

4. CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES FACTEURS NUTRITIONNELS IMPLIQUÉS DANS LE DÉTERMINISME DES MALADIES CHRONIQUES

Depuis le début des années 1970, de très nombreux travaux issus de la recherche fondamentale, clinique et épidémiologique ont cherché à identifier et à préciser le rôle de certains facteurs nutritionnels susceptibles d'intervenir en tant que facteurs de risque, ou au contraire de protection, vis-à-vis du développement de maladies chroniques ou sur la qualité de la santé.

Ces recherches qui confrontent des données issues de travaux sur modèles cellulaires, sur organes, sur animaux, chez l'homme sain et le malade et au niveau de populations ont mis en évidence, avec des degrés de certitude différents, le rôle de facteurs nutritionnels (excès ou insuffisance) dans le déterminisme de nombreuses maladies. Si dans de nombreux cas, les arguments disponibles ne permettent pas (encore) d'affirmer la réalité du lien entre le facteur nutritionnel suspecté et certaines maladies, dans d'autres cas au contraire, la convergence des arguments est telle qu'elle fait l'objet d'un consensus.

L'épidémiologie nutritionnelle

Au cours des dernières années, un intérêt tout particulier a été porté à l'étude des relations entre l'alimentation et la santé. Dans ce domaine, l'approche épidémiologique vient compléter les approches cliniques et expérimentales, à finalité plus mécanistique. Cependant selon le type d'étude utilisée, les informations obtenues vont de la simple présomption jusqu'à la certitude en ce qui concerne l'existence d'un lien de causalité entre ces facteurs nutritionnels et les pathologies incriminées.

La corrélation entre la fréquence d'une pathologie dans diverses populations et les apports alimentaires de ces populations (**études écologiques**) correspond généralement à la première étape de la recherche, celle de la suggestion d'une relation. En effet, les populations ainsi comparées (souvent définies sur une base géographique) diffèrent a priori sur bien d'autres facteurs que le facteur alimentaire étudié : la relation ainsi établie " au niveau des groupes " ne constitue qu'une présomption quant à l'existence d'une relation concernant les individus eux-mêmes.

La comparaison de la consommation alimentaire de sujets malades et non malades issus d'une même population permet d'établir l'existence d'une relation individuelle entre le facteur et la maladie. Classiquement on distingue les **études cas-témoins** et les **études prospectives**. Ces dernières présentent l'avantage de pouvoir mesurer le facteur (apport alimentaire ou statut biochimique) avant que la maladie ne soit déclarée, permettant ainsi d'éviter un biais possible dans la comparaison. Mais la mise en évidence d'une relation individuelle entre un facteur nutritionnel et une maladie, si même elle est retrouvée, ne signifie pas l'existence d'une relation causale entre le facteur alimentaire et la maladie.

Les **essais de prévention** représentent l'étape ultime de la démarche épidémiologique : l'hypothèse " forte " d'une relation individuelle entre un facteur alimentaire et l'apparition d'une maladie doit conduire à l'élaboration d'une expérimentation sur une vaste échelle visant à montrer que la modification de ce facteur alimentaire entraîne une diminution de la fréquence de la maladie. Une réponse claire à cette question est un progrès essentiel puisqu'elle permet d'attribuer un sens causal à la relation et de choisir une éventuelle politique de santé publique, et ce même si les mécanismes intimes au niveau cellulaire ou moléculaire du lien mis en évidence sur le plan épidémiologique ne sont pas clairement démontrés.

4.1. Cancer et nutrition

Le cancer est une maladie chronique dont l'étiologie est mal connue, mais dont on admet communément qu'elle est multifactorielle et multiphasique (Harris, 1991 ; Vaino et al., 1992 ; Barrett, 1993). De nombreux facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, peuvent concourir au développement du cancer et agir à différentes phases de la cancérogenèse. Les études épidémiologiques et expérimentales en laboratoire sur la nutrition et le cancer ont fourni de solides

évidences sur le rôle potentiel de l'alimentation, ainsi que d'autres facteurs associés comme le poids corporel et l'activité physique, sur le développement de différents types de cancers. La recherche épidémiologique et les travaux expérimentaux dans ce domaine se sont développés dans les années soixante-dix avec le principal objectif d'identifier les aliments ou composants des aliments qui pourraient avoir un effet cancérigène. Cette approche était largement inspirée par la vision qui prédominait à l'époque que, seuls, les cancérigènes physiques ou chimiques pouvaient jouer un rôle fondamental dans la cancérogenèse humaine. Dans leurs formes les plus simples, ces modèles de cancérogenèse chimique ou physique requièrent la présence d'au moins un initiateur qui induit des mutations irréversibles de l'ADN et, éventuellement, d'un promoteur qui donne aux clones des cellules mutées un avantage sélectif pour se développer. Dans le cadre de ces modèles à la fois traditionnels, simples, et maintenant dépassés, les effets métaboliques potentiels de l'alimentation étaient donc considérés d'une importance secondaire et marginale.

A la fin des années soixante, la multiplication des registres du cancer recueillant des informations sur la population générale, et non plus exclusivement sur des personnes hospitalisées, a permis d'obtenir, pour la première fois, des données fiables sur l'incidence de cancers spécifiques sur l'ensemble de la population. Ces résultats ont permis de confirmer l'extrême variation d'incidence de différents cancers à travers le monde, comme les cancers du poumon, du foie et de la vessie, et de montrer que les variations d'incidence de certaines localisations (ex. poumon, voies aérodigestives supérieures, foie, estomac) pouvaient être expliquées par des variations similaires de facteurs d'exposition comme le tabac, l'alcool ou le virus de l'hépatite B. Mais les données des registres du cancer ont également mis en évidence de larges variations d'incidence de cancers, tels que les cancers du sein, de la prostate, de l'endomètre et du colorectum, dont les liens avec les facteurs d'exposition physique, chimique ou biologique connus jusqu'alors n'avaient jamais été identifiés. Ces observations ont permis de reformuler des hypothèses et de considérer que l'apparition de certains cancers pouvait être déterminée par d'autres facteurs comme l'alimentation, l'état nutritionnel ou des facteurs métaboliques ou hormonaux.

Au cours de ces vingt dernières années, un nombre considérable d'études rétrospectives de type cas-témoin, et plus récemment de larges études de cohorte, ont été menées avec l'objectif d'identifier les facteurs de risque alimentaires possiblement associés au cancer. Les résultats de ces études épidémiologiques et d'un large nombre d'études expérimentales sur la nutrition et le cancer ont été revus ces dernières années par trois comités d'experts indépendants qui ont réalisé une analyse critique et un important travail de synthèse:

1. En France, la commission "Prévention des cancers par l'alimentation" du "Centre national d'études et de recommandations sur la nutrition et l'alimentation" (CNERCA) (Riboli et al., 1996)
2. Au niveau international, le "World cancer research fund/American Institute for cancer research (WCRF/AICR, 1997)
3. En Angleterre, le "Committee on medical aspects of food and nutrition policy" (COMA) (COMA, 1998)

Les analyses de ces trois commissions sur les relations entre l'alimentation et le cancer sont tout à fait concordantes. Ce chapitre en présente les principales conclusions.

4.1.1. Les évidences épidémiologiques

4.1.1.1. Fruits et légumes et cancer

L'une des principales évidences actuelles sur la relation entre l'alimentation et le cancer, largement reconnue par tous les comités d'experts, est l'effet protecteur des fruits et des légumes sur la plupart des cancers, en particulier ceux des voies aérodigestives supérieures (cavité buccale, larynx, pharynx, œsophage), de l'estomac, du poumon et du côlon et rectum. Au cours de ces 30 dernières années, plus de 250 études de type cas-témoin, cohorte ou écologique ont été menées à travers le monde pour étudier la relation entre la consommation de fruits et/ou légumes et le cancer. Dans près de 80% d'entre elles, on a pu mettre en évidence un effet protecteur d'un ou plusieurs groupes de fruits ou légumes (WCRF/AICR, 1997). Pour la plupart des sites de cancers, les sujets dont les apports en fruits et légumes sont les plus faibles (premier quartile dans la distribution des consommations) ont un risque de cancer de 1,5 à 2 fois plus élevé que les sujets ayant les niveaux d'apports initiaux les plus

élevés. Dans certains cas, on a également pu observer un rôle plus spécifique de certains fruits ou légumes. Par exemple pour le cancer de l'estomac on a mis en évidence, en plus de l'effet globalement protecteur des fruits et légumes, un effet plus spécifiquement attribuable aux agrumes. Pour les cancers de la bouche et du pharynx, l'effet protecteur est plus directement associé à une consommation élevée d'agrumes et légumes verts.

Le groupe des fruits et des légumes n'est pas une source énergétique importante de l'alimentation (moins de 5 %), mais il constitue l'une des principales sources en fibres, vitamines, minéraux et autres composants biologiquement actifs. L'effet protecteur des fruits et des légumes pourrait s'expliquer ainsi par l'action de plusieurs de ces composants alimentaires dont les activités biologiques individuelles ou synergiques, démontrées sur des modèles expérimentaux cellulaires ou animaux, auraient un effet inhibiteur sur le développement du cancer. Plusieurs hypothèses actuelles sur le mode d'action des facteurs alimentaires tels que les vitamines et minéraux (notamment ceux ayant une activité antioxydante), particulièrement riches dans les fruits et les légumes, suggèrent différents mécanismes d'action possibles (Decloître et al., 1996b). Certains de ces minéraux, vitamines et microconstituants interviendraient dans la régulation de systèmes enzymatiques de métabolisation (neutralisation et élimination) des composés cancérigènes. D'autres, comme la vitamine C et les caroténoïdes (et la vitamine E) par exemple, interviendraient plus directement sur la protection de la molécule d'ADN, en prévenant l'action pro-oxydante des radicaux libres. Certains composés des fruits et des légumes favoriseraient et restaureraient les transmissions des signaux intercellulaires, altérées lors du développement tumoral par l'activation d'oncogènes et/ou l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, et dans la régulation des mécanismes de prolifération et différenciation cellulaire (vitamines, calcium). Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de certitudes sur les mécanismes de protection ou d'initiation/promotion impliqués dans le développement tumoral, et sur les composants alimentaires spécifiques qui seraient concernés. Ceci explique la prudence des recommandations préventives actuelles qui restent globales sur la consommation de " fruits/légumes ", sans donner de recommandations sur des composants alimentaires spécifiques.

4.1.1.2. Sel et aliments conservés par salaison et cancer

Historiquement, les premiers composants de l'alimentation à avoir été soupçonnés d'être des facteurs de risque possibles du cancer de l'estomac sont les aliments conservés par salaison et fumés. La plupart des études menées jusqu'à présent ont montré qu'une consommation de poisson, viandes et de légumes conservés par salaison était associée à une augmentation du risque de développer un cancer de l'estomac, de l'ordre de 1,5 à près de 3 fois plus élevé selon le niveau de consommation et le type d'aliment (Riboli, 1996). Dans les études où le rôle spécifique du sel de table a été étudié, le sel a également été reconnu comme un facteur de risque du cancer de l'estomac, conjointement ou indépendamment de la consommation d'aliments salés. On a pu estimer que le risque de cancer de l'estomac était accru d'un facteur compris entre 1,5 et 6,7 pour les sujets ayant les niveaux de consommation de sel les plus élevés par rapport à ceux ayant les niveaux les plus bas. D'autres études par contre, n'ont pas trouvé d'association statistiquement significative avec la consommation de sel.

4.1.1.3. Viandes, poissons et cancer

Sept études de cohorte et vingt-six études cas-témoin ont étudié la relation entre la consommation de viandes et le cancer colorectal. Les études de cohorte ont montré soit une augmentation de risque soit aucune association. Deux tiers des études cas-témoin ont décrit une augmentation de risque associée à la consommation de viande, en particulier de viandes rouges (WCRF/AICR, 1997). Le risque observé reste cependant relativement faible ou modéré. Sur seize études, huit reportent un risque relatif supérieur à 1,5 ou statistiquement différent de 1 ; pour les huit autres, le risque se situe entre 0,75 et 1,5. Aucune des études considérées n'a rapporté de risque relatif inférieur à 0,75 ou statistiquement inférieur à 1 (c'est-à-dire montrant un effet protecteur des viandes). Ces résultats sont cependant encore sujet à controverse. En effet, il est difficile d'identifier les facteurs étiologiques spécifiquement en cause chez des individus dont l'alimentation est caractérisée à la fois par une consommation élevée en viandes et graisses, et où d'autres facteurs de risque associés (telles que les méthodes de cuisson et de conservation des viandes) sont également mis en cause dans l'apparition du cancer colorectal. Dans les études qui ont pu comparer l'effet spécifique des différents types de viande, il a été montré que les charcuteries seraient également associées à une augmentation de risque du cancer colorectal et de l'estomac, alors que la consommation de volailles n'est pas associée au cancer colorectal (WCRF/AICR, 1997). Ces résultats ne sont pas encore

totale­ment concluants et doivent être confirmés par un nombre élargi d'études épidémiologiques plus spécifiquement dédiées à ces hypothèses.

On ne trouve pas d'augmentation de risque des cancers colorectaux associée à une consommation élevée de poisson. Trois études de cohorte et huit études cas-témoin n'ont trouvé aucune association entre le risque de cancer colorectal et la consommation de poisson (WCRF/AICR, 1997). Trois études cas-témoin ont trouvé une diminution de risque associée à une consommation élevée de poisson. Peu d'études ont étudié l'association entre la consommation de poisson (huiles de poisson) et le cancer du sein, mais les résultats obtenus jusqu'à présent ne montrent pas d'effet ou un effet faiblement protecteur.

La cuisson d'aliments à des températures très élevées (barbecue, grillade, friture), en particulier en contact direct avec la flamme, conduit à la formation en surface de composés chimiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques, amines hétérocycliques) dont certains ont montré des propriétés mutagènes et cancérigènes sur des animaux de laboratoire (CIRC-OMS, 1973). Bien que leur concentration dans les aliments varie en fonction des habitudes culinaires et qu'elle soit relativement faible quantitativement, les amines hétérocycliques figurent parmi les substances les plus mutagènes identifiées jusqu'à présent. Plusieurs études épidémiologiques indiquent une association positive entre les méthodes de cuisson à haute température, en particulier des viandes et poissons, et les cancers de l'estomac, du côlon et du rectum (Gerhardsson de Verdier et al., 1991 ; Schiffman et Felton, 1990; Pobst-Hensch et al., 1997). Ces résultats restent cependant controversés, en particulier pour ce qui concerne l'association entre la consommation de fritures et le cancer de l'estomac (WCRF/AICR, 1997, Willett et al., 1990). Les résultats de neuf études épidémiologiques sur la relation entre le cancer de l'estomac et la fréquence de consommation de viandes, poissons et autres aliments frits sont inconsistants.

4.1.1.4. Acide folique et cancer

Les folates (vitamine B9) interviennent dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, composants structurels de l'ADN et de l'ARN, et participent de façon générale à la fois à la synthèse, la réparation, et la régulation de l'expression de l'ADN.

Il existe un intérêt croissant quant au rôle potentiellement protecteur de l'acide folique (présents en grande quantité dans les végétaux verts, en particulier les épinards et la salade, le foie, les fromages à pâte fermentée,...) sur certains cancers. Plusieurs études épidémiologiques ont pu montrer que des apports alimentaires (Benito et al., 1993 ; Giovannucci et al., 1995 ; Glynn et al., 1996) ou des teneurs plasmatiques élevées en acide folique (Bird et al., 1995 ; Paspatis et al., 1995) étaient associés à une diminution du risque de cancer et de polypes adénomateux du colorectum. De plus, on a récemment montré que des taux élevés d'homocystéine dans le sang, accumulation résultant d'un déficit d'apports alimentaires en folates (Chen et al., 1996 ; Ma et al., 1997), étaient associés à une augmentation du risque du cancer colorectal. On a également mis en évidence, dans le cadre d'une large étude prospective, que des taux plasmatique bas en folates étaient associés à une augmentation de risque du cancer colorectal chez des sujets présentant une mutation homozygote d'un gène codant pour une enzyme (5, 10 méthylentetrahydrofolate, ou MTHFR) essentielle dans le métabolisme des folates. Cette observation a été confirmée par une autre étude qui a pu mettre en évidence une augmentation de risque du cancer colorectal chez des sujets porteurs d'un polymorphisme codant pour une autre enzyme (methionine synthetase) également impliquée dans le métabolisme folates/methionine/homocyst(e)ine (Ma et al., 1999). Les évidences qui supportent un rôle des folates dans l'étiologie du cancer colorectal sont encore limitées mais très prometteuses et il est probable que les folates soient également impliqués dans l'étiologie d'autres sites de cancers (Mason, 1995).

4.1.1.5. Vitamines antioxydantes et cancers

L'hypothèse d'une relation entre le niveau d'apports en vitamines antioxydantes et le risque ou la protection vis-à-vis des cancers repose sur des arguments mécanistiques et épidémiologiques (Galan et al., 1997 ; Hercberg et al., 1998). En effet au cours des dernières années, différents travaux ont suggéré le rôle des dérivés activés de l'oxygène (les radicaux libres) dans de nombreux processus pathologiques, notamment la cancérogenèse, et l'effet préventif éventuel de composés antioxydants tels que le bêta-carotène, la vitamine C, la vitamine E (mais également des oligoéléments antioxydants comme le sélénium et le zinc).

Radicaux libres et antioxydants

Les effets négatifs des radicaux libres sont liés au fait qu'ils contiennent des atomes avec un (ou plusieurs) électrons libres non appariés (des électrons dits "célibataires"). Par ce fait, ils sont particulièrement instables et ont tendance à chercher à se stabiliser en s'appariant avec un électron appartenant à une autre molécule. Ceci a donc comme conséquence de déstabiliser une molécule voisine, et d'entraîner une réaction en chaîne aboutissant à des destructions au niveau cellulaire. La production de radicaux libres est responsable d'attaques au niveau de structures cibles essentielles comme l'ADN et les membranes cellulaires. Elle peut aboutir à des destructions de l'architecture membranaire. Ces atteintes cellulaires sont aujourd'hui impliquées dans le développement de la cancérogenèse.

Les micronutriments ayant une activité antioxydante sont donc susceptibles d'intervenir dans les mécanismes de protection contre la production de métabolites de l'oxygène actif: c'est le cas de certaines vitamines (vitamines E, C et bêta-carotène) et de certains oligoéléments (zinc, sélénium).

Des apports insuffisants en vitamines et oligoéléments antioxydants seraient ainsi susceptibles de réduire les capacités de défense de l'organisme contre les agressions des dérivés activés de l'oxygène qui pourraient être impliquées dans les processus cellulaires jouant un rôle dans le déterminisme du développement de certains cancers.

L'évidence d'une association entre la consommation de fruits et légumes et risque de cancer (décrite précédemment) et le fait que ces aliments sont les principales sources d'antioxydants majeurs ont amené un regain d'intérêt sur le rôle de la vitamine C, des caroténoïdes et de la vitamine E.

- Les études épidémiologiques suggèrent une forte relation inverse entre le risque de cancer et les apports alimentaires ou le niveau plasmatique de bêta-carotène (Van Poppel et al., 1995). Quatorze études cas-témoins et 12 études prospectives ont montré que des apports alimentaires élevés en bêta-carotène sont associés à une réduction du risque de cancer de 10 à 70 %. Seule une étude ne retrouve pas ce lien (Knekt et al., 1988).

- Pour la plupart des sites de cancers étudiés dans une cinquantaine d'études épidémiologiques, les sujets dont les apports en vitamine C sont les plus faibles (premier quartile dans la distribution des consommations, c'est-à-dire les plus petits consommateurs) ont un risque relatif de cancer de 1,5 à 2 fois plus élevé que les sujets dont les niveaux d'apports initiaux étaient les plus élevés (Byers et al., 1995).

- Pour la vitamine E, cette relation a été démontrée dans 3 études d'observation pour le cancer de l'estomac, 2 pour le cancer colorectal, 2 pour le cancer du poumon et dans 5 études pour le cancer du sein. En ce qui concerne les études s'appuyant sur les taux sanguins de vitamine E réalisées dans le cadre d'études prospectives, seule une faible association a été retrouvée entre taux sanguin de vitamine E (à l'entrée dans l'étude) et le risque de développement ultérieur d'un cancer (Block et al., 1992).

Dans une étude prospective réalisée en Finlande, le risque relatif de développer un cancer du poumon est multiplié par 6,6 chez les hommes dont les taux sériques d'alpha-tocophérol sont les plus faibles ; par 2,6 chez ceux dont les taux sériques de bêta-carotène sont les plus faibles et par 1,5 pour ceux dont les taux de sélénium sérique sont les plus faibles ; ils sont multipliés par 12 chez les sujets ayant les taux sériques les plus bas pour l'ensemble des 3 micronutriments (Knekt, 1992).

Au total, si les études épidémiologiques d'observation suggèrent une relation entre le statut en micronutriments antioxydants et le risque de cancers, les essais d'intervention donnent des résultats qui peuvent paraître contradictoires. Si l'étude "Nutritional intervention trials in Linxian" (Blot et al., 1993), réalisée dans une population générale de 29 000 chinois suivis pendant 8 années, a montré un effet bénéfique de l'association à doses nutritionnelles de bêta-carotène, vitamine E et sélénium sur la mortalité totale (réduction de 9 %), la mortalité due aux cancers tous sites confondus (réduction de 13 %), et la mortalité du cancer de l'estomac (réduction de 21 %), deux études d'intervention réalisées en Finlande (The ATBC Prevention study group, 1994) et aux USA (l'étude CARET, Omenn et al., 1996) n'ont pas retrouvé d'effet protecteur de la supplémentation. Au contraire, elles ont mis en évidence une incidence de cancer du poumon significativement plus élevée dans le groupe recevant des doses relativement fortes de bêta-carotène (seul ou associé à la vitamine E ou à la vitamine A).

Dernièrement, l'étude "Physician health study" aux USA (Hennekens et al., 1996), après 12 ans de suivi, n'a pas retrouvé sur une population de 22 000 médecins américains (parmi lesquels un faible pourcentage de fumeurs) d'effets positifs ou négatifs de la supplémentation à long terme avec des

doses relativement fortes de bêta-carotène.

Les apparentes contradictions dans les résultats de ces essais peuvent être expliquées par les populations d'étude qui ne sont pas comparables (population générale ou population à haut risque de pathologies ; sujets déficients ou bien nourris), les différentes doses utilisées pour la supplémentation (niveau "nutritionnel" ou doses plus fortes, de type pharmacologique), le nombre de nutriments antioxydants testés (un, deux ou plus) et enfin le type d'administration (antioxydant seul ou dans le cadre d'une association équilibrée).

