuses discussions, parfois polémiques, sur le bien-fondé de certains modes d'intensification thérapeutique. Nous revenons ci-dessous de façon très synthétique sur les principales questions abordées dans le cadre de ces grandes études.

Contrôle glycémique : les objectifs doivent être individualisés !

Il s'agit de la principale conclusion des essais qui ont évalué, chez des sujets présentant un diabète de type 2 de diagnostic récent (étude UKPDS) ou plus ancien (études ACCORD, VADT, ADVANCE), les bénéfices et les risques de stratégies d'intensification thérapeutique visant un objectif glycémique strict (HbA1c < 6% par exemple dans l'étude ACCORD) par comparaison à une prise en charge conventionnelle. En effet, le suivi à long terme des sujets inclus dans l'étude UKPDS montre que la recherche d'un équilibre glycémique optimal permet de réduire la survenue ou l'aggravation de l'ensemble des complications et améliore la survie en cas de diabète récent et en l'absence de comorbidités sévères. En revanche, une stratégie thérapeutique trop agressive ne paraît pas appropriée, voire dangereuse, chez des sujets plus altérés (diabète ancien et nécessitant un traitement complexe, complications cardiovasculaires et comorbidités déjà présentes). Les recommandations actuelles, dont celles de la Haute Autorité de Santé diffusées en janvier 2013, ont parfaitement traduit ce concept d'individualisation de l'objectif glycémique en fonction du profil du patient (1). L'objectif est généralement de maintenir un niveau d'HbA1c < 7%, mais celui-ci doit être plus ambitieux (< 6,5%) face à un diabète récent n'imposant pas un schéma thérapeutique trop complexe, et doit être rehaussé jusqu'à 8% (et exceptionnellement 9%) chez les sujets les plus fragiles.

Stratégies d'intervention intensive sur le mode de vie : quels bénéfices à long terme ?

Plusieurs études se sont attachées à démontrer l'intérêt d'une intervention intensive sur le mode de vie (coaching visant à rétablir l'équilibre alimentaire et à promouvoir l'activité physique) pour prévenir la survenue d'un diabète de type 2 chez des sujets à très haut risque car déjà intolérants au glucose. Les résultats concordants des principaux essais (DPP, DPS, Da Qing Study), montrant une réduction de près de 60% de l'incidence du diabète à l'issue de la phase d'intervention, valident l'efficacité de ce type d'intervention. La généralisation de ces programmes, imposant le maintien d'interventions rapprochées pour une modification optimale et durable des habitudes de vie, paraît cependant peu réaliste pour des raisons essentiellement économiques. L'utilisation de moyens innovants de communication (télémédecine) pourrait cependant changer la donne dans les années à venir.

Le suivi observationnel proposé à l'issue des phases d'intervention a montré un bénéfice métabolique rémanent chez les sujets ayant bénéficié de la prise en charge intensifiée, en particulier pour ceux chez qui un bénéfice pondéral et métabolique plus marqué avait été observé initialement (2). En revanche, bien que l'étude Da Qing montre une réduction de la survenue des événements cardiovasculaires et de la mortalité, l'impact des ces interventions intensives sur le pronostic à long terme reste incertain (3).

L'étude Look-Ahead a quant à elle testé l'intérêt de ce type de stratégie de modification intensive du mode de vie chez des sujets présentant déjà un diabète de type 2 (4). Le bénéfice pondéral et métabolique a été spectaculaire au cours de la 1ère année de suivi grâce à une fréquence très rapprochée des séances d'éducation thérapeutique et du coaching, mais s'est rapidement atténué par la suite, lorsque les interventions ont été plus espacées. Il n'a pas été observé de réduction significative de la mortalité et des événements cardiovasculaires au terme des 9,6 années de suivi médian, mais une analyse récente montre un bénéfice vis-à-vis de l'évolution des complications rénales (5). De plus, l'intervention intensive a permis d'améliorer de nombreux aspects liés à la qualité de vie, et surtout de limiter la consommation globale de soins (traitements, hospitalisations...) (6).

Sécurité et bénéfice des traitements antidiabétiques sur le plan cardiovasculaire : ou en est-on ?

