

L'alimentation de l'enfance : un déterminant précoce de la santé

I - Déterminants précoces des préférences alimentaires

Sophie Nicklaus, INRA, UMR 1129 FLAVIC INRA - ENESAD - Université de Bourgogne, 17 rue Sully, B.P. 86510, 21065 Dijon cedex

II - Croissance pondérale post-natale précoce : déterminants et association avec le risque de surpoids ultérieur

Marie-Aline Charles, INSERM U780, 16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif cedex

III - Prévention des cardiopathies ischémiques

Jean Dallongeville, Institut Pasteur de Lille, INSERM U744, 1 rue du Professeur Calmette, 59019 Lille cedex

Sophie Nicklaus est ingénieur agronome (INA-PG) et Docteur en Science de l'Alimentation de l'Université de Bourgogne. Elle est chargée de recherches à l'INRA, affectée à l'UMR 1129 FLAVIC INRA-ENESAD-Université de Bourgogne. Elle est membre élu du Conseil Scientifique du Département Alimentation Humaine de l'INRA et expert auprès du Ministère de la Santé et des Solidarités (Programme PNNS - charte d'engagement volontaire de progrès nutritionnel). Après plusieurs années de pratique de l'évaluation sensorielle dans le but de comprendre le comportement de consommateurs de tous âges, elle s'est spécialisée dans l'étude de la formation du comportement alimentaire du jeune enfant, en cherchant d'abord à comprendre l'impact des facteurs sensoriels, puis en étudiant le rôle de facteurs psychosociaux par l'intermédiaire de différentes collaborations.

Marie-Aline Charles, médecin et épidémiologiste, a fait à la fin de ses études un séjour post-doctoral de 3 ans au National Institute of Health. Depuis 1994, elle est chercheur à l'INSERM, actuellement directrice de l'équipe Obésité, Diabète et Maladie Rénale dans l'unité de Recherche en Epidémiologie et Biostatistique dirigée par Thierry Moreau. Ses thèmes de recherche concernent l'obésité et ses conséquences pathologiques avec une orientation vers la compréhension des mécanismes physiopathologiques et les moyens de prévention, en particulier en relation avec la nutrition. Un axe important de ses recherches actuelles concernent les déterminants précoces de l'obésité de l'enfant.

Jean Dallongeville est directeur de recherche au sein du service d'épidémiologie et de santé publique de l'Institut Pasteur de Lille. Ses travaux portent sur l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires et sur les déterminants génétiques du risque vasculaire. Il cherche notamment à mieux comprendre les interactions entre niveau social, alimentation, surpoids et maladies métaboliques sur le risque vasculaire.

Conférence du 1^{er} octobre 2009
à l'occasion de la remise du Prix de la Recherche en Nutrition à Jean Dallongeville

La Lettre Scientifique de l'IFN engage la seule responsabilité de ses auteurs.



I - DÉTERMINANTS PRÉCOCES DES PRÉFÉRENCES ALIMENTAIRES

Sophie Nicklaus

Introduction

Dans nos sociétés évoluées, l'alimentation remplit différentes fonctions au-delà de son rôle nourricier. Elle nous procure du plaisir, par l'intermédiaire des stimulations sensorielles (saveurs, arômes, texture) ressenties lors de la consommation d'un aliment. Elle joue un rôle socialisant lié aux moments de partage entre convives qu'elle procure. Enfin, elle contribue à la formation de l'identité individuelle, puisque chacun peut se définir au travers des aliments qu'il consomme ou non. Nous évoquerons ici en particulier le plaisir ressenti au cours de l'acte alimentaire et donc les préférences alimentaires.

L'origine des préférences alimentaires est parfois mystérieuse. Comme dit l'adage populaire, "les goûts et les couleurs ne se discutent pas". Néanmoins quelques travaux récents nous éclairent sur l'origine précoce des préférences alimentaires, soulignant ainsi le rôle de certains de leurs déterminants.

L'alimentation de l'enfant connaît des évolutions majeures dans les premières années de vie, passant d'une alimentation ombilicale sans exposition buccale directe aux nutriments, à une alimentation lactée induisant une exposition au lait, aliment relativement peu varié d'un point de vue sensoriel, à la diversification alimentaire qui voit véritablement l'enfant découvrir des aliments dans toutes leurs dimensions sensorielles (saveurs, arômes, textures...) pour aboutir à une alimentation très directement calquée sur celle de l'adulte, aux environs de trois ans. De plus, en parallèle, une période de néophobie alimentaire émerge vers deux ans et peut affecter les préférences de l'enfant jusqu'à huit ans. Ainsi, une période de temps très courte est le théâtre de changements majeurs dans le mode d'alimentation de l'enfant, qui s'accompagnent d'un enrichissement de ses expériences sensorielles.

Nous décrivons ici comment les préférences alimentaires se développent pendant les trois premières années, en soulignant le rôle de certains déterminants de ce développement.

La période d'alimentation lactée

Durant la première moitié de la première année de la vie, un seul aliment suffit à une nutrition optimale, le lait, maternel de préférence (1). La plupart des préparations pour nourrissons ont des saveurs similaires, à l'exception des préparations à base de protéines de laits partiellement ou totalement hydrolysées, dont la saveur est particulièrement amère (2). Ainsi, la saveur d'une alimentation à base de préparation pour nourrissons est généralement monotone (3). En revanche, les qualités sensorielles du lait maternel sont susceptibles de varier. Le lait est en effet porteur d'une variété d'arômes, qui proviennent des aliments consommés par la mère (4). Ainsi, les arômes du lait peuvent varier d'un jour à l'autre et au cours de la période de lactation. Ces expositions à une variété d'arômes au cours de l'allaitement offrent à l'enfant autant d'opportunités d'apprentissage de ces nouveaux arômes, ce qui se traduit plus tard dans son appréciation des aliments au début de la diversification alimentaire. Différentes études expérimentales montrent en effet que les enfants nourris au sein apprécient plus facilement les aliments nouveaux au début de la diversification que les enfants nourris aux préparations pour nourrissons (5,8).