Différents arguments justifient aujourd'hui l'intérêt d'une combinaison de micronutriments antioxydants synergiques et d'activité complémentaire à des niveaux de type nutritionnel pour la prévention primaire des maladies chroniques :

1. La plupart des études d'observation montrant une relation entre les apports alimentaires en antioxydants et le risque de cancers mettent en évidence un effet positif dans le groupe des sujets ayant les apports alimentaires les plus élevés de ces micronutriments antioxydants. Ces sujets ont un niveau élevé de consommation de ces nutriments, mais ils restent presque toujours à un niveau d'apport de type alimentaire et non pas pharmacologique. D'autre part, les taux sanguins des vitamines ou des éléments-traces associés à un moindre risque de maladies correspondent à des valeurs obtenues avec les apports alimentaires les plus élevés, et non pas avec des suppléments médicamenteux. Dans les essais d'intervention " négatifs " - ATBC, CARET - la supplémentation avec des doses relativement fortes de bêta-carotène est associée à une augmentation très marquée des taux sanguins de bêta-carotène (les taux initiaux ont été multipliés respectivement par 18 dans l'étude ATBC et par 12 dans l'étude CARET après quelques années de supplémentation). Ces niveaux sont nettement plus élevés que ceux associés à un moindre risque de pathologies tels que ceux décrits dans les études épidémiologiques d'observation. Il est à noter que le seul essai d'intervention retrouvant une efficacité en termes de réduction de la mortalité, et notamment de la mortalité par cancer, est l'étude chinoise développée dans le Linxian utilisant une combinaison d'antioxydants à des doses nutritionnelles.
2. Sur les 3 essais d'intervention utilisant des doses relativement élevées de vitamines antioxydantes, deux de ces études portant sur des sujets à haut risque (grands fumeurs ou travailleurs de l'amiante), - ATBC et CARET - ont retrouvé un taux de cancer du poumon significativement plus élevé dans les groupes de sujets recevant des niveaux relativement élevés de bêta-carotène. A l'inverse, l'étude "Linxian" qui testait une combinaison de bêta-carotène, vitamine E et sélénium, à des doses de type nutritionnel, a démontré un effet positif sur la mortalité globale et l'incidence des cancers (notamment de l'oesophage et de l'estomac) sans retrouver d'effet négatif. Ainsi, ces études suggèrent que les doses nutritionnelles semblent particulièrement efficaces tout en garantissant une totale innocuité.
3. Il a été démontré expérimentalement que des fortes doses d'antioxydants pouvaient avoir un effet pro-oxydant, et donc avoir des conséquences antagonistes (Buttke, 1994). Par ailleurs, les radicaux libres induisent un processus génétiquement déterminé, l'apoptose, qui est connu comme étant un processus bénéfique qui protège contre le cancer et diverses anomalies immunitaires. L'apoptose permet un suicide "altruiste" des cellules éventuellement endommagées (comme les cellules cancéreuses) et aboutit à leur élimination. Des fortes doses d'antioxydants pourraient entraîner une réduction ou une suppression des mécanismes de l'apoptose. Ce phénomène pourrait expliquer l'effet négatif potentiel sur l'incidence des cancers du poumon observé dans les études ATBC et CARET, où la supplémentation consistait en des doses relativement fortes de bêta-carotène chez des grands fumeurs. Il est possible que les sujets qui sont, et ont été, de grands fumeurs sur une longue période de leur vie, aient des cellules cancéreuses présentes dans leurs poumons, dont l'autodestruction a pu être bloquée par l'apport massif de bêta-carotène. Ainsi, contrairement aux apports nutritionnels qui semblent avoir un effet protecteur au niveau cellulaire, de fortes doses d'antioxydants pourraient avoir des effets délétères sur les mécanismes de défense cellulaire, favorisant ainsi dans diverses circonstances le développement de processus cellulaires aboutissant à des pathologies telles que le cancer.
4. De nombreux arguments supportent l'hypothèse d'une efficacité de la combinaison équilibrée de plusieurs antioxydants. En effet, il existe des interrelations métaboliques entre les différents nutriments antioxydants avec des effets complémentaires et synergiques pour certains d'entre eux. Il apparaît donc raisonnable de retenir comme optimal le niveau des micronutriments antioxydants correspondant aux apports alimentaires les plus élevés des études

d'observation, tels que rencontrés chez les sujets dont les apports en fruits et légumes sont les plus élevés.

4.1.1.6. Sélénium et cancer

Le sélénium est un oligoélément ayant une activité antioxydante. Il agit au niveau de la glutathion peroxydase, enzyme permettant la dégradation des radicaux libres au niveau cellulaire.

Il existe un certain nombre d'évidences épidémiologiques qui montrent qu'une alimentation riche en sélénium protégerait contre le cancer du poumon. Treize études de cohorte et trois études cas-témoin ont observé la relation entre le niveau de sélénium dans les tissus (sang, urine, cheveux ou ongles) et le cancer du poumon (WCRF/AICR, 1997). Deux études de cohorte ont trouvé un effet fortement protecteur, et la plupart des autres une diminution de risque, confirmée également par des études écologiques. Les résultats disponibles pour les autres sites de cancer (estomac, foie, thyroïde, côlon et rectum, sein) sont encore limités ou peu conclusifs (WCRF/AICR, 1997). Un certain nombre d'études expérimentales animales ont montré que le sélénium, administré à des doses proches du niveau de toxicité limite le développement du cancer pulmonaire et d'autres (Ip et al., 1992 ; El-Bayoumy et al., 1993). Chez l'homme, la supplémentation en sélénium à des doses plus physiologiques a montré, dans des études d'intervention randomisées, des résultats prometteurs (Blot, 1997) qui suscitent un intérêt scientifique intense et laissent entrevoir des perspectives de chimioprévention du cancer du poumon par une supplémentation en sélénium (Combs et Gray, 1998 ; Khuri et Lippman, 2000). Un essai de supplémentation randomisé en double aveugle par 200 µg de sélénium, pendant 4,5 ans, chez des patients présentant des lésions pré-cancéreuses de la peau, n'a pas démontré d'effets sur les cancers de la peau mais a retrouvé une réduction de 42 % de l'incidence des cancers de la prostate (Clarck et al., 1996 ; Clarck et al., 1998). Il est cependant prudent d'attendre les résultats des études en cours et de disposer d'un nombre suffisant d'évidences épidémiologiques et cliniques pour conclure sur le bénéfice éventuel d'une supplémentation sur la chimioprévention d'un cancer, quel qu'il soit, et de mieux comprendre les facteurs qui le détermineraient.

4.1.1.7. Equilibre énergétique, hormonal et cancer

Différentes études épidémiologiques ont montré, à des degrés divers, qu'un excès de poids corporel était associé à une augmentation de risque du cancer de l'endomètre, du sein après ménopause et du côlon. L'observation la plus solide notée jusqu'à présent, est l'association entre le poids corporel et le cancer de l'endomètre dont le risque est augmenté d'un facteur de deux à trois chez les femmes obèses comparées à des femmes de poids normal, et ceci, à la fois avant et après la ménopause. Une explication biologique possible de cette association est que le tissu adipeux est riche en aromatasase, enzyme qui convertit des précurseurs en œstrone, et augmente, indirectement, la stimulation œstrogénique de la muqueuse de l'endomètre. La majorité des études cas-témoins et des études prospectives ont trouvé qu'une augmentation du poids corporel (estimé comme le ratio entre le poids du sujet divisé par sa taille au carré) augmentait le cancer du sein chez des femmes post-ménopausées. Après la ménopause, l'obésité aurait un effet stimulateur de la production périphérique d'oestrogènes, par opposition à la cessation de l'activité ovarienne.

On a également montré un effet protecteur important de l'activité physique sur le cancer du côlon. Plus d'une dizaine d'études cas-témoin et de cohorte respectivement, ont observé qu'une pratique régulière d'activité physique était associée à une diminution du risque de cancer du côlon. Cette réduction est de l'ordre de 60% lorsqu'on compare des sujets ayant une activité physique importante par rapport à des individus sédentaires. L'effet protecteur de l'activité physique est moins notable pour le cancer rectal. Des niveaux élevés en activité physique auraient un effet globalement protecteur sur l'ensemble des cancers (WCRF/AICR, 1997).

Récemment, plusieurs études prospectives ont montré que des niveaux élevés en hormones stéroïdes endogènes à l'entrée dans l'étude, essentiellement œstrogènes et testostérone, étaient associés à une augmentation du risque du cancer du sein d'un facteur de 3 à 6 (Toniolo et al., 1995 ; Berrino et al., 1996 ; Dorgan et al., 1996), alors qu'une autre étude a montré qu'un niveau élevé en testostérone augmentait le risque de cancer de la prostate (Gann et al., 1996). Ces études ont également montré que des niveaux bas en globuline se liant aux hormones sexuelles (*sex-hormone binding globulin* ou *SHBG*), et donc des taux élevés d'oestradiol biodisponible non lié à la SHBG, sont également associés avec une augmentation du risque du cancer du sein. Ce profil endocrinien est en

général également associé à l'obésité et à une hyperinsulinémie chronique, dont il est probablement le résultat. Le lien entre obésité, mode de vie sédentaire et cancer, en particulier du sein (Chan et al., 1998), du côlon (Ma et al., 1999), de la prostate et possiblement d'autres cancers, pourrait donc être assuré par les métabolismes de l'insuline, de la SHBG et des hormones stéroïdes. Un lien d'une importance égale pourrait aussi exister entre l'alimentation et le cancer par le biais du contrôle de la production d'IGF (insulin-like growth factor) et ses protéines de transport (IGF-BP). Des études récentes ont montré que des taux élevés d'IGF1 (ajustés pour les niveaux d'IGFBP3), étaient de bons prédicteurs du risque de développer un cancer de la prostate (Chan et al., 1998) et du côlon (Ma et al., 1999). Plus récemment on a trouvé, dans une large étude de cohorte " New-York women's health study ", que des taux élevés en c-peptide, un marqueur sérique de la sécrétion d'insuline, étaient fortement associés au risque de développer un cancer du côlon (Kaaks et al., 2000). Les variations dans les niveaux d'œstrogènes, androgènes, IGF et leurs protéines sont probablement déterminées à la fois par des facteurs environnementaux et de mode de vie, et par des caractéristiques génétiques, comme le suggèrent des études récentes sur les polymorphismes de gènes codants pour des enzymes intervenant dans la régulation du métabolisme des hormones stéroïdes et de leurs récepteurs.

4.1.2. Principaux sujets de controverse actuels

Deux domaines de recherche majeurs de ces dernières décennies en nutrition sont actuellement sujets à controverse. Ils concernent l'association entre la consommation de graisses et de fibres alimentaires et le cancer.

Graisses et cancer

Les données épidémiologiques accumulées jusqu'à présent suggèrent une association positive possible entre une consommation élevée de graisses totales et les cancers du poumon, côlon et rectum, sein et prostate. Ces résultats sont cependant pour la plupart controversés. Pour le cancer colorectal, par exemple, la majorité des études cas-témoin initialement menées observaient un risque associé à l'augmentation de graisses, mais ces résultats sont contredits par la plupart des études cas-témoin et de cohorte plus récentes (WCRF/AICR, 1997). Ceci pourrait s'expliquer, partiellement au moins, par l'introduction de l'ajustement des apports en graisses en fonction de l'apport énergétique total dans l'analyse statistique et par l'amélioration des méthodes d'enquêtes alimentaires utilisées en épidémiologie. Cependant trois études écologiques et les études expérimentales sur l'animal trouvent une association positive avec la consommation de graisses totales. La plupart des études de cohorte ne soutiennent pas l'hypothèse d'une association entre la consommation de graisses et le cancer du sein. Les études cas-témoin donnent globalement des résultats plus hétérogènes, avec un risque le plus souvent modeste ou modéré. La majorité des études cas-témoin et de cohorte menées jusqu'à présent sur le cancer de la prostate trouvent un risque associé à une consommation élevée de graisses totales, mais la plupart de ces résultats ne sont pas ajustés pour l'énergie. Les résultats concernant le cancer du poumon sont plus consistants et montrent une association positive avec la consommation de graisses totales. Les données et les évidences sur les cancers de l'ovaire, endomètre et de la vessie sont encore insuffisantes pour conclure.

Les études qui ont porté sur l'association entre les fractions ou composants lipidiques (acides gras, cholestérol) suggèrent une association positive possible entre une consommation élevée en acides gras saturés et les cancers du poumon, côlon et rectum, sein, endomètre et prostate. Il existe peu d'évidence scientifique sur un rôle potentiel des acides gras monoinsaturés dans l'étiologie du cancer. Les études sur le cancer du sein suggèrent qu'il n'y a probablement pas d'association avec la consommation en acides gras monoinsaturés, mais également avec les acides gras polyinsaturés et le cholestérol.

Un certain nombre d'explications ont été avancées pour expliquer le manque d'évidence scientifique et de consistance des résultats épidémiologiques sur la relation entre la consommation de graisses totales et le cancer :

- La plupart des études ont été menées dans les pays industrialisés où la consommation en graisses est particulièrement élevée par rapport à d'autres régions du monde. Ceci peut représenter un handicap méthodologique sérieux. En effet, bien que la consommation en graisses de ces pays soit élevée, elle varie dans une fourchette relativement étroite. Si la

notion quantitative de l'apport en graisses est déterminante dans l'étiologie du cancer (e.g ration < 20-25%) les études menées exclusivement dans les pays industrialisés ne disposent pas, à titre de comparaison, d'un nombre de sujets suffisants à ces taux de consommation.

- La consommation de graisses et l'énergie totale sont fortement corrélées, particulièrement dans les pays industrialisés. Ceci est également vrai entre les viandes et dérivés, produits laitiers, ou les acides gras saturés, cholestérol, et acides gras trans qui sont fortement corrélés avec les graisses totales. Le manque d'indépendance entre ces variables rend l'analyse, l'interprétation des résultats, et l'identification des facteurs causaux particulièrement difficiles.
- Il existe également des problèmes méthodologiques plus ou moins spécifiques à l'estimation de la consommation en graisses. Historiquement, les premières études épidémiologiques utilisaient des questionnaires de fréquence non (ou semi-) quantitatifs peu adaptés pour mesurer, en particulier, les matières grasses d'assaisonnement ou de cuisson. Bien que des efforts aient été faits pour améliorer les questionnaires d'enquête alimentaire utilisés en épidémiologie, il existe de grandes différences méthodologiques entre les études, en particulier pour estimer la consommation de graisses. Ce problème est majoré par une difficulté intrinsèque, pour le sujet, à estimer les quantités de graisses consommées, et une certaine tendance, à sous-rapporter ces aliments.
- Tous les résultats disponibles dans la littérature ne sont pas ajustés pour l'énergie, ce qui pourrait en partie expliquer l'inconsistance des résultats observés. Cet ajustement a l'avantage de rendre les données plus comparables, et d'étudier l'association entre la consommation de graisses et le cancer non plus de façon absolue mais proportionnelle à l'apport énergétique total. De plus, l'ajustement simule mieux les conditions des études expérimentales où la composition de la ration est changée tout en maintenant l'apport énergétique constant. Cependant ces études sont confrontées au problème qu'une diminution des graisses doit être compensée, pour conserver un apport isocalorique, par l'augmentation des autres composants fournisseurs d'énergie comme les hydrates de carbone, et dans une moindre mesure les protéines, et que ces derniers pourraient également être associés au cancer.

Fibres alimentaires et cancers

Un nombre important d'études à la fois écologiques, expérimentales et épidémiologiques, en particulier de type cas-témoin, supportent l'idée d'un effet protecteur des fibres alimentaires/polysaccharides autres que l'amidon sur les cancers du côlon et du rectum, du pancréas et du sein (WCRF/AICR, 1997, Meflah et al., 1996). Sur six études cas-témoin qui ont étudié la relation entre le cancer du pancréas et la consommation de fibres, cinq ont trouvé un effet protecteur. La presque totalité des études cas-témoin sur le cancer colorectal qui inclut également une méta-analyse (Howe et al., 1992) suggère un effet protecteur des fibres. Les évidences sont moins fortes en ce qui concerne le cancer du sein. Les études qui ont tenu compte de l'origine des fibres ont montré un effet protecteur plus souvent associé aux fibres de légumes (9 études sur 13) qu'à celles des céréales (4 études sur 10) ; ceci pourrait cependant révéler un effet plus lié aux différences existant entre les groupes alimentaires considérés qu'à des effets variant en fonction de l'origine des fibres (Meflah et al., 1996).

Les résultats sur l'effet potentiellement protecteur des fibres sont cependant contredits par certaines études de cohorte. Sur quatre études de cohorte conduites aux USA, au Japon et à Hawaï, deux montrent un effet protecteur modeste non significatif ou pas d'effet du tout des fibres totales ou spécifiques d'un groupe alimentaire, sur le cancer colorectal (Hirayama et al., 1981 ; Willett et al., 1990 ; Stemmermann et al., 1984 ; Phillips et Snowdon, 1985). De plus, les études d'intervention randomisées mises en place pour évaluer l'effet d'une supplémentation en fibres ou d'une alimentation riche en fibres sur les récurrences de polypes colorectaux ont montré des résultats négatifs ou modérément protecteurs. Deux études (Decosse et al., 1989, McKeown-Eyssen et al., 1994) n'ont montré aucun effet, ou un effet modeste sur les récurrences, chez des sujets ayant strictement suivi le régime. Dans une plus grande étude (MCLennan et al., 1995), la supplémentation en son ou la réduction des graisses alimentaires a conduit à une réduction significative du nombre de récurrences chez les sujets ayant à la fois une alimentation restreinte en graisses totales et supplémenteée en fibres. D'autres études de ce type sont en cours mais les résultats ne sont pas encore disponibles.

Bien que l'ensemble de ces données suggèrent un effet probablement protecteur des fibres, on se doit d'être prudent quant à l'interprétation des résultats. En effet, les fibres alimentaires constituent un

groupe de composants complexes ayant différentes caractéristiques physico-chimiques qui pourraient également se traduire par des effets variés sur le processus de cancérogenèse et expliquer en partie l'incohérence de certains résultats. Différentes méthodes de classification de fibres alimentaires ont été proposées, mais en partie par un manque de données disponibles sur la composition des aliments en ces composants (tables de composition alimentaires), la recherche épidémiologique est limitée dans son investigation sur les effets spécifiques des différents types de fibres. On pourrait également expliquer les différents résultats obtenus en particulier entre les études de type cas-témoin et de cohorte, par d'autres biais possibles. Les études de corrélation suggèrent que les fibres pourraient n'être qu'un marqueur d'une faible consommation de viandes, graisses ou énergie, éléments eux-mêmes fréquemment associés aux cancers prévalents dans les pays développés (colorectal, sein) ou, au contraire, être les marqueurs d'autres composants potentiellement protecteurs (vitamines, minéraux) également riches dans les produits végétaux. Les études expérimentales conduites dans des conditions contrôlées des ingestats alimentaires ont cependant montré que les fibres avaient un effet protecteur spécifique indépendamment des apports en graisses. Il est donc essentiel d'approfondir la recherche sur les mécanismes potentiels d'action des fibres en fonction de leurs types (ex. fibres fermentescibles *versus* non fermentescibles), sachant que différents critères de classification de ces composants sont envisageables, et d'étudier leurs propriétés préventives ou stimulatrices sur le développement tumoral dans le cadre d'études expérimentales contrôlées.

Synthèse des informations sur les facteurs alimentaires et nutritionnels impliqués dans le déterminisme des cancers

Un certain nombre de facteurs semblent être associés à un moindre risque de cancer :

1. **un bon équilibre de la ration alimentaire** caractérisé par une alimentation variée et adaptée aux besoins nutritionnels, préférentiellement basée sur des aliments d'origine végétale (légumes, fruits et légumineuses)
2. **un indice de masse corporel** (Poids/taille²) maintenu entre 18,5 et 25 et le fait d'éviter une surcharge pondérale en limitant le gain de poids à moins de 5 kg durant la vie adulte..
3. **un mode de vie actif** correspondant à un niveau d'activité physique de 1.75 (exprimé sous forme de multiple du métabolisme basal). A titre d'exemple, il est recommandé au niveau individuel, si l'activité physique professionnelle est faible ou modérée, d'avoir une heure de marche, ou une activité similaire, par jour et une activité physique vigoureuse d'au moins une heure, par semaine.
4. **la consommation d'une variété de fruits et de légumes** sur l'ensemble de l'année qui devrait représenter 7% ou plus de l'apport énergétique total (soit entre 400 et 800 grammes ou au moins cinq portions d'une variété de légumes et fruits par jour) ; des aliments d'origine végétale riches en amidons et protéines, préférentiellement peu raffinés (c'est-à-dire riches en fibres) qui devraient représenter entre 45 et 60% de l'apport énergétique total (soit entre 600 à 800 grammes, ou plus de 7 portions par jour de céréales, légumineuses, tubercules, légumes racines). La consommation en produits transformés industriellement et en sucres raffinés doit être contrôlée.
5. **la consommation d'alcool** n'est pas recommandée et, chez les consommateurs doit être limitée à moins de 5% de l'apport énergétique total chez l'homme et à moins de 2.5% chez la femme (soit à moins de deux verres par jour chez l'homme, et à moins d'un verre par jour chez la femme).
6. **la consommation de viandes rouges** doit contribuer à moins de 10% de l'apport énergétique total (soit moins de 80 grammes par jour), et le poisson, la volaille ou le gibier doivent être privilégiés. L'utilisation de méthodes de cuisson utilisant des traitements thermiques drastiques (ex. barbecue, grillades) doit être limitée.
7. **La consommation d'aliments salés, de sel de cuisson et de sel de table** doit être limitée.
8. **L'établissement et le contrôle de la mise en vigueur des limites de sécurité des additifs, pesticides, résidus, et autres contaminants chimiques contenus dans les produits alimentaires.**
9. On considère, jusqu'à présent, que les recommandations alimentaires faites

précédemment pour réduire le risque de cancer ne devraient nécessiter aucune supplémentation additionnelle sous forme médicamenteuse. Cependant, les données scientifiques disponibles à ce jour ne nous permettent pas d'affirmer ou d'infirmer qu'un apport supplémentaire de vitamines, minéraux ou d'autres composants alimentaires (ou un mélange d'entre eux), agit sur le développement du cancer. Plusieurs études d'intervention contrôlées utilisant différents types de suppléments et à différentes doses, sont actuellement en cours. En l'absence des résultats suffisants, il est prématuré d'émettre un avis scientifique sur le rôle potentiel promoteur, protecteur ou sans effet, de la supplémentation sur la survenue d'un cancer.

CONCLUSION

Les études épidémiologiques sur la nutrition et le cancer ont mis en évidence que l'alimentation, les caractéristiques anthropométriques et l'activité physique jouaient un rôle prépondérant dans l'étiologie de la plupart des cancers prévalents dans les pays industrialisés. A l'heure actuelle, les recommandations de santé publique proposent de promouvoir la consommation de légumes et fruits, conseillent une consommation modérée en particulier de viandes (rouges) et de produits salés ou conservés par salaison, et une activité physique suffisante pour maintenir un poids corporel idéal.