Tout nouveau traitement du diabète doit désormais faire la preuve de son innocuité cardiovasculaire par une analyse des événements enregistrés lors de son programme de développement, puis par la mise en place d'études spécifiques, le plus souvent après sa commercialisation. Les deux premières études concernant les inhibiteurs de la DPP-4 (saxagliptine et alogliptine) ont été publiées en 2013, validant la sécurité d'emploi de ces molécules, même si l'utilisation de la saxagliptine était associée à une augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (7). De nombreuses études sont en cours et livreront successivement leurs résultats au cours des toutes prochaines années. Particulièrement attendus,

ces grands essais permettront d'apprécier de façon optimale le profil de tolérance des nouvelles classes thérapeutiques (inhibiteurs de la DPP4, agonistes du GLP-1R, inhibiteurs de SGLT2) et de statuer sur l'hypothèse éventuelle d'un bénéfice cardiovasculaire spécifique.

- [1] Haute Autorité de Santé. *Recommandation de bonne pratique : Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2*. Janvier 2013. www.has-sante.fr
- [2] Perreault L et al. *Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2012 Jun 16;379(9833):2243-51.*
- [3] Li G et al. *Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Jun;2(6):474-80.*
- [4] Wing RR et al. *Look AHEAD Research Group. Intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Dec 12;369(24):2358-9.*
- [5] *Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Oct;2(10):801-9.*
- [6] Espeland MA et al. *Look AHEAD Research Group. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes. Diabetes Care. 2014 Sep;37(9):2548-56.*
- [7] Scirica BM et al. *SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.*

LE DIABETE CONNECTE : GADGETS OU REVOLUTION ?

Guillaume Charpentier

Chef du service de diabétologie au Centre Hospitalier Sud-Francilien,

Président du Centre d'Etudes et de Recherches pour l'Intensification du Traitement du Diabète (CERITD)

L'extension des TIC à tous les segments de notre vie, a bien sûr concerné la santé et suscité des espoirs parfois « mythiques ». Qu'en est-il du diabète, maladie chronique un peu particulière, car elle est l'exemple de la pathologie chronique, où, pour que le succès thérapeutique soit au rendez-vous, la participation active du patient à son propre traitement et à son ajustement permanent, est indispensable ? Nous limiterons notre propos aux outils électroniques directement utilisables par les patients via leur ordinateur portable, tablette ou surtout smartphone.

L'efflorescence la plus spectaculaire des objets électroniques proposés aux diabétiques, concerne en premier, les applications « on line » : il y en avait 101 disponibles sur le web en 2011, gratuites ou payantes (62% étaient centrées sur le recueil des glycémies et des traitements (insuline ou ADO), 60%, permettaient l'export de ces données vers les soignant, 47% s'intéressaient à la diététique et 43% au poids ...). Ce chiffre avait triplé en 2013, et on peut en compter 1103 aujourd'hui sur Apple Store! Bien difficile de s'y retrouver dans cette jungle, d'autant que fort peu ont fait l'objet d'une évaluation scientifique minimale, certaines sont erronées voire dangereuse (calculateur de dose donnant des résultats faut !). Il paraît urgent que dans ce domaine sensible, un minimum de validation et de régulation juridique soit mises en place. En usage pratique, aucune application ne semble avoir vraiment « percé » auprès des diabétiques concernés, au point d'en permettre un usage courant durable, au-delà de l'éventuel engouement initial, par une partie significative d'entre eux.

Le domaine des jeux électroniques, en pleine expansion actuellement auprès des adolescents mais aussi des adultes, a suscité l'intérêt des équipes d'éducation, avec l'idée de rendre plus attractive et donc plus efficace, l'acquisition des procédures nécessaires à la bonne prise en charge de la maladie, mais aussi des ressorts de motivations pour les mettre en œuvre. Des « Serious games » appliqués au diabète ont ainsi vu le jour, et en France l'équipe du CHU de Caen s'est particulièrement impliquée dans ce domaine avec quelques belles réussites (www.gluciweb.com). Une amélioration des connaissances sur le diabète et la diététique, ainsi que des comportements thérapeutiques, a pu être démontrée, ainsi qu'une diminution des hypoglycémies (1). Par contre l'amélioration durable de l'équilibre glycémique (HbA1c) peine à être démontrée. Ces résultats modestes en regard de l'importance des investissements en temps, compétence et argent, limite la portée et probablement l'avenir de tels outils.