La diversification alimentaire

Autour du milieu de la première année, une transition majeure intervient dans l'alimentation du nourrisson avec l'introduction progressive des aliments "solides". Différents facteurs peuvent faciliter leur appréciation : un allaitement au sein préalable, comme exposé ci-dessus (5,8), en particulier si des aliments d'arômes similaires étaient consommés par la mère lors de l'allaitement (5), des expositions répétées aux nouveaux aliments (8), et l'introduction d'une variété d'aliments solides (9,10). En effet, les nourrissons exposés à une variété d'aliments solides dès le début de la diversification acceptent plus facilement de nouveaux aliments que des enfants exposés à un seul aliment (6,10). Cet effet de la variété sur l'appréciation ultérieure de nouveaux aliments est d'autant plus important que l'alimentation est variée au cours d'un repas et d'un repas à l'autre (9). Ceci indique que des nourrissons de six mois sont capables de discriminer la saveur des aliments qui leur sont présentés au cours d'un même repas, et de mémoriser cette saveur au moins pendant quelques jours. Cependant, l'exposition à une variété de fruits améliore l'appréciation des fruits, mais pas celle des légumes. Ainsi, les aliments ne semblent pas tous avoir le même potentiel à être appréciés par les nourrissons : par exemple, l'appréciation des légumes verts est plus difficile à promouvoir que celle des légumes oranges (9). Cependant, même des légumes initialement rejetés peuvent être appréciés après des expositions répétées (11), soulignant l'importance de la répétition des expositions dans les apprentissages alimentaires précoces. En pratique, hélas, la plupart des mères proposent à leur enfant un nouvel aliment moins de cinq fois (12), ce qui n'est généralement pas suffisant pour que leur enfant apprenne à l'apprécier.

Ainsi, dès cet âge précoce, les propriétés sensorielles des aliments influencent les préférences de l'enfant. Les saveurs perçues dans l'aliment peuvent notamment orienter les préférences de l'enfant. Aussi, nous avons étudié dans le cadre de l'étude OPALINE (Observatoire des Préférences Alimentaires du Nourrisson et de l'Enfant) le rôle des préférences gustatives dans l'appréciation des nouveaux aliments au début de la diversification alimentaire (13). L'étude de l'appréciation de solutions de saveurs dites primaires (sucrée, salée, acide, amère et "umami") à différents âges encadrant le début de la diversification alimentaire (3, 6 et 12 mois) a d'abord permis de comprendre la dynamique des préférences gustatives (14). La préférence pour une solution sucrée augmente de 3 à 12 mois, de même que la préférence pour une solution salée ; cette dernière est la plus appréciée à 12 mois. Les réactions aux solutions umami (neutres) et acides et amères (rejet modéré) n'évoluent pas significativement de 3 à 12 mois. Au-delà de la dynamique de ces appréciations gustatives, nous avons observé au début de la diversification alimentaire que l'appréciation de solutions de saveurs sucré acide et umami était corrélée à l'appréciation de nouveaux aliments marqués par ces saveurs (15,16). Ces travaux permettent de comprendre en partie comment les préférences alimentaires sont déterminées par certains facteurs sensoriels dès le début de l'alimentation solide ; néanmoins, les déterminants de la dynamique des préférences gustatives ne sont pas encore élucidés.

La transition vers le régime de l'adulte

À la fin de la deuxième année, des comportements tels que des refus alimentaires, la néophobie alimentaire et un comportement "difficile" commencent à apparaître (17). Par exemple, 19 % des nourrissons de 4 à 6 mois sont jugés "difficiles" sur le plan alimentaire par leur mère, mais ce

pourcentage s'élève à 50 % chez les nourrissons de 19 à 24 mois (18). Au cours de la troisième année, le comportement alimentaire des enfants est plus difficile à observer. Les choix alimentaires de plus de 400 enfants de 24 à 36 mois ont néanmoins été enregistrés dans une crèche au cours du déjeuner (19). Les enfants pouvaient choisir librement les aliments qu'ils souhaitaient manger, parmi un choix de huit plats. La variété des aliments choisis diminuait entre 24 et 30 mois, puis elle restait stable jusqu'à l'âge de 36 mois (20). Cependant, la prise énergétique augmentait constamment au cours de la même période. Ceci révèle que durant la troisième année, les besoins énergétiques augmentent, et les enfants les couvrent en favorisant une sélection d'aliments plus étroite, centrée sur leurs aliments préférés. Les choix étaient en effet plus variés pour les produits animaux et pour les féculents (les aliments les plus appréciés) que pour les légumes (les aliments les moins appréciés). La diminution de la variété des choix alimentaires à cet âge est contemporaine de l'apparition de refus alimentaires, et du développement de la néophobie alimentaire, définie comme le rejet des aliments nouveaux (17). Ces phénomènes caractérisent donc l'aspect "développemental" de la néophobie alimentaire qui touche une majorité d'enfants à partir de la fin de la deuxième année. Par ailleurs, chez certains enfants plus âgés ou certains adultes, le caractère néophobe est une caractéristique stable du comportement alimentaire, associée à un régime alimentaire peu varié (21).