4.2. Maladies cardio-vasculaires et hyperlipidémies

De très nombreuses études épidémiologiques, cliniques et physiopathologiques ont permis de mettre en évidence comment les facteurs nutritionnels peuvent participer à une réduction ou à une augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires.

4.2.1 Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires paient un lourd tribut à l'athérosclérose et à ses complications. L'athérosclérose est une maladie d'évolution lente, longtemps silencieuse, touchant les artères de gros et moyen calibre, avec des localisations préférentielles. Elle fait le lit de la thrombose qui représente sa complication essentielle conduisant, au niveau coronarien, à l'infarctus du myocarde pouvant entraîner une mort subite souvent par troubles du rythme ventriculaire (cardiopathie ischémique).

L'athérosclérose ou plus largement l'athéromatose est une maladie multifactorielle pour laquelle de très nombreux facteurs de risque ont été identifiés : les hyperlipidémies, c'est-à-dire l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie, l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'obésité sévère et/ou abdominale, le diabète,.... La fréquence dans la population des hypercholestérolémies est très importante (cf. chapitre "Les enjeux de santé publique").

Si des facteurs génétiques, dont certains sont déjà identifiés, sont impliqués dans les maladies cardiovasculaires, il n'en reste pas moins que les facteurs d'alimentation et de mode de vie exercent une très forte pression sur leur développement. Ceci a bien été établi à travers les études de migration des Japonais vers les USA ou plus récemment l'étude des Chinois dont l'athérosclérose s'accroît parallèlement à l'occidentalisation de leur alimentation (Woo et al., 1999).

Les hyperlipidémies et les lipoprotéines

Les hyperlipidémies sont un des facteurs de risque majeur de l'athérosclérose. Les hyperlipidémies sont caractérisées par des anomalies du métabolisme des lipoprotéines. Les lipoprotéines (approximativement des sphères associant des lipides et des protéines) sont les transporteurs de lipides, cholestérol et triglycérides, dans le plasma sanguin. Le foie sécrète d'une part des lipoprotéines appelées VLDL, qui se transforment dans les vaisseaux en lipoprotéines LDL, et d'autre part des lipoprotéines HDL. En période digestive, l'intestin sécrète des lipoprotéines appelées chylomicrons qui transportent les lipides

d'origine alimentaire. Schématiquement, on considère que les HDL, qui transportent le cholestérol des tissus vers le foie pour son élimination dans la bile, est protecteur. Par contre, l'accumulation dans la circulation des LDL, mais aussi des VLDL et les chylomicrons, qui apportent du cholestérol aux tissus périphériques dont les artères, est impliquée dans le développement de l'athérosclérose. Les LDL sont des particules susceptibles d'être athérogènes surtout lorsqu'elles sont petites et denses. Dans certaines conditions métaboliques telles que la surcharge pondérale abdomino-viscérale, le syndrome X, le diabète de type 2, les lipoprotéines directement sécrétées par le foie, les VLDL, sont des VLDL de type 1, plus riches en triglycérides conduisant aux LDL petites et denses. Ceci est souvent associé à une mauvaise épuraison des VLDL contribuant à leur élévation prolongée en période post-prandiale, d'ailleurs corrélée à leur athérogénicité.

La relation entre concentration sérique de cholestérol LDL et maladie coronaire a été mise en évidence dans de nombreuses études épidémiologiques, par exemple l'étude des sept pays (Keys, 1970) le Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (Stamler et al., 1986), l'étude de Framingham (Anderson et al., 1987), l'étude Prospective parisienne (Ducimetiere et al., 1981). A l'inverse, la baisse du cholestérol HDL qui est considérée dans l'étude PROCAM comme un facteur de risque (Assman et Schulte, 1989).

On peut résumer les mécanismes impliqués comme suit. Les LDL en excès, surtout si elles sont petites et denses, s'infiltrent dans la paroi des artères où elles vont subir une oxydation surtout en cas de déficit du système de protection vis-à-vis des radicaux libres. Ce phénomène peut modifier les acides gras polyinsaturés et des protéines contenus dans les lipoprotéines et conduire à des LDL mal reconnues par les récepteurs spécifiques des LDL qui seront alors reconnues par les récepteurs scavenger des monocytes-macrophages. Des phénomènes inflammatoires jouent de plus un rôle important. Ces cellules infiltrées dans la paroi se transforment en cellules spumeuses enrichies en cholestérol et constituent progressivement une plaque d'athérome. Les LDL oxydées sont en outre cytotoxiques pour l'endothélium, point d'appel d'une agrégation des plaquettes sanguines qui est un stade initial de la formation d'un caillot. Le rétrécissement de la lumière des artères coronaires par la plaque d'athérome, la formation d'un caillot et la rupture de la plaque conduisent à l'infarctus du myocarde.

4.2.2. Facteurs nutritionnels impliqués dans les maladies cardiovasculaires

Les études épidémiologiques menées depuis 50 ans permettent de recenser et d'analyser les facteurs nutritionnels impliqués dans la survenue des maladies cardiovasculaires. Toutefois, seules les études d'intervention permettent de conclure sur la responsabilité d'un nutriment ou d'un mode alimentaire.

Divers facteurs nutritionnels sont impliqués dans le développement de l'athérosclérose et des maladies cardio-vasculaires. Il s'agit des lipides, des glucides et des fibres alimentaires, des protéines, des composants anti-oxydants (vitamines ou autres), de minéraux, de vitamines.

Parmi ces facteurs nutritionnels, les acides gras qui constituent les lipides alimentaires sont au premier plan. Les acides gras sont classés en acides gras saturés (AGS), monoinsaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI).

Les acides gras

Les AGS les plus fréquents dans notre alimentation sont l'acide palmitique (C16 :0) et l'acide stéarique (C18 :0), apportés surtout par des produits animaux. Les produits laitiers apportent aussi des acides butyrique, myristique et laurique.

Les AGMI comportent deux familles, n-7 et n-9 dont le représentant principal très répandu est l'acide oléique (C18 :1n-9) que l'on trouve dans des huiles végétales (olive, colza, oleisol) et dans les produits animaux.

Les AGPI comportent deux familles n-6 et n-3 dont les chefs de file, respectivement l'acide linoléique (C18 :2n-6) et l'acide alpha linoléique (C18 :3n-3) sont les acides gras essentiels, pouvant conduire à l'acide arachidonique et l'acide eicosapentaénoïque (EPA) précurseurs des eicosanoïdes. L'acide linoléique est d'origine végétale et l'EPA surtout d'origine marine. Les acides gras trans (AGT) sont des acides gras insaturés dont la double liaison dans

l'espace est en position trans. L'origine des AGT est triple : l'hydrogénation obtenue dans le rumen des ruminants conduisant essentiellement à l'acide trans vaccénique ; l'hydrogénation partielle des huiles végétales conduisant essentiellement à l'acide elaïdique ; le chauffage des huiles très polyinsaturées. Les effets potentiellement négatifs sont essentiellement liés à l'acide élaïdique. Un des points d'impact des acides gras sont les lipoprotéines, mais ce n'est pas le seul en terme de prévention cardiovasculaire.

4.2.2.1 Les facteurs lipidiques délétères

Les études d'observation mettant en évidence l'effet délétère des acides gras saturés et du cholestérol alimentaire sont nombreuses et comprennent par exemple l'étude des 7 pays (Keys, 1970), la Western Electric Study (Shekelle et al., 1981), l'étude de cohortes de patients d'Irlande et de Boston (Kushi et al., 1985), l'étude des infirmières (Hu et al., 1997). Tous les résultats montrent de façon concordante une relation entre la quantité de cholestérol alimentaire et d'acides gras saturés et le risque cardio-vasculaire. Dans l'étude des infirmières citée, 80 082 femmes de 39 à 59 ans indemnes de pathologie cardiovasculaire ou de cancer ont été suivies pendant 14 ans. Les résultats montrent que, pour un même apport de glucides, une augmentation de 5% de la consommation de graisse saturée augmente le risque de 17%, une augmentation de 5% de la consommation de graisse "trans" augmente le risque de 93%. Il est important de noter que ces données d'observation sont cohérentes avec les très nombreuses études d'intervention réalisées chez l'animal et chez l'homme.

4.2.2.2. Les facteurs lipidiques protecteurs

- Acides gras insaturés, mono et polyinsaturés

Les études transculturelles telles que l'étude des 7 pays (Keys, 1970) ont montré une corrélation inverse entre consommation d'AGMI (% de la ration) et mortalité cardiovasculaire. L'étude Irlande-Boston (Kushi et al., 1985) a montré un accroissement du risque de mortalité coronarienne lorsque l'apport en AGPI est bas. L'étude des infirmières a montré que l'augmentation de 5 % de la consommation d'AGMI diminuait le risque de 19 % et celle d'AGPI le diminuait de 38 % (Hu et al., 1997).

- Acides gras n-3

En ce qui concerne l'acide alpha-linolénique, l'étude cas-témoins de Simon a montré en 1995 qu'un apport élevé en acide alpha-linolénique était associé à une réduction de 37 % du risque d'accident cérébro-vasculaire. Une étude prospective (43 000 hommes, 6 ans) a montré un effet protecteur de l'acide alpha-linolénique vis-à-vis du risque d'infarctus du myocarde (Ascherio et al., 1996). Une autre étude prospective (76 000 femmes, 10 ans) a montré un effet protecteur (- 45 %) de l'acide alpha-linolénique vis-à-vis du risque de cardiopathie ischémique mortelle (Hu et al., 1999).

En ce qui concerne l'EPA, les études sont également en faveur de son rôle protecteur (Kromhout et al., 1985 ; Dolecek and Grandits, 1991) avec de très nombreux arguments évocateurs d'un rôle protecteur vis-à-vis de la thrombose et/ou des troubles du rythme (Riemesma and Sergent, 1989).

- Lipides et prévention secondaire

En prévention secondaire (après un premier accident cardiovasculaire), deux études ont permis d'obtenir, grâce à une augmentation de consommation d'huile de poisson, de poisson et/ou de lipides n-3, une réduction de la mortalité globale et de décès par cardiopathie ischémique (Burr et al., 1989 ; Gissi, 1999).

L'étude de Lyon (De Lorgeril et al., 1999) a montré de façon spectaculaire qu'une alimentation méditerranéenne riche en fruits, légumes, poisson et contenant des corps gras à base d'AGMI et d'acide alpha-linolénique, et comportant moins de viande et de corps gras laitiers, permettait d'obtenir une réduction considérable à 27 mois de tous les événements coronariens (- 66 %), des récurrences coronariennes et des décès cardiaques (- 73 %), de la mortalité globale (- 76 %).

Ces dernières études ont montré que le bénéfice apparaissait extrêmement rapidement, en 2 ou 3 mois.

4.2.2.3. Lipides alimentaires, cholestérol et cholestérol LDL

Les études d'intervention médicamenteuses entraînant une baisse du cholestérol LDL ont toutes montré une diminution du risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou secondaire.

- **Effet des modifications des nutriments lipidiques sur le cholestérol LDL**

Tous les acides gras saturés n'ont pas le même effet sur le cholestérol LDL : les acides laurique, myristique et palmitique sont les plus hypercholestérolémiants, tandis que l'acide stéarique n'a pas d'effet hypercholestérolémiant lorsque l'apport en cholestérol alimentaire est faible.

Les acides gras trans, notamment ceux issus de l'hydrogénation partielle des huiles végétales, en particulier l'acide élaïdique, entraînent une élévation du cholestérol LDL lorsqu'ils représentent plus de 3 à 4 % de la ration énergétique ce qui est supérieur à l'apport moyen en France mais peut concerner certains individus (Lecerf, 1998).

L'effet du cholestérol alimentaire sur le cholestérol LDL est variable : il est plus important si l'apport en acides gras saturés est simultanément élevé, chez les hypercholestérolémiques, les sujets ayant un phénotype de l'apo E E4 E4, et chez d'autres hyper répondeurs. Une diminution excessive des acides gras saturés entraîne, chez certains hommes ayant des LDL de grande taille, une modification de la composition des LDL qui ne serait pas favorable.

Une analyse de 395 études sur 121 populations différentes montre que le remplacement isocalorique de graisses saturées par des glucides (correspondant à 10% des apports quotidiens) diminue la cholestérolémie de 0,52 mmol/l et du LDL de 0,36 mmol/l. Le remplacement isocalorique de graisses saturées par des graisses polyinsaturées (correspondant à 5% des apports quotidiens) entraîne une diminution supplémentaire de la cholestérolémie de 0,13 mmol/l et du LDL de 0,11mmol/l. La diminution du cholestérol alimentaire de 200 mg entraîne encore une diminution supplémentaire de la cholestérolémie de 0,13 mmol/l et du LDL de 0,10mmol/l (Clarke et al., 1997). L'élément fondamental est la réduction de la consommation des graisses saturées (Mensink et Katan, 1992) qui plus que le cholestérol alimentaire (Hopkins, 1992) est déterminante pour la cholestérolémie. Une comparaison des huiles riches en monoinsaturés ou polyinsaturés n-6 a été faite à partir d'une meta-analyse de 14 études (Kardner et Kraemer, 1995). Elle montre que la modification du HDL et du LDL est équivalente avec les deux types d'huile. La seule différence éventuelle est la baisse des triglycérides plus importante avec les huiles polyinsaturées. Le remplacement d'aliments riches en acide gras saturés comme le beurre par de la margarine pauvre en acide trans (comme celle utilisée en France) est bénéfique sur le LDL-cholestérol, par contre l'utilisation de margarine riche en acides gras trans, commercialisée il y a encore quelques années, ne l'est pas (Zock et Katan, 1997). Ces données montrent que la diminution des acides gras saturés (et des acides gras trans) est un objectif prioritaire.

- **Effet des modifications des habitudes alimentaires et de la baisse du cholestérol sur la diminution des maladies cardiovasculaires**

- En prévention primaire, de nombreuses études d'intervention ayant porté sur la réduction des acides gras saturés et/ou l'augmentation des acides gras insaturés ont été réalisées, en mode unifactoriel ou multifactoriel. Elles ont permis d'obtenir une diminution du cholestérol et une réduction variable de l'incidence des cardiopathies ischémiques (Miettinen et al., 1972 ; Hjermann et al., 1998). Cette dernière étude est la plus spectaculaire avec une réduction à 8,5 ans de 45 % de l'incidence des infarctus, de 57 % des décès par cardiopathie ischémique, de 40 % de la mortalité globale, et à 5 ans de 73 % de la mort subite. Elle comportait une augmentation de la consommation d'acide gras n- 3 (huile de soja, poisson).

- En prévention secondaire, l'essai indien (Singh et al., 1992) comportant une augmentation de la consommation de fruits, légumes, noix, céréales, poisson, a permis d'obtenir une baisse du cholestérol LDL et des triglycérides, de la mortalité globale (- 45 %), de la mortalité cardiaque (- 42 %) et des récives non mortelles d'infarctus du myocarde (- 38 %).

4.2.2.4. Modifications des habitudes alimentaires et lipoprotéines VLDL et HDL

L'augmentation des VLDL (lipoprotéines de très basse densité) est favorisée par :

- une surcharge pondérale à prédominance abdominoviscérale (avec un morphotype dit " androïde " dépisté par un rapport taille/hanche élevé ou un tour de taille élevé.

Ceci est à rapprocher des autres conditions pathologiques associées à une insulino résistance comme le syndrome métabolique (ou syndrome X), le diabète de type 2. Chez ces sujets, une alimentation hyperglucidique avec un index glycémique élevé, associée à un faible apport en acides gras monoinsaturés peut conduire à une production accrue de triglycérides, de VLDL riches en triglycérides et de LDL petites et denses (Park et Hellerstein, 2000).

La perte de poids est le principal facteur susceptible de réduire le taux de VLDL, en dehors de prédispositions particulières conduisant à un rôle spécifique et indépendant des glucides et/ou de l'alcool.

Les facteurs impliqués dans la baisse du cholestérol HDL (lipoprotéines de haute densité) sont :

- l'excès de poids abdominal avec ou sans élévation des triglycérides, et avec ou sans syndrome métabolique, insulino-résistance ou diabète de type 2.
- la sédentarité et le tabagisme indépendamment de leur effet sur le poids et la répartition du tissu adipeux.
- l'excès d'acides gras trans (contrairement à l'excès d'acides gras saturés) favorise une baisse du cholestérol HDL proportionnel à leur pourcentage dans la ration.
- une alimentation avec un index glycémique élevé semble un facteur indépendant de baisse du cholestérol HDL (Frost et al., 1999).

A l'inverse, les facteurs impliqués dans l'élévation du cholestérol HDL sont :

- un apport élevé en acides gras saturés, ce qui semble un effet paradoxal,
- une consommation élevée d'alcool, avec cependant une variabilité selon les individus, en fonction de facteurs génétiques concernant la CETP.

4.2.2.5. Autres facteurs nutritionnels protecteurs

- **Les glucides et les fibres alimentaires**

Plusieurs études de cohorte déjà anciennes datant de 15 à 25 ans (Kushi et al., 1985 ; Krombout et al., 1984) avaient montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre consommation de sucre et athérosclérose mais une relation inverse entre amidon, sucres complexes, fibres (essentiellement des glucides indigestibles) et athérosclérose.

Plus récemment des études prospectives se sont intéressées à des caractéristiques alimentaires plus globales : l'étude des professionnels de santé aux USA a montré chez les hommes une corrélation entre alimentation riche en fibres de céréales, des fruits et légumes et une diminution du risque de diabète (Salmeron et al., 1997a) et de cardiopathie ischémique (Rimm et al., 1996). Chez les femmes, l'étude de l'Iowa (Jacobs et al., 1998) a montré une corrélation entre alimentation à faible index glycémique et riche en céréales complètes, et réduction du risque cardiovasculaire. De même, l'étude des infirmières aux USA établit qu'une alimentation à teneur élevée en fibres, riche en céréales complètes, de faible index glycémique, est associée à une réduction du risque cardiovasculaire (Liu et al., 1999) et du diabète (Salmeron et al., 1997b).

Une alimentation enrichie en fibres alimentaires des végétaux, surtout celles solubles et visqueuses, en particulier les bêta-glucanes (son d'avoine), les pectines, le psyllium, induit une baisse de 5 à 10 % du cholestérol LDL en moyenne (Lairon, 1996). Les phytostérols (stérols des végétaux) peuvent à

dose physiologique entraîner une baisse d'environ 10 % du cholestérol LDL (Westrate and Meijer, 1998).

- **Les protéines végétales**

Les protéines de légumineuses, en particulier celles de soja qui ont été les plus étudiées, sont susceptibles d'abaisser le cholestérol LDL chez les sujets hypercholestérolémiques (Sirtori et al., 1998).

- **Les éléments dits anti-oxydants**

Les modifications oxydatives des LDL représentent vraisemblablement un élément important dans la physiopathologie de l'athérosclérose. La production de radicaux libres est un processus physiologique mais celui-ci doit être maîtrisé par un système de défense lié à des facteurs exogènes et à des systèmes enzymatiques qui permet de limiter l'importance de ce stress oxydatif. L'oxydation des LDL dépend donc à la fois de la susceptibilité des LDL à l'oxydation et des systèmes de protection qui sont sous la dépendance d'anti-oxydants d'origine alimentaire tels que vitamine E (tocophérols et tocotriénols), vitamine C, bêta-carotène et caroténoïdes, polyphénols, zinc et sélénium.

Les arguments en faveur du rôle de certains facteurs nutritionnels comme éléments protecteurs vis-à-vis du stress oxydatif sont tout aussi importants. Toutefois le niveau de preuve n'est pas maximum car bien que de nombreux arguments mécanistiques et épidémiologiques soient convergents (Galan et al., 1998 ; Hercberg et al., 1998), il n'existe pas encore d'études d'intervention avec des apports nutritionnels démontrant de façon causale l'implication des antioxydants.

- a. **Vitamine E**

La vitamine E est le principal antioxydant associé aux lipoprotéines. Concernant les taux plasmatiques, les études transculturelles (Gey et al., 1991) ou cas-témoin ont montré que des concentrations élevées étaient associées à un moindre risque de cardiopathie ischémique. Les études concernant les apports alimentaires ont montré que des apports faibles en vitamine E (Knekt et al., 1994) étaient associés à un risque accru, dans les études cas-témoins comme dans les grandes études prospectives (Stampfer et al., 1993 ; Rimm et al., 1993). Aucune étude d'intervention avec des apports nutritionnels n'a été encore publiée.

- b. **Vitamine C**

Elle agit à la fois par sa capacité d'"épargneur" de vitamine E (en permettant la régénération de la vitamine E oxydée) et par son effet anti-oxydant spécifique. Concernant les concentrations plasmatiques, des études d'observation (Simon et al., 1998), des études cas-témoins (Riemersma, 1989) ou des études prospectives (Gale et al., 1995) ont montré que des apports élevés étaient associés à une réduction du risque cardiovasculaire ou à une diminution de la gravité de la maladie. Sur le plan alimentaire de faibles apports sont associés à un risque accru d'infarctus (Nyssönen et al., 1997).

- c. **Caroténoïdes : bêta-carotène et autres caroténoïdes**

Les caroténoïdes représentent plus de 600 espèces chimiques d'origine végétale, la plus abondante étant le lycopène. L'étude prospective LRC-CPPT (Morris et al., 1994) a montré une corrélation inverse entre caroténoïdes plasmatiques et maladie coronarienne. Concernant les apports alimentaires, la plupart des études ont montré une diminution du risque relatif de maladie coronarienne ou d'infarctus pour des apports en caroténoïdes élevés (Kritchevsky, 1999). Par contre, à dose supra physiologique, une supplémentation en bêta-carotène dans 3 études d'intervention n'a pas montré de résultat positif.

- d. **Polyphénols**

Les polyphénols représentent plus de 4000 espèces chimiques d'origine végétale. La plus étudiée est la quercitine. Bien que leur biodisponibilité soit faible, il est actuellement établi qu'ils peuvent exercer in vivo des effets physiologiques. Mais l'interprétation des données expérimentales reste délicate et les extrapolations doivent être discutées. Sur le plan épidémiologique la plupart des études ont montré une diminution du risque relatif de maladie coronarienne ou d'accident vasculaire cérébral pour des apports élevés par rapport à des apports bas (Lecerf, 1997 ; Katan and Hollman, 1998).

e. *Oligo-éléments, minéraux, métaux lourds*

Des données expérimentales et épidémiologiques suggèrent qu'un déficit en zinc, et en sélénium surtout, serait défavorable, tandis qu'un apport inapproprié en fer et qu'une consommation excessive en mercure ont des effets pro-oxydants.