Mais dans le domaine de la santé, l'amélioration de l'interaction Patient/Soignant est apparue d'emblée comme le grand enjeu des TIC, avec émerge « du concept de télémédecine : en diabétologie comme dans beaucoup d'autres disciplines, elle a d'abord été conçue comme un système apte à remonter en temps réel les données du patient vers le soignant, permettant ainsi une télésurveillance, puis, après analyse de ces données par le soignant, retour différé vers le patient pour modifier son traitement (Télésoin). De multiples systèmes ont été conçus pour collecter puis transmettre les glycémies capillaires réalisées de façon pluriquotidienne par le patient, ainsi qu'éventuellement les doses d'insuline, voire l'alimentation. La déception a été grande au vue des résultats métaboliques : les méta-analyses ne montrant guère d'amélioration significative de l'HbA1c (2), en particulier dans le diabète de type 1, mais avec quelques exceptions notable dans le diabète de type 2 : Ainsi le projet IDEATEL mettait à disposition de 1665 diabétiques âgés (71 ans) et isolés, une unité de télémédecine permettant la télétransmission automatique de leurs glycémies et chiffres tensionnels, des programmes éducatif web, une messagerie web et des vidéoconférences avec leur infirmière (1 pour 200 patients). Ce système, onéreux (8000\$/patients /an), a néanmoins permis de stabiliser ces patients pendant 5 ans à 7.05% d'HbA1c (3), l'amélioration globale restant toutefois modeste par rapport au groupe témoins (-0.3%) du fait que les patients étaient fort peu déséquilibrés à l'inclusion (7.4%). Le gain aurait sans doute été beaucoup plus spectaculaire si le déséquilibre initial (et donc le gain potentiel), avait été plus important. Leçon que vont retenir les essais suivant.

Très vite, il est apparu que la simple remontée des données du patient vers le soignant nécessitait un temps d'analyse important et fastidieux de la part du médecin, et de ce fait des réponses tardives et plus guère appropriées au problème immédiat. Il fallait donc mettre dans la boucle de réponse un système automatique répondant en temps réel au patient, et des infirmières spécialisées, moins coûteuses et plus disponibles que les médecins et agissant par délégation de tâche.

La génération suivante d'outils télématiques va donc comporter, outre le système désormais classique de transfert automatique de données (en l'occurrence principalement glycémies capillaires), une réponse automatique, générée par un algorithme, en temps réel sous forme d'un conseil d'ordre général, +/- adapté à la situation. Téléconseil automatique, donc, mais il ne s'agit pas encore de télésoins automatisés. Dans un

second temps une infirmière spécialisée prendra le relais, et le médecin a la possibilité d'intervenir à tout moment en prenant connaissance de l'ensemble des données via un site web sécurisé. C'est le système « Welldoc » désormais opérationnel en routine aux USA, pour les diabétiques de type 2. Un tel système a démontré, chez des patients initialement très déséquilibrés (HbA1c 9.4%), une amélioration de 1.2% de l'HbA1c par rapport au groupe contrôle [4].

Le système actuellement le plus achevé est le système Diabéo, conçu par le CERITD, mis en forme électronique par Voluntis et promu dans le diabète de type 1 par Sanofi. Il comporte comme le précédent, un système de remontée automatique des glycémies, mais aussi des données sur les doses d'insuline, les repas et l'activité physique que le patient implémente à la demande dans son smartphone ; il reçoit en retour, en temps réel, un calcul direct de ses doses d'insuline selon les prescriptions initiales de son médecin. Il peut recevoir pour les diabétiques de types 2, des conseils pour agir sur son alimentation afin de réduire immédiatement ses glycémies postprandiales, ou bien d'activité physique afin de diminuer immédiatement ses glycémies en fin de journée. Un télésuivi permettant des téléconsultations est parallèlement maintenu. Un tel système a permis dans l'étude Télédiab 2, d'améliorer de 0.5% l'HbA1c à 4 mois des patients démarrant un traitement par insuline basale, et de maintenir à 13 mois, 2 fois plus de patients en dessous de 7% d'HbA1c [5].