Après la troisième année, les comportements alimentaires préalablement acquis tendent à se maintenir dans le temps, en particulier en ce qui concerne les aspects liés aux préférences alimentaires. Nous avons suivi jusqu'aux âges de 4 à 22 ans les enfants dont les choix alimentaires avaient été enregistrés entre 24 et 36 mois (20), et nous avons mesuré leurs préférences alimentaires contemporaines à l'aide de questionnaires (22). Pour plus de la moitié des aliments, le niveau de choix à 2-3 ans prédit significativement le niveau d'appréciation lorsque l'enfant a grandi. Ces liens étaient particulièrement importants pour les fromages typés, pour les produits animaux et pour les féculents. Concernant les légumes, le lien entre choix précoces et préférences ultérieures n'était significatif que chez les filles.

Pris dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que les préférences alimentaires se mettent en place de manière durable dès la petite enfance. Ainsi, des différences de préférences alimentaires d'un enfant à l'autre peuvent trouver leur origine dans des différences précoces d'expériences alimentaires (mode d'allaitement ; conduite de la diversification). Elles pourraient aussi provenir de différence dans le caractère néophobe, qui pourrait avoir une origine génétique (23,24). Cependant, les préférences alimentaires restent adaptables ultérieurement : même chez des enfants de 6 ans, des expositions répétées à un aliment peu apprécié tel qu'un légume favorisent son appréciation (25).

Conclusion

Il est désormais établi que des événements nutritionnels précoces, y compris pendant la période fœtale, contribuent à l'état métabolique à l'âge adulte : ce concept est connu sous le terme d'empreinte métabolique. De la même manière, une empreinte sensorielle se met en place très tôt dans la vie : les expositions sensorielles précoces contribuent aux préférences sensorielles, qui orientent les préférences alimentaires de manière durable. Néanmoins, des travaux complémentaires sont nécessaires pour comprendre les périodes qui comptent particulièrement pour la formation de ces préférences alimentaires. Ces travaux sont indispensables pour mieux appréhender les âges favorables pour d'éventuelles interventions visant à favoriser un comportement alimentaire sain.

Références

1. Kramer MS, Kakuma R (2004) The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 554: 63-77.
2. Mennella JA, Beauchamp GK (1996) Developmental changes in the acceptance of protein hydrolysate formula. *J Dev Behav Pediatr*. 17: 386-391.
3. Schwartz C, Chabanet C, Boggio V, Lange C, Issanchou S, Nicklaus S (submitted) Le goût de la petite enfance.
4. Mennella JA, Beauchamp GK (1991) Maternal diet alters the sensory qualities of human milk and the nursing's behavior. *Pediatrics*. 88: 737-744.
5. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK (2001) Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics*. 107: e88.
6. Maier AS, Chabanet C, Schaal B, Leathwood PD, Issanchou SN (2008) Breastfeeding and experience with variety early in weaning increase infants' acceptance of new foods for up to two months. *Clinical Nutrition*. 27: 849-857.
7. Hausner H, Nicklaus S, Issanchou S, Molgaard C, Moller P (in press) Breastfeeding facilitates acceptance of a novel dietary flavour compound. *Clinical Nutrition*.
8. Sullivan SA, Birch LL (1994) Infant dietary experience and acceptance of solid foods. *Pediatrics*. 93: 271-277.
9. Mennella JA, Nicklaus S, Jagolino AL, Yourshaw LM (2008) Variety is the spice of life: Strategies for promoting fruit and vegetable acceptance during infancy. *Physiol. Behav*. 94: 29-38.
10. Gerrish CJ, Mennella JA (2001) Flavor variety enhances food acceptance in formula-fed infants. *Am J Clin Nutr*. 73: 1080-1085.
11. Maier A, Chabanet C, Schaal B, Issanchou S, Leathwood P (2007) Effects of repeated exposure on acceptance of initially disliked vegetables in 7-month old infants. *Food Qual. & Pref*. 18: 1023-1032.
12. Maier A, Chabanet C, Schaal B, Leathwood P, Issanchou S (2007) Food-related sensory experience from birth through weaning: Contrasted patterns in two nearby European regions. *Appetite*. 49: 429-440.
13. Nicklaus S (2009) Le développement du comportement alimentaire dans les deux premières années de vie : Quelques premiers résultats de l'étude Opaline. *Lettre Scientifique de l'IFN*. Avril 2009: 1-4.
14. Schwartz C, Issanchou S, Nicklaus S (in press) Developmental changes in the acceptance of the five basic tastes in the first year of life. *Br J Nutr*.
15. Schwartz C, Chabanet C, Lange C, Issanchou S, Nicklaus S (submitted) Is acceptance of new foods at weaning related to taste preferences?
16. Schwartz C, Dynamique des préférences gustatives du nourrisson : effet des expériences alimentaires et impact sur l'appréciation des aliments, in Ecole Doctorale Environnements - Santé - STIC n°490. 2009, Université de Bourgogne: Dijon. p. 250.
17. Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, Halford JCG (2008) Food neophobia and "picky/fussy" eating in children: A review. *Appetite*. 50: 181-193.
18. Carruth BR, Ziegler PJ, Gordon A, Barr SI (2004) Prevalence of picky eaters among infants and toddlers and their caregivers' decisions about offering a new food. *J Am Diet Assoc*. 104: S57-S64.
19. Nicklaus S, Boggio V, Issanchou S (2005) Food choices at lunch during the third year of life: high selection of animal and starchy foods but avoidance of vegetables. *Acta Paediatrica*. 94: 943-951.
20. Nicklaus S, Chabanet C, Boggio V, Issanchou S (2005) Food choices at lunch during the third year of life: increase in energy intake but decrease in variety. *Acta Paediatrica*. 94: 1023-1029.
21. Nicklaus S, Boggio V, Chabanet C, Issanchou S (2005) A prospective study of food variety seeking in childhood, adolescence and early adult life. *Appetite*. 44: 289-297.