Au total :

- les éléments nutritifs (caroténoïdes, vitamines C et E) et non nutritifs (polyphénols) agissent en synergie.
- les bénéfiques s'observent pour des apports nutritionnels et ils n'ont pas été observés pour des apports supra physiologiques pour le bêta carotène, tandis qu'à très forte dose les effets de la vitamine E, même en prévention secondaire, sont contradictoires,

- ***Les minéraux***

Des données cliniques, expérimentales et biologiques sont en faveur du rôle de certains minéraux, potassium surtout, calcium, magnésium dans une moindre mesure, dans la régulation de la pression artérielle, alors que toutes les études montrent le rôle défavorable d'apports excessifs de sodium sur le risque d'hypertension artérielle avec un effet variable selon les individus et les prédispositions (race noire plus exposée, par exemple).

Le magnésium exerce d'autre part un effet quasi pharmacologique dans la prévention de certaines complications de l'infarctus du myocarde (Liaao et al., 1998).

- ***Les vitamine B9 (folates), B6 et B12***

Les apports en folates, par leurs relations avec l'homocystéine, pourraient jouer un rôle dans la prévention des cardiopathies ischémiques. Les premières observations cliniques qui ont permis d'évoquer des liens entre l'homocystéine (acide aminé intermédiaire dans le métabolisme de la méthionine) et les maladies cardio-vasculaires sont celles d'enfants présentant une homocystéinurie et atteints précocement d'athérosclérose. Récemment, une méta-analyse de 27 études (Bouchet et al., 1996) a fait ressortir clairement que l'augmentation de l'homocystéinémie pouvait être considérée comme un facteur indépendant de risque de maladie cardio-vasculaire. La synthèse des différents travaux conclut à un risque relatif de maladie cardio-vasculaire de 1,7 chez les sujets présentant un taux élevé d'homocystéine dans le sang ; pour les maladies cérébro-vasculaires, le risque est de 1,9. Une augmentation du taux circulant de l'homocystéine est considérée comme ayant des conséquences analogues, en termes de risque cardio-vasculaire, à une élévation de la cholestérolémie de 0,5 mmol/L. L'élévation de l'homocystéinémie est statistiquement corrélée à l'âge, à la baisse de l'activité physique, au degré de tabagisme, à la cholestérolémie et à la tension artérielle diastolique. Il s'agit cependant d'un facteur de risque indépendant du taux de cholestérol total, ou des LDL et HDL, du diabète, de l'âge, de la corpulence et de la tension artérielle. Or, de nombreux travaux suggèrent une relation entre l'homocystéinémie et le statut en folates : a) une forte corrélation inverse a été retrouvée entre les niveaux de folates plasmatiques (qui reflètent les apports alimentaires en folates) et l'homocystéinémie, b) une supplémentation par l'acide folique (sur des périodes plus ou moins longues) entraîne une chute significative de l'homocystéinémie chez des sujets ayant avant l'intervention des taux sanguins normaux pour les marqueurs du statut en folates, en vitamines B6 et B12.

Diverses études sur le statut en folates et l'homocystéinémie ont été développées aux USA (Framingham, Physicians Health Study,...), en Grande-Bretagne, au Danemark, en Australie, mais il n'existe pas de travaux de ce type dans le contexte nutritionnel français. Or, en France, il existe à la fois une spécificité sur le plan alimentaire (consommation alimentaire en acide folique plus importante que dans les pays anglo-saxons), et en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire (beaucoup plus faible que dans les pays anglo-saxons). La connaissance du niveau d'homocystéinémie est donc particulièrement intéressante.

- ***L'alcool***

Il s'agit d'une question assez complexe en raison de la diversité des quantités ingérées et des boissons alcoolisées, ainsi que des moments et fréquences de consommation. Pour résumer les données scientifiques disponibles (Lecerf et al., 1999), on peut dire que :

- Plusieurs études concordantes ont montré qu'il existait une diminution du risque cardiovasculaire en cas de consommation faible (environ 5 g d'alcool) ou très modérée (environ 10-15 g d'alcool), comparativement à une consommation nulle. Par contre, au delà d'une consommation de 20 grammes par jour chez les femmes et de 30 grammes par jour chez les hommes, le risque de mortalité globale et de mortalité cérébrovasculaire augmente,
- l'effet protecteur d'une consommation modérée s'exerce aussi bien chez le sujet sain que chez le coronarien,
- chez les sujets à risque (obésité, hypertension, diabète, dyslipidémie avec hypertriglycéridémie), les effets indésirables d'un point de vue vasculaire ou métabolique peuvent l'emporter,
- le bénéfice serait dû à un effet sur le cholestérol HDL (élévation) lié à l'alcool, mais variable selon certains facteurs génétiques, à une protection vis-à-vis de l'oxydation des LDL attribuée aux polyphénols et donc aux boissons riches en polyphénols (vin), à une diminution de l'agrégation plaquettaire, variable selon le moment de la prise (plus net lors d'un repas gras).

4.2.3. La thrombose

La thrombose survient essentiellement sur une plaque d'athérome qualifiée de plaque vulnérable ou instable dans la paroi artérielle, dont la rupture sera le point d'appel de la formation d'un caillot. Outre les facteurs pathologiques propres à la formation de la plaque, dans laquelle les LDL oxydés jouent un rôle majeur, les facteurs mécaniques tels que l'hypertension artérielle et les caractéristiques anatomiques sont impliqués, tandis que les facteurs liés à l'hémostase, en particulier l'agrégation plaquettaire et la fibrinolyse, sont des facteurs favorisants essentiels.

Malgré les difficultés des études sur l'agrégation plaquettaire et le rôle des facteurs nutritionnels, un certain nombre de facteurs favorisant une hyper-agrégation plaquettaire ont été identifiés comme les acides gras saturés, y compris l'acide stéarique : cet effet est atténué en présence de calcium qui diminue sa biodisponibilité.

Il faut garder à l'esprit que le tabagisme a un effet pro-thrombotique puissant.

Par contre, d'autres nutriments ont un effet antiagrégant plaquettaire reconnu (Vorster et al., 1997) comme :

- les acides gras insaturés (Renaud, 1992), et en particulier les AG polyinsaturés n-3, à la fois l'acide alpha linoléique et son dérivé supérieur principal l'acide eicosapentaénoïque (EPA). La position des acides gras sur le glycérol peut moduler cet effet, ce qui peut expliquer qu'à pourcentage égal en acide alpha linoléique, certaines huiles (colza par exemple) pourraient avoir un effet plus favorable que d'autres (soja par exemple),
- le calcium (par son effet complexant sur les AG saturés),
- certaines données sont en faveur d'un effet antiagrégant de la vitamine E et de certains polyphénols,
- l'alcool a un effet antiagrégant, indépendamment du rôle joué par les polyphénols du vin, notamment lorsqu'il est pris lors du repas, avec cependant un effet rebond après une consommation élevée prise en dehors des repas,
- certains composés tels que l'ail, l'oignon exerceraient aussi un effet favorable sur le risque de thrombose.

4.2.4. Obésité, insulino-résistance, syndrome métabolique, diabète de type 2

La surcharge pondérale, notamment en cas d'obésité massive ou en cas de morphotype androïde, est associée à une forte augmentation du risque vasculaire. Ceci passe en grande partie par les perturbations du métabolisme lipidique, elles-mêmes sous-tendues par l'augmentation de la production d'acides gras libres à partir du tissu adipeux périviscéral, et contribuant à l'insulino-résistance.

La macro-angiopathie diabétique présente en outre des caractéristiques physiopathologiques particulières intriquées avec l'athérosclérose. Elle est fortement impliquée dans certaines localisations de la maladie artérielle (artérite des membres inférieurs).

Le phénotype d'épargne métabolique, favorisant obésité, troubles métaboliques et risque vasculaire ultérieur, pourrait être en partie d'origine génétique mais aussi acquis très précocement du fait d'un retard de croissance in utero associé à une sous-nutrition fœto-placentaire qui aboutit à une hypotrophie fœtale et à un petit poids de naissance pour l'âge.

4.2.5. L'hypertension artérielle et les troubles du rythme

L'hypertension artérielle est un facteur de risque classique et majeur de l'athérosclérose et de ses complications notamment au niveau vasculaire cérébral.

A côté de facteurs spécifiques (pathologie associée, génétique) l'hypertension est largement favorisée par des facteurs nutritionnels indirects ou directs :

- l'obésité massive ou à prédominance abdominale avec syndrome X,
- une consommation excessive d'alcool (plus de 30 grammes par jour),
- la consommation excessive de sodium chez les sujets prédisposés.

Parmi les facteurs nutritionnels protecteurs on cite le rôle :

- d'apports élevés en potassium (et en fruits et légumes) ;
- et dans une moindre mesure du calcium et du magnésium.

Des études ont montré qu'une diminution de la pression artérielle peut être obtenue par des mesures nutritionnelles générales conduisant à une réduction du poids ou des lipides plasmatiques, mais aussi par une augmentation de la consommation de légumes (Moore et al., 1999).

En cas de cardiopathie ischémique et d'infarctus du myocarde, les troubles du rythme sont une cause fréquente de mort subite. De très nombreuses données supportent l'idée qu'un apport élevé en acides gras oméga 3 est un facteur protecteur vis-à-vis de ce risque (Siscovick et al., 1995).

En dehors de son effet toxique direct sur la paroi artérielle et de son effet propre sur le cholestérol HDL, sur l'oxydation des lipoprotéines, sur l'agrégation plaquettaire, sur l'insulino-résistance et la répartition du tissu adipeux, le tabagisme est associé à un statut nutritionnel déficitaire en vitamines antioxydantes.

Sel et hypertension artérielle

Le lien entre *hypertension artérielle* et consommation de sodium, essentiellement sous forme de chlorure de sodium (sel), fait l'objet d'âpres débats dans de très nombreux pays. La controverse porte sur l'interprétation des données scientifiques (Taubes, 1998) et sur les politiques qui doivent en découler ; certains pays ont mis en place des politiques de réduction du sel (Finlande, Royaume Uni, Australie,...), d'autres non. Il n'est pas surprenant que la controverse ait également lieu en France. Certains experts sont convaincus de la relation linéaire entre sel et hypertension et donc de la nécessité de réduire fortement les apports sodés pour prévenir notamment les maladies cardiovasculaires (Ménéton et al., 1998). D'autres experts (T. Druecke en France) sont moins convaincus de la nécessité d'imposer à l'ensemble de la population une telle restriction (Alderman et al., 1997). Il est difficile de résumer en quelques lignes les faits scientifiques. Les études génétiques montrent que tous les gènes dont on a démontré le rôle dans la régulation de la pression artérielle interviennent directement ou indirectement dans le transport du sodium. Les résultats de la plus grande étude internationale d'observation consacrée au sel indiquent seulement (par une analyse post hoc, non prévue au départ) qu'il existe une relation linéaire entre la consommation de sel et la vitesse d'augmentation de la pression artérielle avec l'âge. Dans des populations normotendues, la réduction même

importante des apports sodés ne conduit qu'à des baisses faibles (de l'ordre de 1 mm de mercure) de la pression artérielle, non mesurables au niveau individuel (mais les groupes étudiés sont jeunes et les interventions de restriction sodée de courte durée). Chez les obèses et les hypertendus, la baisse de pression artérielle obtenue par la réduction de sel est plus importante (3-4 mm Hg) même si une partie importante des hypertendus (60 %) est insensible à la réduction des apports sodés. Chez les obèses, la restriction sodée conduit à une amélioration du pronostic cardio-vasculaire, bien que la réduction de poids chez les obèses fasse disparaître leur sensibilité au sel. Inversement, certains travaux récents suggèrent qu'une restriction sodée trop importante peut avoir un effet paradoxal en augmentant le risque cardio-vasculaire. Dans la prochaine édition des apports nutritionnels conseillés, T. Druce propose ainsi que la consommation de sel dans la population se situe dans la fourchette de 5 à 12 g/j. Une réduction de 20 % de l'apport de sel pourrait n'être pas perçue par une majorité des sujets ; une réduction plus importante est perçue, mais l'habitude au nouveau taux est réalisée en quelques semaines. L'étiquetage de la teneur en sel se fait actuellement conformément à la réglementation européenne : il n'est pas obligatoire, mais la mention d'un nutriment impose la mention des autres nutriments prévus par la réglementation.

La difficulté de la problématique du sel n'incite pas à l'heure actuelle à des recommandations extrêmes. Dans un premier temps, il paraît souhaitable de maintenir la consommation de sel dans des limites comprises entre 5 et 12 g/j, la moyenne de la population devant se situer entre 6 et 8 g/j. Il n'apparaît pas nécessaire de lancer des campagnes publiques, qui risqueraient de polluer d'autres enjeux de santé publique (tabac, alcool) et de focaliser la nutrition sur un élément et non sur l'ensemble du régime. La position retenue est d'obtenir après approfondissement et par négociation avec les industriels des réductions de la teneur en sel de certains aliments. Cette réduction pourrait être progressive et évaluée dans sa réalité et ses conséquences après quelques années, afin de juger de la pertinence et de la faisabilité d'une réduction plus importante.

Il serait important de disposer de et donc de réaliser :

- une amélioration des tables de composition des aliments concernant la teneur en sel,
- une détermination des apports sodés réels (natriurèse de 24 h) sur un échantillon représentatif de la population vivant en France.

Les industriels devraient être encouragés à davantage utiliser l'étiquetage de la teneur en sel des aliments.

4.2.6. L'alimentation et les maladies cardiovasculaires

De nombreuses études ont tenté d'étudier le lien entre certains aliments et des facteurs de risque et/ou le risque cardiovasculaire

Pour quelques catégories d'aliments, il existe une grande cohérence des données supportant un effet protecteur. C'est le cas pour les aliments suivants :

Les céréales complètes (non raffinées, contenant l'ensemble des fibres, minéraux et vitamines du grain) : plusieurs études récentes citées précédemment établissent une association entre une consommation élevée de ces aliments et une diminution significative du risque cardio-vasculaire.

Les fruits oléagineux : de nombreux travaux ont montré un rôle protecteur associé à la consommation de fruits oléagineux (noix, noisettes, amandes...) soit grâce à un effet sur les lipides, soit par d'autres mécanismes (Sabate, 1999). On y reconnaîtrait l'action de différents composants : phytostérols, acide alpha linoléique, vitamine E, minéraux.

Les fruits et légumes : les études transculturelles, cas-témoins et prospectives, sont très largement en faveur d'un rôle protecteur des fruits et légumes vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (Ness and Powles, 1997) et plus particulièrement vis-à-vis de la survenue des accidents vasculaires cérébraux (Bradley et Shinton, 1998). Ceci pourrait être attribué à un ensemble d'éléments protecteurs présents dans les fruits et légumes ou associés à leur consommation : vitamine C, caroténoïdes, polyphénols,

vitamine B₉, potassium, phytostérols, fibres alimentaires. Certains végétaux auraient un bénéfice particulier : ail, oignon, tomate, crucifères.

Le poisson : les études cas-témoins (Kromhout et al., 1985 ; Siscovick et al., 1995), et prospectives (Ascherio et al., 1995 ; Daviglius et al., 1997) indiquent qu'une absence de consommation de poisson est associée à un risque accru de mortalité coronarienne ou de mort subite, ceci comparativement à une consommation de 1 ou 2 plats de poisson gras par semaine, sans bénéfice supplémentaire au-delà. Le rôle de l'EPA semble prépondérant dans ce bénéfice mais n'est peut-être pas exclusif.

Plusieurs modes alimentaires semblent associés à un moindre risque cardiovasculaire :

- le mode alimentaire méditerranéen traditionnel,
- le mode alimentaire riche en produits végétaux,
- un mode alimentaire reposant sur les aliments d'origine marine,
- les modes alimentaires frugaux.

Conclusion

Le niveau de preuve de l'effet bénéfique d'une alimentation équilibrée sur le risque cardio-vasculaire est très élevé. Il soutient donc les recommandations nutritionnelles officielles qui sont élaborées en France et dans les autres pays. Ces recommandations sont valables aussi en prévention secondaire.

Bénéfice santé du modèle de consommation méditerranéen

Il y a plus de 10 ans qu'un certain nombre d'études épidémiologiques ont évoqué un possible bénéfice santé lié à l'alimentation méditerranéenne. Ainsi, en ce qui concerne les affections cardio-vasculaires, l'étude internationale des 16 cohortes réparties dans 7 pays (Keys, 1986) a mis en évidence un taux de cholestérol et une mortalité d'origine cardio-vasculaire plus faibles dans les pays méditerranéens comparés aux pays du nord de l'Europe et de l'Amérique. L'étude prospective MONICA (WHO, 1994) a montré l'incidence plus faible des affections coronariennes dans le sud de la France et dans la région de Barcelone (Catalogne, Espagne). En ce qui concerne les cancers, les études descriptives de mortalité ou d'incidence retrouvent également des taux plus faibles pour les pays méditerranéens, pour les cancers du côlon et du sein notamment (Gerber et Corpet, 1997). D'autres affections semblent bénéficier d'aliments et nutriments présents dans l'alimentation méditerranéenne: l'ostéoporose, la cataracte, l'altération des fonctions cognitives lors du vieillissement (Corpet et Gerber, 1997; Gerber et al., 1999). Enfin, si on considère l'espérance de vie après 65 ans, tout de suite après la Suède qui jouit d'un niveau social élevé, arrivent groupés 4 pays du sud de l'Europe : la France, la Grèce, l'Italie et l'Espagne (Gerber, 1999).

L'alimentation méditerranéenne est caractérisée par :

- un apport calorique relativement faible par rapport à l'activité physique déployée, d'où un moindre risque d'obésité,
- une consommation importante et variée d'aliments d'origine végétale :
 - légumes et fruits frais, dont l'effet protecteur serait lié, selon les types, à leur contenu en antioxydants (caroténoïde, vitamines C et E, composés phénoliques), en folates, en glucosinolates, isothiocyanates et en fibres,
 - fruits secs qui apportent des fibres et de la vitamine E
 - céréales (base de l'apport énergétique), sources importantes de fibres, notamment les céréales non raffinées, qui ont une densité énergétique faible, contiennent des quantités importantes de fibres, et d'autres micro-constituants dont les lignans, précurseurs des phyto-oestrogènes (qui sont considérés comme antioxydants, antiprolifératifs),
 - légumineuses, riches en fibres solubles, en isoflavonoïdes qui comme les lignans sont des précurseurs de phyto-oestrogènes.

- une faible consommation de viande rouge, sauf un peu de viande ovine,
- une forte consommation de poisson, qui contribue à un apport d'acides gras n-3,
- très peu de lait et de beurre (sources d'acides gras saturés), mais des fromages frais ou des yogourts,
- des lipides ajoutés sous forme quasi exclusive d'huile d'olive, source d'acide oléique et qui bien que relativement pauvre en acides gras polyinsaturés, apporte de l'acide linoléique et de l'acide alpha-linoléique en quantité suffisante pour atteindre l'apport requis en ces acides essentiels. L'huile d'olive ne contient que 10 à 12mg/100g de vitamine E, mais contient d'autres antioxydants, notamment des composés phénoliques (oleuropeine et hydroxityrosol).
- et enfin du vin rouge consommé modérément et au cours des repas. A doses modérées, l'alcool serait susceptible d'augmenter le cholestérol HDL en inhibant la cholesteryl ester transférase (Fumeron et al., 1995). Un effet protecteur plus particulièrement lié au vin pourrait venir des micro-constituants phénoliques antioxydants du vin rouge. La façon de boire le vin, au cours des repas, peut aussi être une des explications à l'éventuelle supériorité du vin sur les autres sources d'alcool en ce qui concerne la prévention des maladies cardio-vasculaires. Cependant l'alcool étant un facteur de risque "convaincant", notamment pour tous les cancers des voies aéro-digestives supérieures et pour le cancer du sein chez la femme, on ne peut conseiller au public de consommer du vin, même de façon modérée car la limite, qui dépend de nombreux paramètres (sexe, poids, polymorphisme génétique du système enzymatique) est difficile à fixer, et parce que l'alcool, outre le risque de cancers, induit des risques sociétaux évidents.

Le régime méditerranéen constitue donc probablement un ensemble équilibré très favorable à la santé des individus, et présente en outre l'avantage d'être une façon de s'alimenter conviviale et festive plutôt qu'un réel régime.

4.3. Obésité

Les facteurs en cause dans le développement de l'obésité sont multiples et intriqués. La phase de gain de poids et de masse grasse résulte, de façon simplificatrice mais incontournable, d'un bilan d'énergie positif où les apports sont supérieurs aux dépenses. En fait, cet aspect mécanistique rend plus compte du "comment" que du "pourquoi" du phénomène de prise de poids (Guy-Grand et al., 1996). En effet, de très nombreuses influences environnementales, comportementales et biologiques - correspondant à des facteurs d'ordre nutritionnel et métabolique, génétique, psychologique et social - vont interagir pour déterminer le bilan énergétique positif lui-même.

Parmi les facteurs environnementaux et comportementaux, le rôle de l'alimentation est évidemment primordial. Toutefois, le rôle de l'activité physique, ou plus exactement de l'inactivité physique (sédentarité) est reconnu comme un déterminant majeur de l'obésité.

4.3.1. Rôle des facteurs génétiques versus les facteurs non génétiques

Le rôle des facteurs génétiques dans le développement de l'obésité a été largement mis en avant depuis une quinzaine d'années (Commuzie et al., 1998). Des avancées parfois spectaculaires ont été permises par l'application des méthodes de la génétique moléculaire à l'obésité animale et humaine : mise en évidence de la leptine, de différentes protéines découplantes, de nouveaux neuromédiateurs impliqués dans la prise alimentaire... Ces progrès majeurs contribuent de façon certaine à une meilleure compréhension de la physiologie de la régulation pondérale et de certains mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'obésité. Ils fournissent par ailleurs de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles à l'industrie pharmaceutique (Campfield et al., 1998). Toutefois, la proportion de la variance des phénotypes d'obésité expliquée par les facteurs génétiques n'est pas clairement établie et la part de l'environnement, au sens large, dans le gain de poids reste prédominante. Trois arguments vont dans ce sens (Bouchard et al., 1999) : 1) l'héritabilité des indicateurs d'obésité n'est que de niveau modéré ; 2) la plupart des phénotypes intermédiaires pouvant être définis comme des facteurs associés à la masse grasse corporelle sont également caractérisés par des niveaux d'héritabilité faibles ou modérés (c'est le cas en particulier pour

l'héritabilité des apports en macronutriments et du niveau habituel d'activité physique) ; enfin 3) l'augmentation de la prévalence de l'obésité depuis quelques décennies dans un grand nombre de pays différents ne peut pas être rapportée à un changement du " pool " génétique ou des modifications de la fréquence de gènes en rapport avec l'obésité.