Pour les diabétiques de type 1, le système a été perfectionné afin d'être compatible avec la majorité des smartphones actuellement commercialisés. Il permet un calcul automatique des doses d'insuline aux repas en fonction de la glycémie du moment, de l'alimentation et de l'activité physique envisagée, ainsi que des 4 débits de base d'une pompe, mais surtout il est auto-adaptatif, capable de proposer au patient une amélioration des algorithmes de réglage si les résultats ne sont pas optimum. Enfin, un système d'analyse automatique des données permet en cas de résultats insatisfaisants persistants, ou d'usage incorrect ou insuffisant du système par le patient, de générer des messages d'alerte vers le diabétologue, ou plutôt vers l'infirmier télé-médecine spécialisé, plus disponible agissant par délégation de tâche du diabétologue, qui peut alors intervenir en temps réel pour corriger le traitement si nécessaire ou soutenir le patient défaillant bien souvent. Un tel système a pu démontrer une amélioration moyenne de 0.9% au bout de 6 mois chez des patients chroniquement déséquilibrés jusque-là [6].

Un tel système préfigure les prochaines évolutions où l'algorithme incorporé dans un smartphone dédié, ne gèrera plus 6 glycémies par jour mais 288 (c'est-à-dire les données d'un appareil de mesure continue de glucose), et pilotera directement la pompe du patient, avec un système d'analyse continue des données apte à alerter immédiatement un centre de surveillance 24h/24 capable d'intervenir à tout moment en cas de dysfonctionnement du système. Il s'agit là de la version actualisée du prochain pancréas artificiel.

- [1] DeShazo J, Harris L, Pratt W. *Effective intervention or child's play? A review of video games for diabetes education. Diabetes Technol Ther. 2010 Oct;12(10):815-22*
- [2] Verhoeven F, Tanja-Dijkstra K, Nijland N, Eysenbach G, van Gemert-Pijnen L. *Asynchronous and synchronous teleconsultation for diabetes care: a systematic literature review. J Diabetes Sci Technol. 2010 May 1;4(3):666-84.*
- [3] Shea S, Weinstock RS, Teresi JA, Palmas W, Starren J, Cimino JJ, Lai AM, Field L, Morin PC, Goland R, Izquierdo RE, Ebner S, Silver S, Petkova E, Kong J, Eimicke JP; IDEATel Consortium. *A randomized trial comparing telemedicine case management with usual care in older, ethnically diverse, medically underserved patients with diabetes mellitus: 5 year results of the IDEATel study. J Am Med Assoc. 2009 Jul-Aug;16(4):446-56.*
- [4] Quinn CC, Shardell MD, Terrin ML, Barr EA, Ballew SH, Gruber-Baldini AL. *Cluster-randomized trial of a mobile phone personalized behavioral intervention for blood glucose control. Diabetes Care. 2011 Sep;34(9):1934-42. Erratum in: Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3850*
- [5] D Daoudi, M Joubert, S Franc, C Fagour, B Boucherie, E Benamo, M Rodier, P Schaepelynck, B Guerci, H Affres, L Chaillou, A Penfornis, D Dardari, O Dupuy, H Mosnier-Pudar, D Charitanski, L Millot, C Gillet, B Roche, D Houlbert, Y Reznik, PY Benhamou, G Charpentier *Telediab2 study group A smartphone for the adjustment of basal insulin dose and for coaching: benefit in terms of glycaemic control in patients with T2 diabetes Diabetologia EASD 2013, abstract 1061*
- [6] Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, Clergeot A, Franc S, Schaepelynck-Belicar P, Catargi B, Melki V, Chaillou L, Farret A, Bosson JL, Penfornis A; *TeleDiab Study Group. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). Diabetes Care. 2011 Mar;34(3):533-9.*



Comité scientifique : Pr Bruckert, Dr Cassuto, Dr Disse, Dr Dadoun, M. Fischler, Dr Poitou-Bernert, Mme Rigal

Obésité et reproduction (Modérateurs : Rachel Lévy, Emmanuel Disse)