22. Nicklaus S, Boggio V, Chabanet C, Issanchou S (2004) A prospective study of food preferences in childhood. *Food Qual. & Pref.* 15: 805-818.
23. Cooke LJ, Haworth CM, Wardle J (2007) Genetic and environmental influences on children's food neophobia. *Am J Clin Nutr.* 86: 428-33.
24. Knaapila A, Tuorila H, Silventoinen K *et al.* (2007) Food neophobia shows heritable variation in humans. *Physiol. Behav.* 91: 573-8.
25. Wardle J, Herrera ML, Cooke L, Gibson EL (2003) Modifying children's food preferences: the effects of exposure and reward on acceptance of an unfamiliar vegetable. *Eur J Clin Nutr.* 57: 341-348.

Remerciements

L'auteur remercie l'équipe "Préférences et Comportement Alimentaire" de l'UMR FLAVIC, en particulier S Issanchou, C Schwartz, C Chabanet et S Monnery-Patris et l'équipe du projet OPALINE, notamment P Schlich, C Lange et C Laval.

II - CROISSANCE PONDÉRALE POST-NATALE PRÉCOCE : DÉTERMINANTS ET ASSOCIATION AVEC LE RISQUE DE SURPOIDS ULTÉRIEUR

Marie-Aline Charles

Depuis les travaux de David Barker dans les années 1980 amenant à la théorie des origines développementales de la santé (1), la croissance pondérale précoce des enfants est étudiée sous un regard nouveau, dans une perspective de santé à long terme. Si initialement l'attention s'est surtout portée sur la croissance fœtale, la croissance post natale est maintenant tout aussi largement étudiée, particulièrement en ce qui concerne le risque ultérieur de surpoids.

Croissance prénatale, post-natale et risque ultérieur de surpoids

L'association entre un faible poids de naissance et la survenue ultérieure de diabète de type 2, d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires est maintenant bien établie (1). Bien que la surcharge pondérale soit un facteur de risque bien connu de ces pathologies, un petit poids de naissance est associé à un indice de masse corporelle (IMC) de l'enfant ou de l'adulte plus faible (2), à l'inverse de ce qui est attendu au vu des conséquences métaboliques et cardiovasculaires. Cependant, cette relation semble plutôt s'expliquer par une masse non grasse plus faible. En effet, la plupart des études retrouve que le poids de naissance est plus fortement associé à la masse maigre qu'à la masse grasse (3,4).

A l'inverse, une croissance pondérale post-natale précoce rapide est associée au développement de la masse grasse et à une augmentation du risque ultérieur de surpoids (5). La période précoce étudiée varie d'une étude à l'autre mais nous avons montré récemment (6) avec d'autres (7) que c'est la prise de poids rapide dans les 3 à 6 premiers mois de vie qui constitue la période sensible alors que la prise de poids entre 6 mois et 2 ans n'est plus associée à la masse grasse ultérieure.

Cette période des 6 premiers mois de vie constitue donc une fenêtre d'intervention possible pour la prévention du surpoids, mais c'est aussi une période de développement rapide pour d'autres organes comme par exemple le cerveau et toute intervention devra être évaluée globalement pour l'ensemble de ces conséquences sur le développement et la santé de l'enfant.

Déterminants de la croissance post-natale précoce

Les premiers mois de vie correspondent à la période de la vie post-natale où la croissance staturo-pondérale est la plus rapide. Il est donc aisé de comprendre que c'est, avec la période prénatale une période de susceptibilité importante pour les conséquences à long terme sur la composition corporelle. La vitesse de croissance diminue rapidement dans les deux premières années de vie pour se stabiliser ensuite avant l'accélération liée à la puberté. Il est connu de longue date que la masse grasse s'accumule rapidement pendant les premiers mois de vie puisque qu'elle rend compte à la naissance d'environ 20% du poids corporel contre 40 % à 3 mois (8). Les déterminants de cette phase de croissance pondérale très précoce et les facteurs qui favorisent plus particulièrement le développement de la masse grasse ou de la masse maigre sont quant à eux peu connus.

Il est néanmoins clair que l'expérience prénatale à une influence sur la croissance pondérale post-natale précoce. Les enfants nés après un retard de croissance intra-utérin ont une croissance post-natale rapide compensatoire (*catch-up growth* dans la littérature anglo-saxonne) mais d'intensité variable selon les causes (tabagisme, parité...) (9). A l'inverse les enfants nés avec un poids de naissance élevé du fait d'un environnement intra-utérin nutritif favorisant comme dans le diabète gestationnel ont une vitesse de croissance pondérale post-natale plus faible que la moyenne (10). Nos propres données non publiées nous indiquent que c'est également le cas en présence d'une obésité maternelle non compliquée de diabète gestationnel. Les mécanismes par lesquels ces phénomènes de compensation s'exercent ne sont pas parfaitement connus. Néanmoins chez le rat, la croissance de rattrapage s'accompagne d'une insulino-résistance musculaire, d'un hyperinsulinisme et d'une hypersensibilité adipocytaire à l'insuline résultant en un gain de masse grasse en l'absence d'hyperphagie (11).