Le rôle majeur des modifications de l'environnement est illustré de façon particulièrement démonstrative par les observations faites dans certaines réserves d'Indiens d'Amérique du Nord (Ravussin et al., 1994). En quelques décennies, les Indiens Pimas de l'Arizona aux Etats-Unis sont passés d'un mode de vie ancestral à l'univers " occidental " (américain) du fast-food, de la télévision et du chômage. La prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 y sont parmi les plus élevés au monde (respectivement, 80 et 40 %). Ces Indiens Pimas vivant en Arizona ont été comparés avec quelques individus d'un autre groupe de la même ethnie et partageant le même patrimoine génétique, vivant dans les régions montagneuses du nord-ouest du Mexique. Chez les Indiens Pimas mexicains dont le mode de vie est caractérisé par une alimentation pauvre en graisses et riche en glucides complexes, mais également par des tâches quotidiennes entraînant une forte dépense physique, l'IMC moyen était inférieur de 9 unités et la prévalence du diabète 5 fois moindre que chez les Indiens Pimas d'Arizona.

4.3.2. Rôle des apports alimentaires

Concernant les relations entre apports alimentaires et gain de poids, l'intérêt s'est surtout porté au cours des dernières années sur le rôle respectif des apports en lipides et en glucides. Dans ce domaine, l'importance d'un rôle " promoteur " des lipides et d'un rôle " protecteur " des glucides est l'objet de vives controverses (Lissner et Heitmann, 1995 ; Hill et Prentice, 1995 ; Bray et Popkin, 1998 ; Seidell, 1998 ; Willett, 1998a, 1998b). En effet, les données épidémiologiques actuellement disponibles ne permettent pas de mettre clairement en évidence une relation positive entre apports alimentaires lipidiques et corpulence indépendamment de l'apport énergétique total. Dans un grand nombre d'études transversales sur différentes populations, une association positive a été retrouvée entre l'apport en lipides (en % de l'apport énergétique total) et des indicateurs d'obésité (IMC, le plus souvent)(Lissner & Heitmann, 1995). Cependant les résultats des quelques études prospectives publiées sont beaucoup moins homogènes (Lissner & Heitmann, 1995 ; Seidell, 1998).

Il existe cependant un ensemble cohérent de résultats d'études physiologiques et comportementales qui démontrent l'implication des lipides alimentaires dans la régulation pondérale. Certaines caractéristiques des graisses alimentaires (densité énergétique et palatabilité élevées, faible pouvoir satiétogène) expliquent pourquoi un régime riche en lipides peut conduire à une augmentation des apports énergétiques, un phénomène dénommé "suralimentation passive" par Blundell (Blundell & King, 1996). D'autre part, le maintien d'un poids stable dépend non seulement d'un équilibre entre les apports et les dépenses d'énergie mais nécessite également un équilibre entre l'apport et l'utilisation (oxydation) des différents nutriments (glucides, lipides et protides)(Flatt, 1987). A la différence des glucides ou des protides, le bilan des substrats lipidiques apparaît mal régulé à court terme, constituant un " maillon faible " de la réponse de l'organisme face à un excès d'apport énergétique.

D'un point de vue métabolique, la sélection des substrats paraît dominée par la nécessité de maintenir un bilan glucidique équilibré (Flatt, 1987 ; Prentice, 1998). Une suralimentation aiguë en glucides stimule l'oxydation des hydrates de carbone et le stockage sous forme de glycogène selon une boucle d'auto-régulation rapide et adaptée. L'augmentation des apports en glucides n'entraîne qu'une lipogenèse *de novo* limitée, sauf circonstances exceptionnelles comme la suralimentation massive en glucides ou la nutrition parentérale. Du fait de la faible capacité d'autorégulation oxydative des substrats lipidiques, un excès d'apport lipidique est en majeure partie stocké dans le tissu adipeux et entraînera, sur une période prolongée, une augmentation de la masse grasse. Toutefois, dans le cas d'une suralimentation durable en glucides, un accroissement de la masse grasse corporelle peut s'observer du fait d'une diminution de l'oxydation des lipides parallèlement à l'augmentation de l'oxydation des glucides. On peut remarquer que les différences éventuelles entre les différents types de glucides (simples/complexes) ou de lipides (saturés/insaturés) n'a pas été étudiée dans ce contexte.

Ces différences en termes de régulation des substrats s'appliquent au cas d'une augmentation des apports énergétiques par rapport aux besoins de base (situation de suralimentation). En régime de

maintien de poids, la composition en macronutriments de l'alimentation, en particulier les variations du rapport glucides/lipides ingéré, paraît avoir peu d'influence sur le niveau des apports alimentaires correspondant aux besoins de base (Leibel et al., 1992). Dans le cas de multiples épisodes répétés de surplus énergétique, le stockage de graisse corporelle pourrait être plus important en cas d'excès lipidique que glucidique. Mais toute augmentation marquée et prolongée des apports énergétiques, à niveau constant d'activité physique, est toujours associée à un gain de poids et de masse grasse, indépendamment du contenu en glucides et en lipides du régime (Horton et al., 1995). Les contradicteurs du débat actuel (Lissner & Heitmann, 1995 ; Hill & Prentice, 1995 ; Bray & Popkin, 1998 ; Seidell, 1998 ; Willett, 1998a, 1998b) sont finalement d'accord sur un point essentiel : l'importance première de l'apport énergétique total en relation avec la dépense énergétique (surtout celle liée à l'activité physique) dans le gain de poids au cours du temps.

4.3.3. Activité/inactivité physique

Dans un grand nombre d'études transversales réalisées dans différentes populations, une association négative a été retrouvée entre le niveau habituel d'activité physique (ou la capacité physique) et des indicateurs d'obésité (DiPietro, 1995). Les études prospectives, bien que moins nombreuses permettent de conclure que l'activité physique pouvait jouer un rôle d'atténuation du gain de poids au cours du temps, sans toutefois permettre de prévenir complètement le phénomène, ni promouvoir une perte de poids au niveau des populations (DiPietro, 1999).

La dépense d'énergie liée à l'activité physique représente la partie la plus variable de la dépense énergétique totale sur 24 heures (Saris, 1996). Elle peut varier de 15 % de la dépense totale chez un individu très sédentaire à plus de 50 % de la dépense totale chez un sujet pratiquant une activité physique d'intensité élevée. Cette variabilité de la dépense liée à l'activité physique, à la fois entre individus mais aussi pour un même sujet au cours du temps, rend compte de l'intérêt potentiel de ce paramètre dans la régulation du poids corporel. La quantité totale d'énergie dépensée dépend des caractéristiques de l'activité physique pratiquée (intensité, durée et fréquence) mais aussi des caractéristiques du sujet qui la pratique (en particulier, dimensions corporelles, niveau d'entraînement ou capacité aérobie). Il existe dans la littérature différentes tables indiquant le coût énergétique approximatif de nombreux types d'activité physique, professionnelles et de loisirs (Ainsworth et al., 1993). Un mode de plus en plus répandu d'expression de la dépense liée à une activité donnée est le PAL (en anglais, physical activity level). Le PAL correspond au rapport de la dépense énergétique totale sur la dépense énergétique de repos et s'exprime en multiples de la dépense énergétique de repos. Le poids (la masse maigre) étant le facteur prédictif le plus important de la dépense énergétique, l'utilisation du PAL permet en partie de s'affranchir des différences liées à la corpulence des sujets.

L'analyse de plus de 40 études transversales portant sur l'activité physique dans différentes populations autour du monde montre que le risque de surpoids ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) en situation sédentaire augmente significativement lorsque le PAL est $\leq 1,80$ (par comparaison avec la situation dans laquelle le PAL est $> 1,80$, odds-ratio = 7,6) (Ferro-Luzzi & Martino, 1996). Une relation similaire, bien que non significative, était retrouvée chez les femmes, dont l'activité physique habituelle était en moyenne plus faible (PAL moyen = 1,60) que celle des hommes. D'après les calculs de Ferro-Luzzi & Martino, les individus les plus sédentaires vivant en milieu urbain ont un PAL de l'ordre de 1,4, les individus modérément actifs (12 minutes par jour de marche et 12 minutes par jour d'activité plus intense) ont un PAL de l'ordre de 1,55-1,60. Pour augmenter le PAL de 1,55 à environ 1,70, un homme âgé de 30 à 60 ans et pesant 70 kg, devra dépenser 300 kcal supplémentaires par jour. Pour atteindre cet objectif, le sujet devra effectuer 20 minutes par jour de jogging (12 km/h) ou marcher au moins 1 heure par jour (4 km/h). Il faut remarquer que ces objectifs sont nettement supérieurs aux recommandations actuelles élaborées dans une perspective générale de santé pour la population (Pate et al., 1995, Surgeon General Report, 1996, European Heart Network, 1999).

Un des effets métaboliques majeurs de l'activité physique pratiquée sur une base régulière est l'augmentation de l'utilisation des substrats lipidiques vis-à-vis des glucides. Le profil d'oxydation des substrats obtenu dépend de l'intensité et de la durée de l'exercice. En théorie, le niveau le plus élevé d'oxydation des lipides est observé pour des activités d'intensité moyenne correspondant à 50 - 60 % de la capacité aérobie maximale (Saris, 1996). L'augmentation de l'utilisation des substrats lipidiques peut atteindre 20 % après plusieurs semaines d'entraînement chez des sujets sédentaires.

L'augmentation de l'oxydation des lipides se prolonge également dans la période post-exercice. Par ailleurs, il existe une interaction entre le niveau d'activité physique et la proportion de graisses alimentaires déterminant l'équilibration du bilan énergétique (Tremblay et Buemann, 1995 ; Murgatroyd et al., 1999). Cependant, le niveau à partir duquel les apports en lipides peuvent dépasser les capacités d'oxydation lipidique de l'organisme lors d'une augmentation de l'activité physique n'est pas défini. La majorité des individus dans les sociétés industrialisées étant sédentaires, on peut faire l'hypothèse que le bilan des substrats lipidiques s'équilibre pour des apports en graisses correspondant à 30 % ou moins des apports énergétiques totaux (IOTF, 1998).

4.3.4. Le rôle combiné de la sédentarité et des apports alimentaires dans le gain de poids

Il existe un paradoxe apparent entre l'augmentation constante de la prévalence de l'obésité au cours des dernières années et la tendance à la diminution de l'apport énergétique total ainsi que des apports lipidiques pour la même période dans de nombreux pays industrialisés, en particulier aux Etats-Unis, indiquant le rôle potentiel des variations de l'activité physique (Heini & Weinsier, 1997). Cependant, les études prenant en compte simultanément le niveau habituel d'activité physique et celui des apports alimentaires en relation avec le gain de poids au cours du temps sont peu nombreuses (revues in Williamson, 1996 ; Jebb et Moore, 1999).

Au Royaume-Uni (Prentice et Jebb, 1995), la prévalence de l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) a plus que doublé au cours des 15 dernières années, passant entre 1980 et 1997 de 6 à 17 % chez les hommes et de 8 à 20 % chez les femmes. Parallèlement, les données de consommation alimentaire nationale (National Food Survey) indiquaient une diminution de plus de 20 % des apports alimentaires au niveau des foyers. Bien qu'une augmentation des prises alimentaires en dehors du foyer soit probable au cours de cette période, il était considéré qu'elle représentait une faible partie seulement de l'apport énergétique total (de l'ordre de 10 %). Ceci implique donc une diminution du niveau habituel d'activité physique au cours du temps dans cette population. Il n'existait pas de données portant directement sur l'activité physique mais de façon intéressante des indicateurs de sédentarité avaient été recueillis. En parallèle à la très forte augmentation de la prévalence de l'obésité, il était constaté une augmentation du temps passé à regarder la télévision ainsi qu'une augmentation du nombre de voitures par foyer, ce dernier aspect pouvait être considéré comme un indicateur indirect de l'activité physique (Prentice et Jebb, 1995).

En Finlande, l'évolution au cours du temps de la prévalence de surpoids en rapport avec les apports alimentaires et le niveau habituel d'activité physique a été étudiée en comparant les résultats de 2 études transversales réalisées à 10 ans d'intervalle dans le cadre de l'étude MONICA (Fogelholm et al., 1996). Chez 640 hommes et 677 femmes en 1982, 664 hommes et 765 femmes en 1992, âgés de 25 à 64 ans et résidant dans 3 régions de l'étude Finmonica, les données alimentaires ont été recueillies par journal alimentaire sur 3 jours et l'activité physique professionnelle et au cours des loisirs par un questionnaire auto-administré. La prévalence du surpoids ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) augmentait chez les hommes de 39 % en 1982 à 43 % en 1992, mais variait peu chez les femmes (33 % en 1982 et 34 % en 1992). Il était noté une diminution de l'apport énergétique total d'environ 10 % dans les 2 sexes (environ 4 % seulement après exclusion des sujets sous-évaluateurs) et une diminution de 3-4 % des apports en lipides (comparable entre sexes et peu modifiée après exclusion des sujets sous-évaluateurs). Parallèlement, chez les hommes comme chez les femmes, il était constaté une diminution de la dépense énergétique liée aux activités professionnelles (travail lui-même et trajet pour se rendre au travail), alors que la dépense énergétique liée à l'activité physique au cours des loisirs était au contraire augmentée. Cependant, en termes de dépense énergétique totale, l'augmentation de l'activité physique de loisirs semblait moins compenser la diminution d'activité physique professionnelle chez les hommes que chez les femmes, pouvant expliquer, au moins en partie, l'augmentation de la prévalence de l'obésité constatée chez les hommes à 10 ans d'intervalle.

Quelques études prospectives seulement ont porté sur les relations entre d'une part, niveau habituel d'activité physique et apports alimentaires, et, d'autre part, variations du poids au cours du temps (Rissanen et al., 1991 ; Klesges et al., 1992 ; French et al., 1994 ; Lissner et al., 1997 ; Coakley et al., 1998 ; Paeratakul et al., 1998 ; Twisk et al., 1998 ; Delvaux et al., 1999). Globalement, le changement de poids apparaît associé négativement avec le niveau d'activité physique dans la majorité des études. Ceci était observé lorsque l'activité physique était mesurée à l'entrée dans l'étude (Klesges et al., 1992 ; Lissner et al., 1997), à l'issue de l'étude (Rissanen et al. 1991 ; Delvaux et al., 1999) ou à

plusieurs temps de l'étude (Klesges et al. 1992 ; French et al. 1994 ; Coakley et al., 1998 ; Paeratakul et al., 1998 ; Twisk et al., 1998). Cette relation a été retrouvée le plus souvent pour l'activité physique de loisirs et à peu près aussi souvent chez les hommes que chez les femmes. Le changement de poids était également associé positivement avec un index de sédentarité (TV/vidéo) dans la seule étude comprenant ce type de mesure (Coakley et al., 1998).

Les relations entre apports alimentaires et changement de poids sont beaucoup moins claires. En particulier, des résultats très variables ont été observés en fonction du sexe. L'apport énergétique total et en lipides au début du suivi était associé au changement de poids ultérieur chez les femmes dans 3 études (Rissanen et al., 1991 ; Klesges et al., 1992 ; Lissner et al., 1997), alors que le changement des apports en lipides était associé au changement de poids chez les hommes dans 3 études (Klesges et al., 1992 ; Paeratakul et al., 1998 ; Twisk et al., 1998). La moitié des études seulement comprenaient également des mesures des apports glucidiques avec des résultats très variables. Le changement des apports en sucres était positivement associé aux changements de poids dans les 2 sexes dans une étude (French et al., 1994) ; une relation négative était observée chez les hommes dans une autre étude à la fois pour le sucre et les amidons (Delvaux et al., 1999). De façon intéressante, le changement de poids était associé positivement avec les prises extra-prandiales dans la seule étude comprenant ce type de mesure (Coakley et al. 1998) et avec le suivi d'un régime et la notion de perte de poids volontaire antérieure dans 2 études (French et al. 1994 ; Coakley et al., 1998).

L'importance de l'évaluation de la composition corporelle dans l'étude des relations entre le niveau de corpulence et l'état de santé en général ressort des résultats de la seule étude dans laquelle de telles mesures étaient disponibles. En effet, pour l'activité physique en particulier, des associations différentes ont été observées avec l'indicateur de masse grasse et avec celui de la masse maigre alors qu'il n'était pas retrouvé d'association significative avec l'IMC (Twisk et al., 1998). Si les méthodes de référence de mesure de la composition corporelle ne sont pas applicables dans le cadre d'études épidémiologiques portant sur de grands nombres de sujets, il paraît important de développer l'utilisation d'indicateurs anthropométriques, préalablement validés dans des études de laboratoire, telle que par exemple la circonférence du bras (ou de la cuisse) pour l'estimation de la masse maigre ou musculaire. Par ailleurs, on peut remarquer l'absence de données longitudinales concernant les changements de la répartition du tissu adipeux, un paramètre d'intérêt majeur concernant les relations entre corpulence et état de santé.

Les limites des différentes techniques de mesure des consommations alimentaires et de l'activité physique sont connues (Goldberg et al., 1991 ; Lichtman et al., 1992). Lors d'enquêtes diététiques, la sous-évaluation des apports alimentaires correspond au fait de retrouver des apports énergétiques manifestement inférieurs à ceux compatibles avec une physiologie normale, compte tenu de la dépense d'énergie théorique ou mesurée des sujets. Cette sous-évaluation des apports est plus importante chez les obèses comparés aux sujets de poids normal et, de plus, pourrait concerner spécifiquement les graisses alimentaires (Heitmann & Lissner, 1995). En miroir, il a été montré chez certains sujets obèses une sur-évaluation de l'activité physique quotidienne (Lichtman et al., 1992).

L'alimentation comme l'activité physique représentent des comportements complexes. L'évaluation des différents contextes dans lesquels l'activité physique est réalisée (loisirs, sport, profession) apparaît essentielle. Cependant, la question de savoir quelle dimension de l'activité physique est plus spécifiquement liée à la prévention du gain de poids reste ouverte (dépense énergétique liée à l'activité *versus* intensité en particulier). Par ailleurs, nous manquons d'indicateurs permettant d'évaluer le comportement sédentaire qui ne se réduit pas au seul temps passé devant la télévision. Pour les apports alimentaires, la répartition des prises alimentaires au cours de la journée pourrait être un paramètre d'intérêt majeur (Coakley et al., 1998) parmi d'autres indicateurs comportementaux. Les comportements alimentaires et d'activité physique peuvent aussi se modifier au cours du temps, et singulièrement après une prise de poids, compliquant l'étude des associations avec les changements de poids. Dans ce contexte, il serait donc particulièrement utile de pouvoir disposer de mesures répétées au cours du temps, à la fois de l'activité physique et des apports alimentaires, ainsi que d'indications concernant le suivi de régime ou les pertes de poids volontaires.

Perception du rôle de l'activité physique par les usagers

Des données récentes fournies par une enquête sur les attitudes des consommateurs européens vis-à-vis de l'activité physique révèlent une certaine méconnaissance des effets délétères sur la santé de l'obésité et des effets potentiellement bénéfiques de l'activité physique (IEFS, 1998). Dans des échantillons représentatifs (méthode des quotas) de 1000 adultes âgés de plus de 15 ans de chaque pays membre de l'Union Européenne, l'étude réalisée par entretien portait sur les attitudes vis-à-vis du poids, de l'activité physique et de la santé. Concernant les 2 facteurs perçus comme les plus importants pour la santé, le poids n'était cité que par 9% des sujets. Ceci contrastait avec la proportion de sujets citant le tabac (41 %), l'alimentation (38 %), le stress (33 %), la prise d'alcool (20 %), l'activité physique (18 %) et l'environnement (16 %). Parmi les 2 facteurs considérés comme les plus importants en termes de prévention du gain de poids, l'activité physique (17 %) était classée après l'alimentation (44 %), les graisses (39 %), le sucre (22 %) et les facteurs génétiques (18 %). Par ailleurs, 75 % des sujets pensaient que les professionnels de santé représentaient une bonne source d'information sur les effets favorables pour la santé de l'activité physique.

Au total, les données scientifiques, issues d'un petit nombre d'études prospectives dans différentes populations, suggèrent globalement un rôle protecteur de l'activité physique vis-à-vis du gain de poids au cours du temps chez l'adulte. Le rôle des apports alimentaires, qu'il s'agisse de l'apport énergétique total ou de l'apport en certains macronutriments, est moins net. Il existe cependant un ensemble de résultats d'études physiologiques et comportementales indiquant le rôle d'une alimentation de densité énergétique élevée (c'est-à-dire en pratique riche en lipides) dans la surconsommation énergétique et le gain de poids, plus particulièrement en situation sédentaire.

Composantes psychologiques intervenant dans l'obésité

La théorie psychosomatique se focalise sur l'émotivité alimentaire, désordre dans lequel l'excès alimentaire est lié à l'éveil émotionnel. Les conduites alimentaires des personnes obèses sont influencées par les émotions qui sont confondues avec les sensations de faim. L'hyperphagie survient alors en réponse à des affects négatifs et a un effet anxiolytique. En outre, pour ces personnes, les signaux physiologiques internes, telle que la motilité gastrique, ne semblent pas avoir d'influence sur leur comportement alimentaire.

Dans sa théorie de l'externalité, Schachter a suggéré que l'acte alimentaire peut être déclenché chez les sujets obèses par des signaux alimentaires externes, tels que l'odeur, la vue et la disponibilité de la nourriture.

Comme la théorie psychosomatique, cette théorie énonce que l'état physiologique interne des personnes obèses ne semble pas avoir d'influence sur leur comportement. Mais par opposition à l'importance accordée aux facteurs émotionnels internes dans la théorie psychosomatique, la théorie de l'externalité se focalise sur l'environnement alimentaire, considéré comme un déterminant du comportement alimentaire. Les individus ayant une surcharge pondérale sont considérés comme étant hypersensibles aux signaux alimentaires externes : c'est le sujet incapable de résister à l'attrait d'un gâteau, d'un fromage... C'est le sujet devenu obèse à force de grignotages induits par les propriétés sensorielles de l'aliment.

La troisième théorie, la théorie de la restriction alimentaire attribue l'excès alimentaire aux effets psychologiques secondaires du suivi de régime : la possible rupture du contrôle restrictif aboutit à la désinhibition du comportement alimentaire réprimé et à un excès d'apport alimentaire. Fondée sur la notion de set-point, selon laquelle des individus sont physiologiquement " programmés " pour être obèses à cause d'un nombre excessif de cellules adipeuses, résultat de facteurs génétiques ou d'un excès alimentaire durant l'enfance, la théorie de la restriction signe l'existence d'un conflit psychologique : de tels individus seraient physiologiquement prédisposés, par leur centre hypothalamique, à manger en excès pour nourrir ces cellules adipeuses. Cependant, dans le même temps, des contraintes sociales et culturelles les détourneraient de la satisfaction complète de ces besoins biologiques.