9h00 :	Introduction	Claude Fischler
9h15 :	Origine développementale des maladies et reproduction	Pascale Chavatte-Palmer
9h45 :	Nutrition, poids et fertilité chez la femme	Isabelle Cédric-Durnerin
10h15 :	Pause	
10h45 :	Nutrition et reproduction : la part du mâle	Rachel Lévy
11h15 :	Grossesse et chirurgie bariatrique	Cécile Ciangura
11h45 :	Remise du Prix Benjamin Delessert par Claude Fischler	
	Formation et évolution des préférences alimentaires des enfants	Sylvie Issanchou
12h30 :	Déjeuner	

Diabète et nutrition : quoi de neuf ? (Modérateurs : Frédéric Dadoun, Agnès Hartemann)

14h15 :	Introduction	Frédéric Dadoun
14h25 :	Epidémiologie des diabètes : quelles évolutions ?	Anne Fagot-Campagna
14h55 :	Insulinothérapie fonctionnelle et éducation thérapeutique	Agnès Hartemann
15h25 :	Diabète de type 2 et comorbidités : que nous disent les études ?	Pierre Gourdy
15h55 :	Quels outils pour les patients : associations, diabète connecté ?	Guillaume Charpentier
16h25 :	Que retenir pour la pratique ?	Frédéric Dadoun
16h30 :	Fin de séance	

L'Institut Benjamin Delessert en quelques mots

Les différentes missions de l'Institut Benjamin Delessert

Depuis sa création en 1976, l'Institut Benjamin Delessert est financé par l'interprofession sucrière et a une double vocation : **encourager la recherche en nutrition** dans le domaine des sciences médicales, humaines et sociales et - **contribuer à la diffusion des connaissances** dans le domaine de la nutrition. Son nom est un hommage à Benjamin Delessert (1773-1847) qui fut tour à tour botaniste, industriel, inventeur, banquier et collectionneur. Il a notamment introduit l'usage de la vapeur dans l'industrie textile, créé les premières soupes populaires ou encore les Caisses d'Epargne. En 1806, alors que le blocus continental provoque une envolée des prix de la canne à sucre, il met au point des machines permettant d'extraire du sucre de betterave ce qui lui vaut la légion d'honneur en 1812.

Depuis 2002, les **Prix de Projets de Recherche** récompensent 5 à 6 chercheurs. Chaque année depuis 1986, le **Prix Trémoilières** est attribué pour un ouvrage ou une thèse de sciences humaines éclairant les comportements alimentaires individuels ou collectifs. Ce prix est remis lors d'une **Conférence Benjamin Delessert** sur le thème du travail récompensé. Enfin, l'Institut organise également la **Journée Annuelle Benjamin Delessert (JABD)** qui rassemble environ 800 personnes sur deux thèmes de nutrition ; le **Prix Benjamin Delessert** y récompense, depuis 2008, une personnalité pour l'ensemble de ses travaux liés à la nutrition

Les lauréats des Prix de Projets de Recherche 2014 - Dotation globale : 90 000€

- **Sylvie BABAJKO**, Centre de recherche des Cordeliers, Paris - Comprendre et empêcher la cario-susceptibilité de l'émail pour assurer une bonne nutrition.
- **Pierre CHANDON**, INSEAD, Fontainebleau - Le plaisir des sens : allié ou ennemi d'une meilleure alimentation ?
- **Véronique DOUARD**, Institut Micalis, Jouy-en-Josas - Rôle de la flore et de l'homéostasie intestinale dans la médiation des effets délétère du fructose au niveau périphérique et central.
- **Kamel MAOUCHE**, Université Paris Diderot - Impact de l'obésité maternelle/ paternelle avant la conception sur la différenciation et la fonction des cellules β pancréatiques chez la descendance.
- **Karine SPIEGEL**, Centre de recherche en Neurosciences, Lyon - Effets d'une extension de sommeil sur la prise alimentaire et le métabolisme glucidique chez le jeune adulte obèse dormant habituellement peu.

INSTITUT  BENJAMIN DELESSERT

23, Avenue d'Iena
75116 Paris

Tél : 01 45 53 41 69 - Fax : 01 47 27 66 74

E-mail: ibd@institut-b-delessert.asso.fr

<http://www.institut-benjamin-delessert.net>