Les garçons ont une croissance staturo-pondérale plus rapide que les filles dans les tous premiers mois de vie puis les vitesses de croissance s'égalisent entre sexe vers 6 mois (6) et ce jusqu'à la période prépubertaire. Le pic de testostérone observé vers 3 mois chez les jeunes garçons pourrait participer à cette différence entre sexe.

Le mode d'alimentation de l'enfant est un autre élément qui influence la vitesse de croissance. Les enfants nourris avec des préparations infantiles ont une vitesse de croissance plus rapide dès les premiers mois de vie. La raison de cette différence n'est pas complètement établie. Plusieurs pistes sont évoquées. L'une est que les enfants allaités par leur mère contrôlent eux-mêmes la quantité de lait qu'ils reçoivent et l'adaptent ainsi finement à leurs besoins. L'autre est la différence de teneur en protéines, classiquement plus élevée dans les préparations infantiles que dans le lait maternel même si des préparations infantiles récentes tendent à s'en rapprocher. Un essai thérapeutique multicentrique récent, comparant deux préparations infantiles à teneur en protéines différentes, a effectivement montré que la croissance pondérale des enfants recevant la préparation infantile avec le plus faible taux de protéines était significativement moins rapide jusqu'à l'âge de 2 ans. La croissance pondérale des enfants recevant la préparation avec le plus faible taux de protéines se rapprochait ainsi de la croissance pondérale des enfants allaités par leur mère, alors que la croissance staturale n'était pas affectée (12).

Enfin, de façon plus surprenante, nos données personnelles, ainsi que d'autres publiées récemment (13), mon-

trent que l'IMC paternel, bien que peu ou pas lié au poids de l'enfant à sa naissance, influence la vitesse de croissance de l'enfant dès les premiers mois de vie. A cet âge, ceci témoigne plus probablement d'un effet génétique que d'un effet lié à un environnement partagé. Cet effet de la génétique maternelle, très précoce dans la vie à une période où l'IMC maternel n'influence pas la vitesse de croissance pondérale de l'enfant, suggère que des gènes soumis à empreinte sont impliqués dans la croissance pondérale dans les premiers mois de vie, comme c'est le cas dans la période prénatale. Ce résultat est à mettre en parallèle avec ceux de l'étude des maladies dues à des anomalies de l'empreinte génétique comme le syndrome de Prader-Willi, qui montre que des gènes paternels s'expriment chez le nourrisson favorisent une tétée vigoureuse et donc une prise de poids rapide pendant la période d'allaitement exclusif (14).

Une partie de l'avenir pondéral des enfants, mais également de leur risque de maladies chroniques à long terme, se jouent certainement dans ces interactions complexes entre croissances pré- et post-natales et leurs déterminants nutritionnels et génétiques.

Références

1. Barker DJP. Programming the baby. Mothers, babies and health in later life. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998:13-42.
2. Sorensen HT, Sabroe S, Rothman KJ, Gillman M, Fischer P, Sorensen TI. Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *Bmj* 1997;315:1137.
3. Loos RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R. Birth weight and body composition in young adult men--a prospective twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1537-45.
4. Skidmore PM, Cassidy A, Swaminathan R *et al.* An obesogenic postnatal environment is more important than the fetal environment for the development of adult adiposity: a study of female twins. *Am J Clin Nutr* 2009;90:401-6.
5. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev* 2005;6:143-54.
6. Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetiere P, Charles MA. Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1760-8.
7. Chomtho S, Wells JC, Williams JE, Davies PS, Lucas A, Fewtrell MS. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1776-84.
8. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1169-75.
9. Ong KK, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res* 2002;52:863-7.
10. Touger L, Looker HC, Krakoff J, Lindsay RS, Cook V, Knowler WC. Early growth in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2005;28:585-9.
11. Dulloo AG. Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity. *Horm Res* 2006;65 Suppl 3:90-7.
12. Koletzko B, von Kries R, Closa R *et al.* Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1836-45.
13. Griffiths LJ, Dezateux C, Cole TJ. Differential parental weight and height contributions to offspring birthweight and weight gain in infancy. *Int J Epidemiol* 2007;36:104-7.
14. Haig D. Evolution in Health and Medicine Sackler Colloquium: Transfers and transitions: Parent-offspring conflict, genomic imprinting, and the evolution of human life history. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009.

III - PRÉVENTION DES CARDIOPATHIES ISCHÉMIQUES

Jean Dallongeville

Introduction

Dans les pays occidentaux et en France en particulier, les maladies cardiovasculaires représentent une part importante de la mortalité et des coûts de santé. Leurs taux ont augmenté jusqu'au milieu des années 1960, puis les tendances se sont inversées remarquablement sous l'effet de changements dans les habitudes de vie, notamment alimentaires, et des progrès de la prise en charge médicale. L'objectif de nos recherches consiste en l'acquisition de connaissances sur l'impact des déterminants environnementaux et génétiques dans la survenue, l'évolution et la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Ces travaux, réalisés en collaboration étroite avec les équipes d'Epidémiologie et de Santé Publique des Universités de Strasbourg et Toulouse et en coordination avec l'Unité Inserm 258 à l'hôpital Paul Brousse (Villejuif), sont portés par un registre de morbidité cardiovasculaire et par la réalisation d'études descriptives et analytiques à l'hôpital et en population.