4.3. Diabète

Le déterminisme de l'histoire naturelle du diabète est complexe, et pour une large part, encore mal connu. La prédisposition et le développement de cette maladie intègrent des facteurs génétiques, des facteurs immunitaires (en particulier pour le diabète de type 1), mais également des facteurs comportementaux et environnementaux parmi lesquels l'alimentation (HCSP, 1998).

L'implication de facteurs alimentaires dans la physiopathologie du diabète est un sujet controversé. Il ne semble pas exister aujourd'hui de consensus sur une relation de cause à effet entre un mode alimentaire particulier et la survenue du diabète.

Concernant le diabète de type 1, il a été montré, sur des modèles animaux de diabète auto-immune, un rôle potentiellement délétère des protéines du lait de vaches dans la genèse de la maladie. Ainsi, la suppression de ces protéines dans l'alimentation du nouveau-né pourrait diminuer le risque de survenue ultérieure du diabète de type 1. De la même manière, l'allaitement maternel prolongé pourrait avoir un rôle protecteur (Robert, 1999). Ces données demeurent toutefois largement débattues.

D'autre part, plusieurs études ont évalué l'implication potentielle de régimes alimentaires particuliers dans la survenue du diabète de type 2.

Ainsi, les résultats de deux vastes études de cohorte incluant 65 173 femmes et 42 759 hommes suivis pendant 6 ans en moyenne, suggèrent que la combinaison d'un régime alimentaire riche en glucides à index glycémique élevé et/ou pauvre en fibres céréalières augmenterait significativement le risque de survenue d'un diabète de type 2, indépendamment des autres facteurs de risque traditionnels (Salmeron et al., 1997). Par ailleurs, dans ces études, aucune relation avec la consommation de graisses d'origine animale n'a été identifiée.

L'interaction des gènes et de l'environnement au cours du diabète de type 2 est illustrée de manière caricaturale au sein de la célèbre tribu des Indiens Pima. La prévalence du diabète de type 2 atteint 40 % au sein de la communauté des Pima implantée en Arizona (USA), alors qu'elle n'est que de 68 % parmi les Pima vivant dans les montagnes au nord-ouest du Mexique.

Or, les premiers ont subi, en moins de cinquante ans, une modification brutale de leur mode de vie et de leur alimentation dans le sens d'une " occidentalisation " (sédentarité, régime hyperlipidique), tandis que les seconds ont conservé leur mode de vie ancestral et leur alimentation traditionnelle.

La publication récente par l'Association Américaine de Diabétologie d'un consensus sur la prévention du diabète de type 2 de l'enfant et de l'adolescent (ADA, 1999) souligne également l'importance des facteurs comportementaux et nutritionnels dans la genèse de la maladie. Les experts américains plaident pour l'adoption de modifications du mode de vie, axées sur une alimentation équilibrée et sur la pratique d'une activité physique régulière, et ce dès le plus jeune âge afin de retarder ou prévenir la constitution d'une obésité, d'un syndrome d'insulinorésistance (ou syndrome plurimétabolique) et/ou la survenue d'un diabète de type 2.

Ces recommandations peuvent être étendues à la population adulte et ont vocation à s'appliquer aussi bien à la population générale qu'aux sous-groupes de sujets à risque (existence d'une obésité androïde, antécédents personnels de diabète gestationnel, d'intolérance au glucose et/ou de syndrome plurimétabolique, antécédents familiaux de diabète de type 2).

4.5. Ostéoporose

Les deux nutriments les plus importants pour la santé osseuse sont le calcium et la vitamine D.

Le calcium a des fonctions métaboliques importantes au niveau cellulaire et est accumulé dans le squelette, sorte de vaste réservoir calcique. Une ration calcique alimentaire insuffisante n'influence pratiquement jamais les fonctions cellulaires du calcium mais vient influencer la taille de la réserve calcique par mobilisation du calcium à partir de cette dernière afin de maintenir un taux normal de la calcémie. Cela est obtenu grâce à un accroissement de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne qui vient accélérer le remodelage osseux, donc la perte osseuse, avec réduction de la densité minérale osseuse et de la résistance mécanique du squelette, en particulier de l'os cortical. A l'inverse, une administration de calcium a un effet inhibiteur sur le remodelage osseux en réduisant le taux de l'hormone parathyroïdienne circulante. Ces mécanismes permettent de comprendre que la ration calcique joue un rôle important dans l'étiologie et la pathogénie de l'ostéoporose et des fractures, en particulier les fractures périphériques du sujet âgé dont la redoutable fracture du col fémoral. Il est également important de comprendre que le calcium fonctionne comme un " nutriment seuil " : cela signifie qu'au-dessous d'une valeur critique qui se situe à environ 700-800 mg par jour de calcium, la masse osseuse baissera parallèlement aux apports calciques disponibles alors qu'au-dessus de cette valeur seuil il n'y aura pas de bénéfice osseux particulier procuré par un accroissement de la ration calcique.

La vitamine D, qui facilite le transport actif du calcium à travers la muqueuse intestinale, est particulièrement nécessaire à une adaptation à des rations calciques basses. L'attention s'est portée de très longue date sur la vitamine D comme composant de la santé nutritionnelle de l'enfant chez lequel le déficit en vitamine D est synonyme de rachitisme. Mais ce n'est qu'assez récemment que le rôle de la vitamine D pour la santé osseuse de l'adulte et du sujet âgé, a été mis en évidence. Cette prise de conscience remonte au milieu des années 1970 au moment où le dosage du 25 hydroxyvitamine D sérique, marqueur fidèle du statut vitaminique D, est devenu cliniquement disponible. La vitamine D intervient par deux mécanismes sur l'état osseux : il est bien connu qu'une carence sévère et prolongée en vitamine D conduit à une ostéomalacie avec accumulation de tissu ostéoïde due à l'inhibition complète de la minéralisation primaire de l'os. Mais, en outre, il a été montré plus récemment qu'une insuffisance vitaminique D peut avoir un effet négatif important sur la densité minérale osseuse, sans induire de véritable ostéomalacie, par l'intermédiaire d'une augmentation du taux sérique de la parathormone. Cette insuffisance vitaminique D ou déficience vitaminique D sub-clinique induit donc un hyperparathyroïdisme secondaire avec stimulation de la résorption ostéoclastique et de l'ensemble du remodelage, cela conduisant à une fragilité osseuse accrue en particulier au niveau de l'os cortical. Le statut vitaminique D d'un sujet dépend principalement de la synthèse cutanée de la vitamine D sous l'effet de l'irradiation solaire de la peau mais également d'un apport alimentaire direct par les aliments riches en vitamine D. Les sujets âgés sont à haut risque d'insuffisance vitaminique D car ils se protègent beaucoup d'une exposition directe aux rayons du soleil ou sont dans l'incapacité de sortir à l'extérieur du fait de troubles de la marche. Par ailleurs, les recommandations des dermatologues visant à réduire le risque de mélanome ont aggravé le défaut d'exposition solaire. En outre, la capacité de la peau du sujet âgé à produire de la pré-vitamine D3 est réduite. Le degré d'hypovitaminose D est plus grand en hiver et sous des latitudes élevées. Les sources principales de vitamine D alimentaire sont les poissons gras, l'huile de foie de poisson, et pour un moindre apport les jaunes d'œuf. De faibles quantités de ces aliments sont en réalité consommées par le sujet âgé. L'enrichissement des produits laitiers frais est autorisé en France depuis peu de temps mais est encore peu répandu.

L'insuffisance vitaminique D et une ration calcique basse sont très souvent **associées** chez les mêmes sujets. Cela est particulièrement vrai pour les sujets vivant en institution où cette insuffisance mixte, calcique et vitaminique D, a été d'abord décrite (Dewailly et al., 1994). Par ailleurs, une prévalence élevée d'insuffisance vitaminique D hivernale a été retrouvée chez les sujets âgés vivant à leur domicile dans 11 pays européens, en particulier dans l'étude épidémiologique française EPIDOS où 39 % des femmes valides âgées de plus de 75 ans présentaient un taux de 25 OHD hivernal inférieur à 12 ng/ml. Une franche hypovitaminose D a également été notée récemment chez 57 % des 290 patients admis consécutivement dans les Services de Médecine du Massachusetts General Hospital à Boston (Dawson-Hugues, 1997). L'étude SU.VI.MAX, déjà citée plus haut, a confirmé cette hypovitaminose D en hiver chez 14 % d'une population de sujets relativement jeunes, d'âge moyen 50 ans, recrutée dans 20 villes de France (Chapuy et al., 1997). Il ressort également de l'étude SU.VI.MAX et de l'étude effectuée à Boston que le seuil du taux de 25 OHD sérique déclenchant la réaction hyperparathyroïdienne secondaire est beaucoup plus élevé qu'il n'est considéré classiquement, les données récentes suggérant un seuil d'environ 26-28 ng/ml et non plus de 12 ng/ml.

Plusieurs auteurs ont montré la réversibilité de l'hyperparathyroïdie secondaire sénile après administration soit de calcium seul, soit de vitamine D seule, ou d'une manière plus efficace, après un supplément combinant calcium et vitamine D (Chapuy et al., 1987 ; Ooms et al., 1995 ; Dawson-Hughes, 1991). De même, de nombreuses études ont montré une optimisation de la densité minérale osseuse après supplément calcique, vitaminique D, ou mixte (Ooms et al., 1995 ; Chapuy et al., 1992). Mais en réalité, les preuves les plus convaincantes de l'utilité de corriger une ration calcique trop basse ou une insuffisance vitaminique D ont été apportées par les études ayant pour critère principal d'évaluation l'effet anti-fracturaire de ces supplémentations. Dans la dernière décennie, deux études contrôlées randomisées ont montré que des suppléments associant le calcium et la vitamine D se sont avérés capables d'empêcher les fractures non vertébrales chez les sujets âgés vivant soit en institution, soit à domicile.

Les effets anti-fracturaires des suppléments combinant calcium et vitamine D

Dans l'étude DECALYOS (Chapuy et al., 1997) réalisée en France, 3 270 femmes en bonne santé pour leur âge, valides, d'âge moyen 84 ans, vivant en institution, ont reçu chaque jour 800 unités de vitamine D3 et 1,20 g de calcium-élément, ou un double placebo. Après 36 mois de traitement, il a été observé une réduction de 23 % des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (137 dans le groupe calcium-vitamine D contre 178 dans le groupe placebo ; $p < 0,02$). Il y a eu également une réduction de 17,2 % de l'ensemble des fractures non vertébrales. Le risque relatif de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et des autres fractures non vertébrales, a été réduit de 27 %. La parathormonémie a baissé de plus de 45 % et la densité minérale osseuse fémorale s'est améliorée. Cette efficacité de la prévention des fractures extra-vertébrales observée avec l'association calcium-vitamine D, a été confirmée chez des sujets âgés des deux sexes vivant à leur domicile à Boston. Elle s'est accompagnée également d'une baisse d'environ 33 % du taux de la parathormone sérique et d'une amélioration de la densité minérale osseuse

4.6. Problèmes nutritionnels spécifiques à des populations particulières : conséquences en termes de santé

Dans le chapitre deuxième a été décrit le statut nutritionnel de la population vivant en France et la fréquence des déficiences en vitamines et minéraux ainsi que des dénutritions en population générale.

Il apparaît clairement que certains groupes de populations, pour des raisons physiologiques, comportementales, sociales ou économiques peuvent présenter des risques particuliers de déséquilibre nutritionnel.

L'expertise collective conduite par l'INSERM en 1999 a permis d'identifier et de préciser l'importance de certains de ces groupes à risque, et les conséquences des déséquilibres nutritionnels en termes de maladies et/ou de qualité de la santé (INSERM, 1999).

Par ailleurs le rôle du statut nutritionnel dans l'évolution des états pathologiques est parfaitement reconnu et doit faire l'objet d'une prise en charge spécifique associée à la thérapeutique. Toutefois, ce champ ne sera pas exploré dans le cadre de ce rapport.

4.6.1. L'enfance et l'adolescence

La nutrition est considérée depuis plusieurs décennies comme un élément fondamental à prendre en compte chez l'enfant compte tenu de son rôle important sur le déroulement de la croissance. Si le rôle de la nutrition a été bien étudié dans le contexte de la malnutrition, les déterminants nutritionnels de la croissance sont moins bien connus dans le contexte d'abondance. Cependant, deux constatations peuvent être faites : 1) les enfants grandissent et grossissent de génération en génération, et 2) depuis quelques dizaines d'années, on relève une augmentation importante de la prévalence de l'obésité, en particulier de l'obésité infantile. De nombreuses études ont recherché les causes de cette évolution, mais n'ont pas permis d'identifier les facteurs responsables. Ils ont même soulevé de nombreuses controverses (Willett, 1998). Il est souvent suggéré que des apports élevés en énergie et en lipides seraient à l'origine de l'obésité. Cependant, depuis quelques dizaines d'années, les apports énergétiques chutent et, depuis une période plus récente, les apports en lipides ont diminué (Prentice et Jebb, 1995). Par ailleurs, les études transversales ne permettent généralement pas de conclure sur les déterminants de l'obésité, car les relations entre apports nutritionnels et corpulence peuvent refléter les conséquences plutôt que l'origine du surpoids.

Avec l'âge, le poids augmente régulièrement, mais cette augmentation reflète essentiellement l'évolution de la taille. L'IMC, comme l'adiposité mesurée par les plis cutanés (Sempé et al., 1979), augmente la première année de la vie, puis diminue entre 1 et 6 ans et augmente à nouveau jusqu'à la fin de la croissance. Cette deuxième augmentation de la courbe est appelée " rebond d'adiposité ". L'âge du rebond d'adiposité permet de prédire l'évolution de la corpulence : plus l'âge du rebond est précoce, plus le risque d'être obèse à l'âge adulte est élevé (Rolland-Cachera et al., 1984, Williams et al., 1999). L'évolution vers un excès ou un déficit pondéral débute donc très tôt dans la vie et en particulier, les obésités qui semblent se déclarer vers l'adolescence ont été en réalité initiées dès la petite enfance.

Différents travaux suggèrent que la part d'énergie apportée par les protéines à 2 ans semble associée à un rebond d'adiposité plus précoce, donc à un risque d'obésité ultérieure plus important (Rolland-Cachera et al., 1995). En moyenne, à l'âge de 1 an, les apports en lipides sont faibles (environ 28 % de l'énergie totale consommée) et les apports en protéines sont très élevés (correspondant à 16% environ des apports énergétiques totaux et à 3 fois les apports de sécurité exprimés en g de protéines/kg de poids corporel, préconisés par la FAO et l'OMS, 1985). Cet équilibre des nutriments est très éloigné de la composition du lait maternel riche en lipides (50 % de l'énergie) et contenant une faible proportion de protéines (7 %). La composition du lait maternel paraît bien adaptée aux besoins élevés en énergie des enfants au début de la vie. La contribution élevée de protéines aux apports énergétiques observée chez les enfants dans les pays industrialisés provient de la consommation importante de produits d'origine animale. Les taux bas de lipides s'expliquent en particulier par l'utilisation de laitages à teneur réduite en graisse et par une faible consommation d'huile. Cette restriction lipidique n'est pas justifiée les deux premières années de la vie, lorsque les besoins en énergie pour la croissance sont élevés et pendant la période de myélinisation rapide du système nerveux (Agostoni et al., 1992). Une étude longitudinale récente en Bavière a montré que plus la durée d'allaitement était longue, plus le risque d'être obèse ultérieurement était faible (von Kries et coll., 1999) ce qui suggère que la composition du lait maternel pourrait jouer un rôle dans cet effet protecteur.

La diversification alimentaire chez les nourrissons

La diversification alimentaire consiste à introduire des aliments non lactés dans l'alimentation donnée à un nourrisson nourri au lait maternel ou au lait artificiel. Cette diversification doit correspondre à une phase d'adaptation, tant physiologique que sensorielle et psychologique, qui autorise une alimentation omnivore, variée et autonome. La maturation des fonctions digestives est, certes, précoce chez le fœtus humain, toutefois :

- la sécrétion de pepsine est faible à la naissance, et ceci rend plus difficile la digestion gastrique des protéines,
- la sécrétion de l'alpha-amylase pancréatique est presque nulle jusqu'à l'âge de 6 mois. Le nourrisson utilise l'amylase salivaire et la gluco-amylase intestinale pour digérer l'amidon ingéré,
- la sécrétion de la lipase pancréatique et la sécrétion des sels biliaires sont insuffisantes dans les trois premières semaines de la vie. Ceci peut expliquer certaines maldigestions de laits de vache dits " maternisés ",
- la barrière immunitaire intestinale est immature à la naissance, et le risque de sensibilisation aux principaux allergènes est accru pendant les premiers mois de la vie,
- la capacité de l'élimination rénale des déchets azotés et du sodium est limitée pendant les trois premiers mois.

Les conditions de la motricité bucco-linguale du nourrisson justifient le maintien d'une alimentation lactée exclusive jusqu'à l'âge de 4 mois. Avant cet âge, le palais est mou, le réflexe de succion-déglutition, apparu à la 14^{ème} semaine de gestation, existe encore et la langue rejette ce qui est dur, mou ou pâteux. La mastication apparaît habituellement vers l'âge de 4 mois.

Que l'enfant soit nourri au sein ou reçoive une préparation pour nourrissons (lait 1^{er} âge), il

n'y a aucun argument d'ordre nutritionnel pour donner au nourrisson autre chose que du lait pendant les quatre à six premiers mois de vie (Comité de nutrition de la société française de pédiatrie).

Si un risque d'atopie existe dans la famille, il est logique de retarder la diversification alimentaire au-delà des 6 mois, et de n'introduire qu'après un an les œufs et les poissons. Les arachides, les noix et les noisettes seront évités jusqu'à l'âge de trois ans révolus.

En l'absence d'antécédent familial d'atopie on conseille une alimentation lactée exclusive pendant les 4 à 6 premiers mois (en privilégiant l'allaitement maternel ou à défaut un lait à charge antigénique réduite, dit " hypoallergénique "), l'introduction progressive des fruits et des légumes pendant le premier mois de la diversification et l'introduction des œufs, de la viande et du poisson au-delà des 6 mois.

Une diversification trop précoce, avant l'âge de 4 mois, exposerait d'une part à l'apparition d'allergies alimentaires dont le risque serait multiplié par 5, et, d'autre part, à la survenue de carences liées à la croissance rapide du nourrisson et aux besoins spécifiques qu'elle entraîne (carence en calcium si l'apport de lait n'est pas au minimum de 500 à 700 ml/j ; carence en fer, si ce lait n'est pas enrichi en fer).

L'activité physique contribue à diminuer le bilan énergétique. Elle a également une influence favorable sur les apports alimentaires. Plus les enfants sont actifs, plus leur pourcentage de masse grasse est faible, bien que leurs apports énergétiques soient plus élevés. Cette augmentation des apports en énergie provenant essentiellement de glucides, les enfants actifs ont un meilleur équilibre alimentaire (pourcentage plus faible de lipides et plus élevé de glucides) (Deheeger et al., 1997). Il existe également une relation positive entre les heures passées devant la télévision (indice de sédentarité) et l'indice de masse corporelle.

La déstructuration fréquente des repas en milieu urbain et le grignotage, dont de plus en plus d'enfants sont adeptes, ne sont pas des facteurs d'équilibre alimentaire : le goût et la commodité deviennent les critères de choix à la place des conseils d'équilibre et de diversité prodigués par les parents. Ce type de pratique alimentaire ne garantit pas la couverture de tous les besoins et peut favoriser certains risques d'excès.

Problème spécifique du fer chez l'enfant et l'adolescent

Quels que soient le contexte et le niveau de développement des populations, les enfants, notamment en période de croissance rapide, constituent un groupe à haut risque de carence en fer. Ceci s'explique par le fait que les besoins physiologiques en fer sont particulièrement élevés chez les enfants. Chez l'enfant, aux pertes basales (par les urines, la sueur et la bile) se surajoutent des besoins supplémentaires en fer en rapport avec la croissance, notamment pour la production d'hémoglobine, de myoglobine et des enzymes. Ces besoins liés à la croissance seront particulièrement élevés chez les nourrissons et au cours de l'adolescence. Par exemple, à 1 an, un jeune enfant a des besoins en fer (ramenés à son poids corporel) 8 fois supérieurs à ceux d'un homme adulte ! Si de nombreux aliments contiennent du fer, seule une faible fraction du fer alimentaire est réellement absorbée. Globalement, en prenant en compte la nature du fer et la composition des repas, le fer contenu dans l'alimentation habituellement consommée en France a un coefficient d'absorption relativement faible, de l'ordre de 10 à 12 %. Le lait a une teneur en fer basse, aussi bien pour le lait de vache que pour le lait maternel, mais le coefficient d'absorption du fer du lait maternel semble un peu plus élevé. Du fait du faible coefficient d'absorption du fer dans le lait de vache et dans les aliments céréaliers, une alimentation lactée ou lacto-farineuse prolongée rend difficile la couverture des besoins des jeunes enfants.

Lorsque l'on compare les résultats des enquêtes alimentaires réalisées sur des populations d'enfants ou d'adolescents bien portants aux apports nutritionnels conseillés, toutes les études confirment que des proportions importantes d'enfants et d'adolescents ont des apports inférieurs aux apports nutritionnels conseillés pour assurer des réserves en fer optimales. Ceci explique une prévalence assez élevée de déficiences en fer objectivables sur le plan biologique. Dans une étude réalisée sur un échantillon représentatif de la population du Val-de-Marne, la déficience en fer définie par l'existence d'au moins 2 paramètres anormaux parmi les 4 indicateurs utilisés (ferritine sérique, protoporphyrine érythrocytaire, coefficient de saturation de la transferrine et VGM) a été retrouvée dans des fractions assez importantes de population. La fréquence de la déficience en fer était de

l'ordre de 29 % chez les enfants de 6 mois à 2 ans, de 14 % chez les 2-6 ans, de 6 % chez les 6-10 ans. Chez les adolescents elle concernait 15 % des adolescentes. La déficience en fer est responsable d'une anémie chez 4 % des jeunes enfants et chez près de 8 % des adolescentes. Le fer participe à des processus biochimiques aussi importants que le transport des électrons au niveau mitochondrial, le métabolisme des catécholamines, la synthèse de l'ADN,... Les informations concernant les conséquences des différents degrés de carence en fer, notamment les déficiences modérées sans anémie (telles qu'on les rencontre dans les populations des pays industrialisés) suggèrent que ces déficits en fer pourraient avoir des conséquences importantes pour la santé et le bien-être des enfants : diminution des performances intellectuelles, moindre résistance aux infections, réduction de la capacité physique à l'effort,...

Au total, la carence en fer est particulièrement fréquente chez l'enfant et l'adolescent et les conséquences potentielles de ces déficits sur la qualité de la santé devraient susciter un certain nombre de recommandations : recherche de facteurs de risque de carence en fer chez l'enfant, diversification précoce, à partir de quatre mois, de l'alimentation avec introduction de sources de fer de bonne biodisponibilité (viandes, poissons, boudin) et de facteurs activateurs de l'absorption du fer (aliments riches en vitamine C, comme les jus d'agrumes,...) ; utilisation des laits de suite enrichis en fer ; éventuellement, supplémentation médicamenteuse itérative lorsque des facteurs de risque supplémentaires existent.