Surveillance épidémiologique des cardiopathies ischémiques

Les registres des cardiopathies ischémiques

En France, les équipes des registres situées dans trois régions (Bas-Rhin, Haute-Garonne et Communauté Urbaine de Lille) assurent la surveillance épidémiologique des cardiopathies ischémiques et de leurs facteurs de risque. Ce travail a été initié par la participation au projet international MONICA : un recueil d'informations sur l'infarctus du myocarde selon un protocole standardisé défini par l'OMS (1,2). Au terme du projet en 1995, l'enregistrement des événements coronaires s'est poursuivi en s'adaptant aux nouvelles caractéristiques des affections coronaires, tout en assurant la comparabilité des indicateurs au cours de plus de 20 années de surveillance (3). Trois enquêtes en population, réalisées à 10 ans d'intervalle selon des protocoles rigoureusement identiques, ont permis de relever la fréquence des facteurs de risque dans le but de comparer leurs évolutions à celle de la maladie coronaire (4).

Plusieurs contraintes rendaient nécessaire la création des registres en population et l'adoption de protocoles standardisés. D'abord, il n'existait pas, au début des années 1980, de définition consensuelle de l'infarctus du myocarde permettant des comparaisons nationales ou internationales. Dès lors, un protocole précis, fondé sur un recueil objectif d'éléments cliniques, biologiques et électrocardiographiques était nécessaire pour définir une entité clinique permettant de mesurer les variations dans le temps et l'espace avec suffisamment de confiance et de reproductibilité. Ensuite, la seule surveillance des infarctus du myocarde hospitalisés ne permettait pas d'obtenir une image complète de la réalité épidémiologique cardiovasculaire tant la fréquence des décès d'origine coronaire apparaissait importante en dehors du cadre hospitalier. Enfin, l'examen des statistiques nationales de mortalité coronaire à partir des certificats de décès apparaissait insuffisante pour la surveillance des événements car la qualité des diagnostics enregistrés était trop disparate, conduisant les équipes des registres à mettre en place une validation au cas par cas des causes de décès dont l'origine coronaire était suspectée (5). L'expérience acquise au cours du projet MONICA a révélé que ces limites méthodologiques étaient réelles,

et qu'une approche épidémiologique rigoureuse était indispensable pour mettre en place un recueil de qualité. A la fin du projet MONICA en 1997, les procédures d'identification des cas d'infarctus du myocarde ont fait l'objet d'une simplification, tout en maintenant la comparabilité des indicateurs. De plus, en raison de l'évolution de la structure d'âge de la population, le recueil des cas a été étendu à la tranche d'âge 65-74 ans.

Evolution des taux de coronaropathies

Entre 1985 et 1995, pendant le projet MONICA, les fréquences des nouveaux cas d'infarctus du myocarde (incidence) et des décès survenant au décours immédiat des épisodes aigus ont baissé dans la plupart des pays occidentaux, contribuant ainsi à la baisse importante de mortalité coronaire (1). Les registres français ont observé des évolutions similaires avec une baisse moyenne de 24 % chez les hommes et 33 % chez les femmes de l'incidence des infarctus et une diminution de 45 % des décès coronaires dans les deux sexes pendant cette période. A partir de la fin des années 90, la baisse de l'incidence s'est ralentie dans les deux sexes, alors que la mortalité hospitalière a continué de décroître de 4 % par an (7,8). La mortalité totale d'origine coronaire, résultant de l'évolution de l'ensemble de ces paramètres, a poursuivi une tendance favorable chez les hommes et s'est stabilisée chez les femmes. Des différences régionales ont été observées avec une relative stabilité de l'incidence à Lille et à Strasbourg et une faible augmentation à Toulouse, alors que la mortalité coronaire hospitalière et dans la population a continué de baisser dans les 3 régions. L'enregistrement des taux d'événements a aussi mis en évidence un gradient décroissant entre le Nord et le Sud de la France de l'ordre de 1,25, sensiblement plus marqué pour la mortalité coronaire, et un ratio d'événements hommes/femmes supérieur à 5 avant 45 ans, se réduisant à 2,6 entre 65 et 74 ans (3,6).

Evolution des facteurs de risque

Parallèlement aux activités d'enregistrement des infarctus du myocarde, les équipes des registres ont mené des enquêtes en population générale à trois reprises : 1985-1987, 1995-1997 et 2005-2007, en respectant la même méthodologie. L'objectif était de mesurer les facteurs de risque cardiovasculaire et leurs évolutions au cours du temps.

L'analyse de l'enquête 1995-1997 a mis en évidence des disparités régionales importantes concernant les habitudes de vie, les niveaux de facteurs de risque et de leur prise en charge (9). Les habitants de Haute-Garonne présentent en règle générale des niveaux plus faibles de facteurs de risque et ont des comportements vis-à-vis de la prévention cardiovasculaire plus favorables que ceux des autres régions. Dans le Bas-Rhin, la surcharge pondérale et l'hypercholestérolémie sont plus fréquentes et insuffisamment prises en charge. Une analyse fine de ces données avait mis en évidence un gradient nord-sud décroissant du nombre de personnes présentant plusieurs facteurs de risque (9). Ainsi, la prévalence de sujets porteurs de plus de trois facteurs de risque (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, HDL cholestérol bas, obésité, tabagisme, inactivité physique et diabète) était plus importante à Lille, intermédiaire à Strasbourg et plus basse à Toulouse. Ce gradient de facteurs de risque est cohérent avec le gradient de mortalité coronaire observé dans les 3 centres.

L'enquête de population a également mis en évidence des disparités régionales importantes en ce qui concerne les habitudes de vie délétères, comme la consommation d'alcool et de tabac ou les niveaux socio-économiques plus

défavorables à Lille. Il est à noter que les disparités régionales concernant la mortalité coronaire reflètent celles de la mortalité toutes causes, l'espérance de vie étant moins bonne à Lille qu'à Toulouse, tandis que Strasbourg occupe une position intermédiaire.

Une évolution notable de la fréquence des facteurs de risque a été observée depuis la première enquête du milieu des années 1980. Le tabagisme a diminué chez les hommes alors que la fréquence des femmes déclarant un tabagisme actif ou passé a augmenté significativement, notamment chez les plus jeunes. La cholestérolémie et la pression artérielle ont évolué favorablement chez les hommes et les femmes (4). Ces résultats témoignent des progrès réalisés dans la prise en charge des facteurs de risque en France au cours des dernières décennies. L'obésité montre une évolution défavorable chez les hommes et une relative stabilité chez les femmes dans les 3 régions. Les formes morbides en revanche augmentent significativement quel que soit le genre. Ces résultats doivent être interprétés à la lumière des changements de la composition sociale qui ont eu lieu dans les trois régions. Globalement, l'évolution des facteurs de risque est cohérente avec l'évolution des taux d'événements observés dans les registres.

Données alimentaires

Sans surprise, les enquêtes alimentaires révèlent des particularités régionales. Si les apports énergétiques (sans l'alcool) sont semblables entre les centres, le pourcentage des acides gras mono-insaturés et polyinsaturés est clairement plus élevé à Toulouse. En ce qui concerne les aliments, la consommation de charcuterie, de pain, pâtes et féculent est la plus élevée à Strasbourg. En revanche, la consommation de fruits, de légumes, d'huile d'olive et de poisson est importante à Toulouse et celle des pommes de terre, de produits laitiers, de margarine à Lille.

Les analyses des enquêtes nutritionnelles ont permis d'identifier des profils alimentaires caractérisant les habitudes alimentaires des individus participant aux enquêtes (10). Ainsi, la consommation de produits laitiers maigres, de fruits, de poisson et d'eau ou celle de viandes rouges, des pommes de terre, de margarines, de sauces, de boissons ou enfin de céréales, de riz, de gâteaux, de snack et de plats cuisinés préparés sont-elles souvent associées. Au cours des 20 dernières années, l'alimentation a évolué vers une alimentation moins "riche" et vers une simplification des préparations culinaires, notamment à Strasbourg.

Epidémiologie nutritionnelle des cardiopathies ischémiques

Observation épidémiologique - essais de prévention

L'interprétation des relations (notamment de leur caractère causal) entre les habitudes alimentaires et la survenue d'affections vasculaires à partir des observations épidémiologiques est un thème récurrent de l'argumentation épidémiologique (11).

De nombreux aliments sont associés au risque coronaire dans des enquêtes épidémiologiques et considérés comme directement impliqués dans le développement des lésions vasculaires et la survenue des complications. Cependant, les enquêtes d'observation nutritionnelle présentent des limites liées à la nature même de leurs schémas expérimentaux, à la structure des populations et à l'influence de possibles facteurs de confusion. En effet, la covariance des habitudes alimentaires avec de nombreux facteurs impliqués dans le risque vasculaire, tels que les facteurs sociaux, économiques, psychologiques, rend particulièrement difficile l'analyse de leurs relations avec les affections cardiovasculaires.

Par exemple, plus de 20 enquêtes épidémiologiques prospectives ont évalué les relations entre la consommation de fruits et légumes et la survenue de maladies cardiovasculaires (12). Les résultats montrent de façon globalement homogène des taux réduits d'évènements coronaires et cérébraux vasculaires chez les consommateurs de fruits et beaucoup moins clairement chez les consommateurs de légumes (13,14). Parallèlement, les caractéristiques sociales des consommateurs de fruits semblent plus favorables sur le plan du risque cardiovasculaire que celle des consommateurs de légumes ce qui rend l'interprétation des résultats particulièrement délicate.

Plus rarement, les associations entre aliments et pathologies ont été confirmées par des essais randomisés d'intervention nutritionnelle démontrant la réalité des résultats observés. Le principe de ces essais de prévention repose sur la comparaison d'un régime expérimental et témoin. La randomisation de l'affectation du régime aux participants assure une comparabilité parfaite des caractéristiques des sujets (notamment pour les facteurs de confusion) soumis au régime expérimental ou témoin. A l'issue de l'étude, l'interprétation des résultats est simplifiée car les différences observées sont en principe attribuables à la seule intervention nutritionnelle. Pour établir un lien causal, il est aisé de comprendre l'importance de la démonstration par un essai d'intervention; la modification de l'alimentation se traduit par une altération de la maladie (cause-effet). Cependant, la mise en œuvre des essais d'intervention nutritionnelle est souvent difficile, parfois irréalisable ou éthiquement discutable. Le maintien des régimes au long cours pose aussi des problèmes parfois insolubles sans altérer la nature même de l'intervention. De fait, l'interprétation des essais d'intervention doit tenir compte de l'ensemble de l'intervention et de la capacité des investigateurs à modifier et pérenniser un comportement.

Ces difficultés n'ont pas empêché des progrès considérables dans la connaissance des facteurs de risque et des déterminants nutritionnels des cardiopathies ischémiques. Ces progrès se sont traduits par une diminution considérable de la mortalité d'origine coronaire au cours des 30 dernières années. L'amélioration des habitudes alimentaires a contribué très significativement à cette évolution.