Problème spécifique du calcium chez l'enfant et l'adolescent

Au cours de l'enfance et de l'adolescence, des apports calciques adéquats permettent d'optimiser la masse osseuse. Or de nombreux arguments laissent à penser qu'un pic de masse osseuse élevé représente la meilleure protection contre la perte osseuse liée à l'âge et le risque de fracture qui en découle. Ce pic va dépendre, en grande partie, du capital osseux constitué pendant l'enfance et surtout l'adolescence.

L'acquisition de la masse osseuse ne se fait pas à n'importe quel âge de la vie : même si la constitution du capital osseux débute dès la fin de la vie foetale -le nouveau-né a déjà accumulé 25 à 30 g de calcium-, c'est du début de la puberté à la fin de l'adolescence (de 9 à 15 ans chez les filles, un peu plus tardivement chez les garçons) que la masse osseuse connaît sa phase de croissance la plus rapide (7 à 8 % par an), le stade pubertaire étant sans doute le facteur le plus déterminant. En moins de 10 ans, le squelette acquiert près de la moitié (45%) de son capital osseux : à 10 ans, l'organisme renferme près de 390 g de calcium ; à 17 ans, 800 g. La rétention moyenne de calcium est de 140 à 165 mg/j et plus (jusqu'à 350 mg/j) lors des poussées de croissance.

Augmenter au maximum sa masse osseuse pendant la phase de croissance puis la préserver, par des apports calciques appropriés, constitue ainsi la meilleure protection contre le risque de fracture au cours du vieillissement. La véritable " prévention primaire " de l'ostéoporose se joue donc pendant l'adolescence et chez l'adulte jeune. Les individus qui ont des apports alimentaires insuffisants et/ou qui ont des pertes rénales ou intestinales excessives de calcium, ne parviendront pas à exprimer leur potentiel génétique de masse osseuse. Il est donc essentiel d'avoir des apports en calcium suffisants pendant la croissance, en gardant à l'esprit que la consolidation de l'os continue au moins jusqu'à l'âge de 30 ans.

Or toutes les enquêtes alimentaires mettent en évidence que les adolescents et surtout les adolescentes ont des apports calciques très inférieurs aux apports nutritionnels conseillés. Jusqu'à 95 % des adolescentes, dans certaines études, ont des apports calciques journaliers inférieurs aux apports nutritionnels conseillés. Ce fait est d'autant plus important qu'un nombre important d'adolescents présentent également une fréquence relativement élevée de taux de vitamine D inférieurs aux normes (25 à 50 % dans certaines études et selon les seuils utilisés pour définir l'hypovitaminose) et sont donc à risque de ne pas couvrir leur besoins en vitamine D, ce qui a des effets délétères en termes de minéralisation osseuse. Le statut en vitamine D fluctue au cours de l'année et les réserves sont à leur niveau de plus bas à la fin du printemps.

Problème spécifique du comportement alimentaire des adolescents

Considérant que les besoins liés à la croissance sont maintenant couverts pour l'essentiel (excepté pour le fer et le calcium), le problème de l'alimentation des adolescents est celui de l'équilibre alimentaire. Encore plus que chez les plus jeunes, l'acquisition progressive de l'autonomie, le rejet du modèle parental et l'influence extrême de l'environnement socio-culturel et de la publicité rendent les adolescents très susceptibles de désordres alimentaires et de non-couverture des besoins. La

destruction des repas, le grignotage et la consommation de boissons gazeuses riches en sucre et pauvres en micronutriments en sont des signes visibles.

La volonté de garder ou d'obtenir une image de son corps telle que véhiculée par les médias, dans un contexte de méconnaissance fréquente des principes de base de l'équilibre alimentaire conduit les adolescents, en fait essentiellement les adolescentes, à des restrictions alimentaires qui risquent d'induire une insuffisance d'apports en micronutriments.

C'est également chez les adolescentes que l'on trouve l'essentiel des anorexiques (environ 1,3 % entre 15 et 20 ans). L'anorexie est une pathologie essentiellement psychologique qui conduit à des carences puis à une dénutrition sévère.

4.6.2. Les femmes enceintes et allaitantes

De façon générale, parce que leurs besoins sont fortement augmentés, ces femmes sont par définition en situation de risque. Il est donc indispensable qu'elles soient bien informées de ces besoins accrus et de la meilleure façon de les satisfaire. Il n'est pas certain que ce soit le cas. Des carences spécifiques, comme la carence en fer et la carence en acide folique (vitamine B9), fréquentes dès avant la grossesse, nécessitent une prise en charge spécifique dès que possible. Les risques d'hypocalcémie néonatale ont amené à des recommandations en termes de supplémentation en vitamine D des mères.

Problèmes spécifiques de la couverture des besoins en fer au cours de la grossesse

Les femmes enceintes constituent un groupe à haut risque de carence en fer, compte tenu de leurs besoins physiologiques élevés. En France, comme dans l'ensemble des pays industrialisés, les apports alimentaires en fer sont insuffisants pour couvrir leurs besoins, ce d'autant plus que la majorité des femmes enceintes débutent leur grossesse avec des niveaux de réserves en fer faibles ou nuls. En France, la prévalence de la carence en fer au cours et surtout à la fin de la grossesse est élevée.

Fréquence de la carence en fer de l'anémie chez les femmes enceintes en France

	effectif	Carence en fer %	Anémie %	Références
Françaises métropolitaines	359*	67	9	Hercberg et al., 1985
Immigrées	413*	81	37	
Françaises métropolitaines et immigrées	203**	33	24	Blot et al., 1986
Françaises métropolitaines	111*	77	10	Hercberg et al., 1987
Immigrées	221*	80	40	
Françaises métropolitaines	191*	54	31	Debénazé et al., 1989

* au 9ème mois de grossesse ** à la 28 ème semaine de grossesse;

En France, dans une étude multicentrique réalisée dans 6 maternités de la région parisienne (Hercberg et al., 1985), une absence totale de réserve en fer a été observée en début de grossesse chez 16 % des femmes françaises métropolitaines (ce qui confirme les données observées chez les femmes non enceintes) et chez 41,5 % des femmes immigrées. Une anémie est retrouvée dans ces 2 groupes de femmes respectivement dans 1,5 et 12 % des cas. En fin de grossesse, 67 % des Françaises métropolitaines et 81,5 % des immigrées n'ont aucune réserve de fer et la fréquence des anémies vraies (prenant en compte l'hémodilution) est respectivement de 9 et 37 %. D'autres auteurs (Blot et al., 1986) observent, toujours en France, une fréquence d'anémie encore plus élevée (24 % au 6ème mois de grossesse) alors qu'une déplétion des réserves en fer est retrouvée chez 1 femme sur 3. Dans toutes les études françaises, les femmes immigrées et les multipares apparaissent à plus haut risque de carence en fer. Dans une étude longitudinale réalisée dans une maternité de la région parisienne, la prévalence de la carence en fer, en fin de grossesse, dans le groupe de femmes ne recevant pas de supplément est de 54 % et celle de l'anémie ferriprive de 30 %.

La carence en fer est susceptible d'avoir des effets délétères sur la santé de la mère, le déroulement de la grossesse et l'issue de la gestation.

Problèmes spécifiques des relations entre statut en folates et risque de spina-bifida

Dans les premières semaines de la grossesse, la carence en acide folique peut provoquer un défaut de fermeture du tube neural (DFTN) ; une déficience plus tardive ou moins aiguë est susceptible d'entraîner un retard de croissance intra-utérin ou de produire un déficit des réserves en folates du nouveau-né (Potier de Courcy, 2000).

Le tube neural se ferme dans l'embryon à la 4^{ème} semaine de vie. Un statut précaire en folates peut alors induire deux types d'anomalies de fréquence analogue : l'anencéphalie et le spina-bifida. La prévalence de ces anomalies semble plus élevée dans les pays celtes. Elle est estimée à 1/1000 grossesses en France (toutes ces grossesses ne vont pas jusqu'au terme). Une grande étude épidémiologique développée au Royaume-Uni a montré que leur récurrence était réduite de 72 % lorsque les mères avaient reçu une supplémentation en acide folique dès avant la conception (MRC, 1991). Il est possible que la déficience alimentaire en acide folique fasse apparaître chez certains une sensibilité génétique qui se traduit par un retard de fermeture du tube neural et qui n'existerait pas dans un contexte d'abondance alimentaire (Yates, 1987). Des éléments convergents suggèrent qu'une défaillance génétique de l'activité de la méthyltétrahydrofolate réductase est à l'origine de cette anomalie (Van der Put et al., 1995) de même qu'à celle des avortements spontanés à répétition (Quere et al., 1998). Cette mutation est également plus fréquente chez les sujets porteurs de becs de lièvre ou de fentes palatines (Mills et al., 1999).

Problèmes spécifiques de la couverture des besoins en vitamine D

La carence de vitamine D chez la femme enceinte est à l'origine d'une carence foetale et de taux très faibles de 25 (OH) D dans le sang du cordon ombilical quand le dernier trimestre de la grossesse se déroule en hiver. Le rôle de cette carence dans les hypocalcémies néonatales et l'efficacité d'une supplémentation maternelle systématique à partir du 7^{ème} mois de la grossesse pour limiter la fréquence de ces hypocalcémies ont été parfaitement établis. Il a été démontré que la supplémentation par la vitamine D réduit la fréquence des hypocalcémies néonatales de 5,1 % à 1,9 %, la différence étant encore plus marquée au cours de l'hiver où la fréquence chute de 7,7 à 2,4 %. Enfin les femmes les plus carencées peuvent développer, au cours de leur grossesse, une ostéomalacie symptomatique, dont on ignore le rôle dans l'apparition d'une ostéoporose post-ménopausique. Il est donc indispensable d'assurer aux femmes enceintes le meilleur statut en vitamine D possible, particulièrement au cours du 3^{ème} trimestre et pendant les mois de janvier-février. Même si l'ensoleillement joue un rôle essentiel, les conditions éminemment variables de la vie, de climat, de latitude et de pollution atmosphérique interdisent de compter sur la seule exposition au rayonnement solaire. Pour ces diverses raisons le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) recommande de prescrire une supplémentation par une dose unique de l'ordre de 100 000 UI de vitamine D dès le début du 7^{ème} mois de grossesse.

Problèmes spécifiques de la couverture des besoins en zinc

Compte tenu des multiples rôles biologiques du zinc, il est possible qu'un déficit en zinc puisse perturber le déroulement de la gestation, notamment du fait des profondes perturbations hormonales entraînées par ce déficit (Favier et Favier, 1990) dans la production de la corticostérone, de la progestérone, des prostaglandines, du transport des oestrogènes,...

Un déficit en zinc au cours de la grossesse entraînerait chez la mère des risques de complications (toxémie, saignements) en grande partie liés au rôle du zinc dans la synthèse des prostaglandines (Favier et Favier, 1990). Certaines études de supplémentation par le zinc au cours de la grossesse semblent montrer un effet favorable sur la toxémie (Hunt et al., 1984) sur les grossesses prolongées et la durée du travail (Jameson et al., 1982).

Mais le déficit en zinc gestationnel pourrait avoir des conséquences pour le fœtus, dont les plus importantes sont les retards de croissance et le risque de malformations. De nombreuses études ont mis en évidence une corrélation entre le poids à la naissance des nouveau-nés et le statut en zinc maternel évalué par la mesure du zinc sérique (Jameson, 1976; Crosby et al., 1977; Ghosh et al., 1985 ; Negggers et al., 1990) ou du zinc leucocytaire (Meadows et al., 1981; Meadows et al., 1983;

Simmer et al., 1985). La carence en zinc accentue l'effet tératogène de l'alcool et de nombreux médicaments chez l'animal. Elle induit, à elle seule, une malformation de la fermeture de la gouttière neurale ; de nombreuses études ont montré que les mères d'enfants atteints de spina bifida présentent un taux sérique ou leucocytaire de zinc abaissé (Favier et al., 1983).

4.6.3. Les personnes âgées

Les " personnes âgées " ne constituent pas un groupe social homogène. Incapacités, ressources, vie sociale sont fortement variables selon les générations mais aussi en fonction des histoires personnelles.

La croissance de l'effectif des personnes âgées est massive, traduisant la forte augmentation de l'espérance de vie. Ainsi, le nombre de personnes âgées de 75 ans ou plus a pratiquement doublé depuis 1962 (plus de 4 millions aujourd'hui contre 2,3 millions en 1962). D'ici 2010, l'effectif des plus de 75 ans devrait augmenter de 1,3 million de personnes supplémentaires.

Sur la même période d'observation 1962-2000, le nombre de personnes âgées de 85 ans ou plus a été multiplié par trois et atteint désormais 1,2 million de personnes. Mais les personnes nées entre 1915 et 1919 arrivent actuellement dans leur 85^{ème} année, ce qui va provoquer une baisse pendant cinq ans de leur effectif, puis ce mouvement s'inversera brutalement et l'effectif des plus de 85 ans augmentera de 50 % environ entre 2005 et 2010.

Contrairement à une idée encore trop souvent répandue, la grande majorité des personnes âgées vivent à leur domicile et non en collectivité, dans un établissement médicalisé ou non. Ainsi, en 1990, 60 % des personnes âgées de plus de 95 ans vivent à leur domicile.

Toutefois, le taux d'équipement qui rapporte le nombre de places en institution à l'effectif des plus de 75 ans est en progression, avec 139 places pour 1 000 personnes de plus de 75 ans en 1990 et 169 places pour 1 000 en 1996.

Un autre indicateur important est la proportion de personnes vivant seules qui atteint 41 % au-delà de 75 ans.

Les personnes âgées constituent un groupe présentant des risques potentiels de dénutrition et de carences nutritionnelles. Cependant il existe une grande hétérogénéité dans cette population dans laquelle on trouve à la fois des personnes âgées " en forme " et des vieillards très dénutris.

Le vieillissement à lui seul n'est pas une cause de malnutrition. Mais il implique la survenue de nombreux événements qui influencent l'apport alimentaire et la couverture des besoins physiologiques. Le risque de dénutrition est d'autant plus important que le vieillissement entraîne des dysrégulations de l'appétit, du goût, de l'odorat qui conduisent à une baisse de l'appétit et une non-augmentation de celui-ci quand les besoins sont accrus. Cette susceptibilité à la dénutrition est augmentée par l'apparition de troubles fonctionnels : troubles moteurs empêchant de faire les courses ou de préparer les repas, voire de manger pour les personnes très âgées, problèmes dentaires entraînant la suppression de la consommation de certains aliments, perturbations intellectuelles et états dépressifs aggravant la tendance à l'anorexie. De plus les réserves nutritionnelles diminuent avec l'avancée en âge. La masse musculaire en particulier baisse progressivement. De surcroît, l'âge entraîne aussi des dysrégulations métaboliques responsables de moins bons rendements métaboliques, entraînant une légère augmentation constante des besoins qui peut devenir très importante en cas de pathologie. Le vieillissement immunitaire peut aggraver la situation nutritionnelle du sujet âgé.

Par ailleurs, le vieillissement s'accompagne souvent de modifications profondes des conditions de vie, avec notamment une plus grande fréquence de l'isolement pour les personnes vivant à leur domicile, ou au contraire, de la vie en institution, qui sont susceptibles, de façon directe ou indirecte, via les difficultés matérielles ou psychologiques qu'elles peuvent générer, de modifier les comportements et les consommations alimentaires.

Chez le sujet âgé, la première conséquence de la malnutrition est la diminution des défenses immunitaires à l'origine d'infections. Un cercle vicieux peut s'installer, l'enchaînement infection – malnutrition – nouvelle infection étant susceptible de mettre en jeu le pronostic vital. Une autre conséquence est la diminution de la masse musculaire et la diminution de l'activité fonctionnelle qui en découle. Cette perte de masse squelettique est à l'origine de troubles de l'équilibre et de la marche, donc de chutes et de fractures, en particulier du col du fémur, d'autant que la malnutrition favorise l'ostéopénie. Les autres conséquences sont moins connues, mais probablement fréquentes :

asthénie, anorexie, iatropathogénie, troubles du comportement dépression, etc. Là encore, un cercle vicieux s'installe fréquemment, associant dépression, anorexie et asthénie. La malnutrition n'augmente pas seulement la mortalité des personnes âgées. Elle est aussi un facteur d'augmentation du risque d'hospitalisation, de perte d'autonomie, d'entrée en institution et de diminution de la qualité de vie. Et quand le sujet âgé est hospitalisé, elle réduit ses chances de retour à domicile, augmente la mortalité en cours d'hospitalisation et le risque de dépendance à la sortie.

D'autre part, l'apparition d'une carence, voire même d'une simple faiblesse des apports nutritionnels en micronutriments (folates, zinc, vitamine C ...) est capable d'entraîner chez le sujet âgé en bonne santé un déficit immunitaire qui le fragilise en augmentant sa susceptibilité aux infections.

La prévalence de la malnutrition protéino-énergétique dans la population vivant à domicile est voisine de 4%. Et le risque de dénutrition du sujet âgé s'aggrave fortement lorsque les personnes âgées se trouvent en institution. Malgré l'offre de service potentielle, le statut nutritionnel se dégrade, ce qui témoigne d'une forte inadaptation aux besoins réels. Chez 30 à 61 % des personnes âgées hospitalisées est retrouvée une dénutrition protéino-énergétique (INSERM Expertise collective, 1997).

Une étude multicentrique réalisée chez 726 sujets âgés institutionnalisés dans une vingtaine de centres gériatriques en France (Etude MINVITAOX, Monget et al., 1996) a mis en évidence que 60 % des hommes et 47 % des femmes présentent des taux sériques de vitamine C inférieurs à 2 µg/l ; des taux bas de bêta-carotène sont observés respectivement chez 16,4 % et 10,9 % des sujets et des taux bas de sélénium chez 47,1 % des hommes et 36,7 % des femmes.

Coût de la dénutrition du sujet âgé

Le coût de la dénutrition du sujet âgé est important et peut être calculé car la morbidité est 2 à 6 fois plus fréquente et la durée d'hospitalisation 2 à 4 fois plus longue. Le coût d'une supplémentation orale est évalué de 18 à 30 francs/j pour 350 à 500 Kcal/j (rapport Lerebours, 1997). Alors que le coût d'une infection respiratoire peut être estimé à 1 200 F, celui d'une fracture est estimé à 100 000 F (tassement vertébral, col du fémur) et celui des escarres de 100 à 400 000 F lors d'un traitement avec hospitalisation (association PERSE). Le coût journalier d'un séjour en soins de suite et réadaptation atteint quant à lui 1 308 F/j (moyenne nationale CREDES)

4.6..4 Les personnes hospitalisées

La survenue de la maladie, à domicile, en institution ou à l'hôpital, est un facteur déterminant d'aggravation du statut nutritionnel, à cause de la maladie elle-même, de la réaction inflammatoire, des effets adverses des traitements et de la diminution des apports alimentaires. La rupture de l'organisation habituelle de la vie domestique semble également constituer un facteur particulièrement défavorable, et est particulièrement marquée lors de l'hospitalisation.

L'hospitalisation est un phénomène relativement fréquent puisque selon l'enquête Santé Protection Sociale 1997 du CREDES, 3,3 % de la population française a été hospitalisé au cours des 3 mois précédents l'enquête. Ce taux est plus élevé dans les groupes d'âge les plus élevés, dépassant 7 % entre 70 et 79 ans (source SPS 97-CREDES). D'une façon globale, on dénombre en France chaque année plus de 25 millions d'entrées et plus de 215 millions de journées en hospitalisation complète. Les durées moyennes de séjour sont de l'ordre de 5 jours dans les services de court séjour, de 30 à 50 jours en soins de suite et réadaptation et en psychiatrie, et atteignent 500 jours en long séjour. (source : l'hospitalisation en France, Informations hospitalières n° 53).

Il existe une malnutrition iatrogène latente de tout patient hospitalisé. Certains sont plus que d'autres sensibles au risque de malnutrition : patients agressés, patients souffrant du virus HIV, atteints d'un cancer, d'affections hépato-gastro-entérologiques, femmes enceintes ou allaitantes, enfants, personnes âgées.

L'hospitalisation elle-même semble être un facteur très important de dénutrition car l'essentiel de l'aggravation du statut nutritionnel à l'hôpital est dû à une prise incomplète de la quantité de nutriments recommandés aux patients. La dénutrition protéino-énergétique est un facteur de risque indépendant de complications graves pendant l'hospitalisation. Ainsi, les patients présentant un poids inférieur à 80 % du standard qui leur correspond ont un taux de mortalité de 26,3 % par comparaison au taux de 11,3 % pour ceux de poids normal.

La malnutrition de l'hospitalisé est encore trop souvent méconnue, sa prévalence est donc sous-estimée alors qu'elle expose directement ou indirectement à une importante morbidité et à un surcoût financier. Elle concerne, selon certaines études, entre 20 et 60 % des patients selon le type des services et des hôpitaux (Ferry et al., 1996, réédition 2000).

" L'alimentation en milieu hospitalier ", rapport de mission remis en 1997 au ministre de la Santé par le Pr. Guy-Grand, a bien souligné l'étendue et la gravité de ce problème en France à l'heure actuelle. La dénutrition des patients peut être préalable à leur entrée et/ou se développe rapidement après l'hospitalisation. Dans la plupart des cas, elle n'est pas réellement prise en compte. Pourtant, l'absence de prise en charge de cette malnutrition induit une augmentation de la morbidité et de la mortalité, et une augmentation de la durée d'hospitalisation (14 *versus* 8.2 jours entre les extrêmes dans une étude) et donc des coûts (malnutris, 56 % des patients hospitalisés entraînent 72 % des coûts). A contrario, il a pu être observé que plus l'amélioration nutritionnelle est précoce, plus la durée d'hospitalisation est raccourcie.

Si la maladie a une responsabilité très importante dans cette malnutrition des personnes hospitalisées, deux autres facteurs jouent un rôle majeur : il s'agit d'une part de la spécialisation croissante des intervenants médicaux entraînant multiplicité des acteurs, difficulté de coordination et dispersion des responsabilités, d'autre part de la qualité de l'alimentation-restauration des patients hospitalisés, qui malgré certains efforts récents, est encore considérée par beaucoup comme " médiocre ".