Apport de l'épidémiologie génétique à la compréhension des mécanismes nutritionnels des cardiopathies ischémiques

Au début des années 2000, le débat sur l'interprétation de la nature causale des relations entre les habitudes alimentaires et la survenue d'affections vasculaires à partir d'observations épidémiologiques a connu une évolution avec la mise en exergue de la notion de randomisation Mendélienne (15).

Ce concept s'appuie sur le constat que de nombreux traits métaboliques ou des cas de maladies chroniques surviennent le plus souvent chez des individus apparentés, suggérant une susceptibilité génétique. La transmission de ces pathologies obéit le plus souvent à des lois de transmission complexes faisant intervenir plusieurs gènes et des interactions avec des facteurs environnementaux qui rendent leur analyse délicate. La notion de facteurs de susceptibilité génétique peut être appréhendée grâce à l'étude des polymorphismes génétiques qui permettent d'estimer l'impact de la variabilité du génome. Les approches d'épidémiologie génétique consistent à comparer les effets de la variabilité génétique de gènes candidats sur des phénotypes particuliers.

En épidémiologie nutritionnelle, les gènes peuvent être choisis a priori pour leurs liens possibles avec le métabolisme d'un nutriment et ensuite analysés en relation avec une pathologie, en l'occurrence les affections cardiovasculaires. Généralement, la relation entre le facteur génétique et le phénotype est unidirectionnelle ; le génotype explique le phénotype. De ce point de vue, la relation causale peut être évoquée. De plus, la transmission aléatoire des génotypes chez des individus (conditionnellement à ceux de leurs parents) assure une répartition aléatoire des facteurs de confusions entre les génotypes permettant des analyses d'associations exemptes de biais. Ainsi, l'analyse génétique des phénotypes nutritionnels et des pathologies apporte un éclairage original des relations entre l'alimentation et les affections vasculaires.

Conclusion

La surveillance des cardiopathies ischémiques a montré une évolution favorable au cours des dernières décades. Les progrès réalisés dans la prise en charge et le soin des malades se sont traduits par une diminution de la mortalité notamment hospitalière. Les observations mettent également en évidence la nécessité de poursuivre les efforts notamment en prévention primaire où l'alimentation tient une place de premier ordre.

Les développements méthodologiques de l'épidémiologie ont permis l'acquisition de connaissances importantes sur le rôle de l'alimentation dans l'étiologie des cardiopathies ischémiques. Des paradigmes nouveaux, tenant compte de l'histoire naturelle de la maladie depuis les premières lésions infra-cliniques jusqu'aux complications fatales, sont en cours d'exploration. Parallèlement, les progrès technologiques de la biologie moléculaire rendent possible l'exploration des relations entre certains phénotypes nutritionnels, déterminés par des facteurs génétiques, et les pathologies chroniques. L'épidémiologie génétique contribue ainsi à la compréhension des relations entre l'alimentation et les affections cardiovasculaires.

Références

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-57.
2. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil U. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:688-700.
3. Arveiler D, Wagner A, Ducimetiere P, Montaye M, Ruidavets JB, Bingham A, Ferrieres J, Amouyel P, Haas B. Trends in coronary heart disease in France during the second half of the 1990s. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:209-15.
4. Ferrieres J, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Cottel D, Haas B, Wagner A, Amouyel P, Ruidavets JB. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:293-301.
5. Ducimetiere P, Jouglu E, Haas B, Montaye M, Ruidavets JB, Amouyel P, Arveiler D, Ferrieres J, Bingham A. [Coronary mortality in France according to data sources]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006;54:453-61.
6. Montaye M, Ducimetiere P, Ruidavets JB, Arveiler D, Dallongeville J, Bingham A, Ferrieres J, Wagner A, Amouyel P. Le gradient Nord-Sud de la morbidité et de la mortalité coronaires en France: données récentes des registres français des cardiopathies ischémiques. *Bull Epidemiol Hebdo* 2006;8-9:62-4.

7. Wagner A, Montaye M, Bingham A, Ruidavets JB, Haas B, Amouyel P, Ducimetiere P, Arveiler D. Baisse globale de la mortalité mais pas de l'incidence de la maladie coronaire en France de 1997 à 2002. *Bull Epidemiol Hebdo* 2006;65-6.
8. Ruidavets JB, Haas B, Montaye M, Bingham A, Bongard V, Arveiler D, Amouyel P, Ducimetiere P, Ferrieres J. Létalité de l'infarctus du myocarde des patients hospitalisés et son évolution dans les trois registres français des cardiopathies ischémiques, 1997-2002. *Bull Epidemiol Hebdo* 2006;67-8.
9. Cottel D, Dallongeville J, Wagner A, Ruidavets JB, Arveiler D, Ferrieres J, Bingham A, Marecaux N, Ducimetiere P, Amouyel P. The North-East-South gradient of coronary heart disease mortality and case fatality rates in France is consistent with a similar gradient in risk factor clusters. *Eur J Epidemiol* 2000;16:317-22.
10. Perrin AE, Dallongeville J, Ducimetiere P, Ruidavets JB, Schlienger JL, Arveiler D, Simon C. Interactions between traditional regional determinants and socio-economic status on dietary patterns in a sample of French men. *Br J Nutr* 2005;93:109-14.
11. Potischman N, Weed DL. Causal criteria in nutritional epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1309S-14S.
12. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruits, vegetables and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:599-608.
13. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology* 2005;65:1193-7.
14. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:1-6.
15. Davey SG, Ebrahim S. "Mendelian randomization": can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32:1-22.