Problèmes particuliers posés par les interrelations nutrition-immunité

Il est connu depuis longtemps que les phases de sous-alimentation s'accompagnent d'une surmortalité, notamment infectieuse, importante. Les épisodes de famine entraînent une surmortalité infantile considérable traduisant la grande susceptibilité des enfants à la dénutrition. Depuis 1960 des progrès considérables ont été accomplis dans la connaissance du fonctionnement du système immunitaire et dans la physiologie nutritionnelle. Ces progrès ont abouti, surtout depuis 20 ans, à des travaux montrant l'influence des états de malnutrition sur la réponse immunitaire. Les premiers de ces travaux ont porté sur les états de grande malnutrition et notamment sur l'influence de la malnutrition protéino-énergétique (MPE) sur les réponses immunitaires. Depuis 20 ans, et surtout au cours des dix dernières années, des travaux ont porté sur l'influence de certains nutriments spécifiques. Ces travaux sont tellement importants qu'ils commencent à être pris en compte pour la définition des apports recommandés aux U.S.A. et des apports nutritionnels conseillés en France.

Il a été démontré que des déficits spécifiques en **vitamines B₆, B₉ ou folates, B₁₂ et les oligo-éléments zinc, sélénium et cuivre** entraînent des déficits immunitaires importants, portant de façon préférentielle sur l'immunité à médiation cellulaire. Chez l'homme les sujets carencés en ces micronutriments présentent tous des déficits immunitaires qui, lorsqu'ils sont purs, sont totalement corrigés par l'apport du micronutriment déficitaire. Généralement, seules les carences nutritionnelles profondes (déplétion des réserves > 50%) en ces micronutriments entraînent un déficit immunitaire se traduisant par une augmentation des pathologies infectieuses. Celles-ci apparaissent avant que les signes cliniques spécifiques de ces carences soient présents (quand la déplétion des réserves dépasse 70%). Ces situations s'observent de façon assez fréquente dans les populations de sujets âgés en institution.

D'autres micronutriments jouent un rôle important dans l'éradication des radicaux libres produits lors des réponses d'oxydation cellulaire. C'est le cas des vitamines E, A (ou b carotène) et C et d'oligo-éléments comme le zinc et le sélénium qui sont tous des co-facteurs d'enzymes intervenant dans l'éradication des radicaux libres ou sont eux-mêmes

des piègeurs de radicaux libres. Les déficits en ces micronutriments sont tous associés à des déficits immunitaires qui sont corrigés par l'apport du ou des micronutriments déficitaires. Cette action immunitaire de ces micronutriments peut être directe comme par exemple pour le zinc et vraisemblablement pour le sélénium qui interviennent comme co-facteurs d'enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN, de l'ARN ou des protéines. Cette action passe surtout ou aussi par leur action antiradicalaire en évitant que les cellules productrices de ces radicaux libres (cellules immunitaires activées dans la réaction de défense de l'organisme) ne subissent de trop gros dégâts.

4.6.5. Les personnes en situation de précarité

La pauvreté et la précarité ont vu leur fréquence s'accroître de façon considérable en France au cours des dernières décennies, comme en atteste notamment l'augmentation du nombre de personnes bénéficiaires de minima sociaux (allocations d'assistance attribuées en dessous d'un certain niveau de ressources comme le RMI, l'allocation du Fonds national de solidarité, l'allocation parent isolé...), qui dépasse actuellement 3 millions. Le nombre de personnes vivant dans un ménage bénéficiant de ces minima sociaux peut-être estimé à près de 6 millions, soit environ 10 % de la population française (DREES, 1999). Par ailleurs, on estime qu'environ 200 000 à 400 000 personnes, sans abri, sans domicile stable, squatters, vivent dans une situation d'exclusion.

La situation nutritionnelle des personnes en situation de précarité est difficile à décrire dans la mesure où la population concernée est très hétérogène, regroupant des personnes d'âge très variable, connaissant des formes de précarité très différentes et le plus souvent évolutives. Un certain nombre de travaux apportent des éclairages ponctuels sur cette situation, mais il faut souligner que les personnes qui connaissent les situations de précarité les plus graves sont le plus souvent mal repérées par les enquêtes.

Si l'on considère les consommations alimentaires, les différentes enquêtes disponibles, et notamment celles menées par l'INSEE sur le budget des ménages en 1990 et en 1995, par la Fédération française des banques alimentaires en 1990 et 1995, ainsi que l'étude Revivre mettent en évidence des sous-consommations de certains groupes d'aliments chez les ménages ayant les plus faibles revenus, avec des écarts à la moyenne en matière de dépenses qui atteignent - 24 % pour les fruits, - 22 % pour la viande, le lait et le fromage, - 15 % pour les légumes, et a contrario, des consommations plus importantes d'aliments riches en glucides et en graisses.

Différentes études soulignent également, dans les populations les moins favorisées, les perturbations fréquentes et importantes du rythme alimentaire (saut de repas, consommation par "à coup" en fonction du versement des prestations sociales, manque de variété des repas (plat unique, absence de plat principal au profit d'un fromage ou d'un produit laitier).

Chez les enfants, les données retrouvées vont également dans le sens d'une moindre consommation de produits frais et d'une consommation accrue de produits à base de glucides et lipides. Plus récemment, l'étude multicentrique sur l'alimentation des collégiens et lycéens montre que les élèves des établissements accueillant plus de familles défavorisées consomment plus fréquemment des aliments riches en graisses ou en sucres.

Les liens entre les comportements alimentaires des sujets défavorisés et la santé sont difficiles à mettre en évidence, et les données françaises disponibles concernent essentiellement les problèmes de surpoids et d'obésité.

Toutes retrouvent une prévalence plus forte du surpoids et de l'obésité dans les populations étudiées : enfants des groupes les moins favorisés, femmes à faibles revenus, bénéficiaires du RMI.

L'étude multicentrique " restauration scolaire et précarité " montre que certaines situations telles que la fréquentation d'un collège accueillant davantage de familles précaires, l'absence de départ en vacances dans la dernière année, l'appartenance à une fratrie de plus de 4 enfants ainsi que le fait de ne pas savoir si leur famille rencontre ou non des difficultés dans la gestion du budget alimentaire, constituent des facteurs de risque péjoratif pour la corpulence des élèves.

En revanche, comme l'avait également montré une étude conduite dans les Hauts-de-Seine, les

situations de maigreurs (donc de dénutrition) ne sont pas plus importantes dans les établissements sensibles que dans les autres établissements.

Toutefois, les données sur les consommations alimentaires permettent de faire l'hypothèse que les populations les moins favorisées présentent un risque accru :

- de maladies cardio-vasculaires, essentiellement provoqué par des apports en graisses et une ration énergétique plus élevés,
- de cancers, dû à de faibles consommations de fruits et légumes,
- de déficience en minéraux (fer, calcium, zinc) et vitamines (A, C, B12, bêta-carotène) dû à de faibles consommations de fruits et légumes mais aussi de produits laitiers,
- de plus, les nouvelles connaissances sur le rôle protecteur des anti-oxydants, parmi lesquels les vitamines et oligo-éléments occupent une place de choix, suggèrent d'autres risques, notamment en termes de processus de vieillissement.
- de carie dentaire, moins grave sur le plan vital, mais particulièrement handicapant au niveau du confort de vie
- de malnutrition protéino-énergétique.

Concernant les sujets en situation de grande exclusion, les données sur l'état nutritionnel sont extrêmement rares. A Paris, plus de 8 000 personnes utilisent chaque jour les services d'hébergement d'urgence ou de restauration pour les plus démunis (Mapsat, 1998). En appelant le numéro vert du Samu Social (le 115), ils peuvent demander d'un hébergement d'urgence (Observatoire du statut social, 1999). Dans la mesure des places encore disponibles, ils sont alors dirigés pour trois nuits consécutives vers un centre où ils sont hébergés et reçoivent généralement le repas du soir et le petit déjeuner. Une enquête nutritionnelle a été récemment entreprise dans l'un de ces centres auprès d'une centaine d'hommes âgés de 18 à 72 ans. Au moment de l'interview, 54% d'entre eux n'avaient pas de logement "à eux" depuis plus de 18 mois; 82 % fumaient et 53% étaient dépendants de l'alcool (i.e. : buvaient régulièrement plus de trois verres d'alcool par jour et/ou "parfois trop"). Seulement une personne sur deux avait dépensé de l'argent pour s'alimenter au cours des dernières 48 h et ces dépenses diminuaient progressivement et significativement au cours du mois, ce qui n'était pas le cas des dépenses pour le café, l'alcool ou le tabac. Le nombre de repas consommés quotidiennement (2,3 repas/jour en moyenne) était à peine supérieur aux deux repas fournis par le centre.

Les apports énergétiques hors alcool étaient faibles (médiane = 1930 kcal/j) et provenaient en majeure partie du centre (62%) ou d'autres associations (18%). Les apports en calcium (médiane = 670 mg) étaient très faibles, de même que les apports en vitamines B1, C et D. L'alcool représentait en moyenne 12% des apports caloriques totaux, ce qui est nettement supérieur aux 7-8% observés chez les hommes en population générale (Volatier, 1999 ; Hercberg et al., 1991). On observait enfin un pourcentage anormalement élevé de personnes maigres : 7 % des sujets avaient un index de masse corporelle (poids/taille²) inférieur à 18,5; soit 4 fois plus de maigres que dans la population générale (Rolland et al., 1991).

Des maladies non diagnostiquées ou mal soignées, notamment infectieuses, et l'abus de tabac et autres substances toxiques, pourraient être impliquées dans la propension à la maigreur. Dans cette enquête nutritionnelle, les personnes ont été interrogées au moment où elles étaient hébergées, et non pas quand elles étaient "à la rue", ce qui implique que les consommations d'alcool ont pu être sous-évaluées (la consommation d'alcool est interdite au centre) et les apports énergétiques sur-évalués (deux repas sont fournis en même temps que l'hébergement) par rapport aux consommations habituelles. La situation nutritionnelle des exclus est donc probablement plus dégradée que ne le laisse présager ce travail, qui suggère déjà l'existence de déficits importants. En fait, il est probable que malnutrition, tabagisme, alcoolisme, insalubrité, violence et dénuement agissent en synergie pour dégrader l'état de santé des individus, contribuant à diminuer encore leur aptitude à faire face aux multiples difficultés auxquels ils sont confrontés.

4.6.6. La population étrangère et immigrée

Selon le recensement de 1990, les immigrés, personnes nées à l'étranger quelle que soit leur nationalité actuelle, et les étrangers représentent environ 7 % de la population vivant en France (Labat, 1992). Les Maghrébins (35% des étrangers) et les Européens du Sud (32%) sont les plus

largement représentés : les Portugais (17,7%), les Algériens (16,6%) et les Marocains (13,9%) viennent en tête, suivis par les Italiens (7,8%), les Espagnols (6,7%) et les Tunisiens (4,7%). Les groupes des ressortissants d'Europe de l'Est (7%), d'Afrique francophone (7%) et du Sud-Est Asiatique (3%) ont eu un accroissement sensible au cours des dernières décennies.

Il existe peu de données sur l'alimentation et l'état nutritionnel des migrants en France (HCSP, 1998). L'étude la plus complète à ce jour, réalisée à partir d'une enquête nationale sur des individus de plus de 18 ans, met en évidence qu'après ajustement sur l'âge, la catégorie socioprofessionnelle et le lieu de résidence, les Européens du Sud (Italie, Espagne et Portugal) et les Maghrébins installés en France consomment moins de viande et de produits laitiers et plus de céréales, de légumes secs et de fruits que les Français ; les immigrés originaires de la péninsule ibérique sont également forts consommateurs de poisson (Wanner, 1995).

Une autre particularité, mise en évidence par une enquête de l'Insee sur le budget des familles, est la surconsommation d'huile, de pommes de terre et d'agrumes dans de nombreuses familles portugaises et maghrébines par rapport aux familles françaises de niveau socio-économique équivalent (Moutardier, 1991). On observe donc dans ces populations la persistance de pratiques alimentaires typiques du " régime méditerranéen ".

Certains interdits alimentaires concernant le porc et la préférence pour le mouton dans de nombreuses familles maghrébines, jouent un rôle fédérateur au sein des communautés (Raulin, 1990). En accord avec la faible consommation d'alcool dans les populations musulmanes (Wanner, 1995), leur mortalité par cirrhose hépatique est également faible (Wanner, 1997). L'interdit sur la consommation de porc est mieux suivi que l'interdit sur l'alcool, suggérant que le respect de ces pratiques reflète plus un attachement à une culture que l'expression d'un sentiment religieux (Tribalat, 1995). Des changements sont cependant perceptibles par rapport à la culture culinaire des régions d'origine ; les enfants nés et scolarisés en France en sont les principaux médiateurs, l'adoption d'aliments et d'habitudes alimentaires considérés comme français se faisant plutôt en dehors du repas familial du soir (Cohen et al., 1977 ; Mabe, 1985).

Peu d'études ont été développées sur le statut nutritionnel des populations immigrées. Des déficiences en vitamine D (Guy et al., 1986), en iode (Valeix, 1994) et en fer (Mekki, 1989) et une forte prévalence de l'obésité (Rovillé, 1999 ; Lehingue, 1996) ont été mises en évidence chez des enfants nés de parents étrangers. Ces problèmes nutritionnels sont au moins en partie attribuables au faible statut socio-économique des familles qui expose les enfants à un plus fort risque d'obésité (Mei, 1998) et de carences nutritionnelles, notamment en fer (Rose et al., 1998). Néanmoins, certains facteurs, plus spécifiquement liés au statut de migrant, tels que la faible synthèse endogène de vitamine D chez les individus à peau pigmentée ou le sevrage plus tardif des nourrissons, peuvent également avoir une valeur explicative. En particulier, les familles immigrées ayant un moindre recours à la surveillance prénatale et pédiatrique (Lehingue, 1992) ont probablement un plus faible accès aux mesures nutritionnelles préventives, telles que la supplémentation en fer de la future mère et l'utilisation de laits infantiles enrichis en minéraux et vitamines (fer et vitamine D notamment) dans les premières années de la vie. Les enfants immigrés d'âge scolaire, qui affirment leur goûts pour une restauration de type snack, et pour une cuisine française simplifiée à base de pâtes, pommes de terre frites, poulet rôti et laitages bénéficieront sans doute peu à l'âge adulte des bienfaits de l'alimentation méditerranéenne (Raulin, 1990 ; Mabe, 1985).

Des études réalisées chez des femmes maghrébines ont également retrouvé une prévalence de l'obésité 2 fois plus élevée que chez les femmes françaises. Cette forte prévalence de l'obésité était associée chez ces femmes à une augmentation du risque de diabète, mais pas du risque de maladies cardiovasculaires. La plus grande fréquence de l'inactivité professionnelle chez les femmes maghrébines, par rapport aux femmes françaises de statut socio-économique comparable, pourrait limiter leur niveau d'activité physique et induire une obésité.

4.6.7. Les personnes souffrant de troubles de la conduite alimentaire, ou suivant des régimes restrictifs

La perte des repères familiaux et culturels traditionnels, le mode de vie urbain accéléré, les effets de la publicité, l'influence du mode d'alimentation nord-américain, la facilité d'achat d'une grande diversité d'aliments, l'absence quasi-totale d'information nutritionnelle, facilitent considérablement les troubles

du comportement alimentaire. Une minorité de personnes est atteinte de troubles graves du comportement, comme la boulimie ou l'anorexie, qui sont redevables d'une prise en charge médicale spécifique.

Par ailleurs, les individus dont les apports énergétiques sont globalement réduits ou qui, pour des raisons, médicales, philosophiques ou religieuses excluent certains aliments encourent particulièrement le risque de ne pas couvrir leurs besoins en de nombreux minéraux et vitamines. Selon l'enquête Santé et protection sociale 1997 du CREDES (ESPS, 1999), le pourcentage de sujets déclarant suivre un régime alimentaire serait de 8,6 % (les pourcentages en fonction de l'âge sont de 2 % chez les 10-19 ans ; 3 % chez les 20-29 ans ; 4,7 % chez les 30-39 ans ; 8,9 % chez les 40-49 ans ; 16,7 % chez les 50-59 ans ; 23 % chez les 60-69 ans, 29,5% chez les 70-79 ans).

Il est aujourd'hui évident que les traitements diététiques de certaines maladies et les régimes restrictifs (qu'ils soient prescrits médicalement ou auto-prescrits) peuvent avoir des conséquences néfastes sur le niveau des apports minéraux et vitaminiques. Certains " régimes diététiques " sont déséquilibrés quel que soit le soin avec lequel on les suit. Lorsque des groupes d'aliments sont exclus, des déficits vitaminiques et minéraux sont à prévoir. Par exemple, les régimes sans résidus sont presque toujours carencés en vitamine C et en folates. Les régimes restrictifs limitant les apports énergétiques comportent un risque de déficience vitaminique et minéral global. Toutes les études nutritionnelles mettent en évidence une relation directe positive entre apports énergétiques et apports pour la plupart des micronutriments.

Un certain nombre de travaux analysant les régimes souvent prescrits ou auto-prescrits font remarquer que ces régimes ne permettent pas d'atteindre en moyenne l'ensemble des apports quotidiens recommandés en vitamines. Généralement, plusieurs vitamines sont déficitaires dans ces régimes : vitamines B1, B6 et B9 pour les régimes hypoglucidiques, vitamine B12 pour les régimes à tendance végétarienne, vitamine B2 lorsque les produits laitiers ont été peu consommés, nombreuses vitamines pour les régimes très hypoénergétiques qui sont en plus fortement déséquilibrés, vitamine E pour tous les régimes restreints en matière grasse.

On note que les régimes qui atteignent les meilleurs pourcentages de couverture en vitamines sont ceux qui apportent au moins 1 200 Kcal et 45 % de glucides, sans être par ailleurs trop déséquilibrés. Il apparaît clairement que la couverture des apports conseillés en vitamines et minéraux implique un niveau énergétique suffisant et une diversité des aliments consommés.

Les régimes les plus intéressants au point de vue vitaminique et minéral sont les régimes à restriction calorique modérée, jouant sur la variété. Toutefois, si l'apport énergétique est très réduit, il est possible de limiter les déficiences en choisissant des aliments à forte densité vitaminique et minérale, ou à teneur garantie en vitamines et minéraux, ou enrichis en vitamines et minéraux.

4.6.8. Les personnes souffrant d'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire représente un problème de fréquence et de gravité croissantes (Molkhou, 1999 ; Molkhou, 2000). Selon un récent rapport établi à la demande du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, on estime actuellement que 0,5 à 3 % de la population française adulte souffre d'allergie alimentaire. Chez l'enfant, la prévalence est estimée actuellement à environ 10 % pendant les 4 premières années de vie. Des disparités régionales importantes existent, en particulier en raison des allergies croisées avec les pollens de bétulacées (bouleau, aulne, charme...).

La prévalence augmente considérablement depuis 15 ans, sous l'influence de multiples facteurs : progrès du dépistage, diminution de la fréquence de l'allaitement maternel, mutations des habitudes alimentaires, modification des techniques agro-alimentaires, introduction de nouveaux aliments, diversification alimentaire trop rapide et trop variée chez le jeune nourrisson...

L'allergie alimentaire peut être très précoce, la sensibilisation peut en effet apparaître in utero dès les premiers mois de la gestation. L'allergie alimentaire est la première manifestation d'une maladie atopique caractérisée par la " marche allergique ", c'est-à-dire par l'apparition dans le temps de troubles digestifs, cutanés (50 % des dermatites atopiques, 5 % des urticaires chroniques) de troubles respiratoires (8 % des asthmes dans des populations non sélectionnées et 17 % dans des populations sélectionnées atopiques), et de chocs anaphylactiques. Les aspects cliniques se modifient avec l'âge,

avec l'apparition d'allergies dues à des pneumallergènes (par exemple d'origine végétale : pollen d'arbres, de graminées et d'herbacées) ou à des expositions professionnelles.

L'Institut national de Veille Sanitaire, en partenariat avec l'AFSSA, développe actuellement une méthode de surveillance des accidents graves liés à l'allergie alimentaire qui permettra de mieux connaître ce problème de santé publique.

Par ailleurs, une récente circulaire du ministère de l'Éducation nationale (MENRT, 1999) permet à l'enfant allergique de bénéficier d'un projet d'accueil individualisé, d'apporter son repas à la cantine ou de prendre un repas adapté à son régime, et de recevoir en milieu scolaire d'éventuels soins d'urgence tout en respectant le secret professionnel.

Réduction des risques potentiellement sévères dus à l'allergie alimentaire

Lors de la séance du 9 mars 1999, la section Alimentation et Nutrition du CSHPF a émis l'avis suivant :

" Pour analyser les conditions d'étiquetage des aliments allergisants, les éléments suivants doivent être pris en considération :

- le risque allergique " zéro " n'existe pas pour les raisons suivantes :
 - les doses d'allergènes susceptibles de déclencher des allergies peuvent être très faibles. Le seuil de détectabilité peut être plus élevé que le risque réactogène.
 - la traçabilité des aliments allergisants connaît des limites incontournables ; même si elle peut être améliorée, elle ne peut garantir une certitude absolue.
- il existe des allergies croisées.
- l'étiquetage ne constitue pas une garantie d'innocuité totale.

Il est ainsi proposé (dès lors qu'il s'agit d'un ajout volontaire de l'ingrédient dans un produit de la part de l'industriel) :

1. de supprimer la règle des 25 %* et de pratiquer un étiquetage systématique pour les produits suivants : céréales, crustacés, œufs, poisson, arachide, soja, lait, fruits secs*, graine de sésame, moutarde et céleri. Cette liste est évolutive et doit être actualisée régulièrement en fonction de l'évolution des connaissances.
(* Fruits secs : amande, arachide, noisette, noix, noix de cajou, noix de pécan, noix de Brésil, pistache, noix de macadamia)
2. de ne pas accepter un étiquetage inquiétant ou non documenté tel que le recours par l'industrie à la mention " peut contenir... " : le CSHPF estime qu'il faut développer un étiquetage informatif et loyal, se référant à la liste proposée, et déconnecter la responsabilité juridique de l'industrie de l'information loyale du consommateur.
3. de mettre en place un étiquetage simple pour ne pas aboutir à des listes trop longues ou complexes que les patients ne liraient pas.
4. d'améliorer la traçabilité des aliments afin d'éviter les risques de contaminations croisées.

Il s'agit d'étiqueter ces ingrédients dès lors qu'ils entrent dans la composition d'un produit, dans le but d'informer un patient qui se sait déjà allergique à certains allergènes. Cette liste est destinée à l'industrie pour mise en œuvre et au patient se sachant allergique qui demande une information loyale sur la composition de certains produits.

Le Conseil recommande que soient développées :

- une information du grand public, pour expliquer la nouvelle réglementation, l'impossibilité d'obtenir un risque allergique nul, la prévention de la survenue d'allergie alimentaire.

- la mise en place d'un système de surveillance épidémiologique des accidents allergiques sévères aigus.
- des recommandations pour la pratique clinique des praticiens (prévention, dépistage et prise en charge des allergies alimentaires) dans le cadre de l'ANAES. "

**La règle des 25 %*

La réglementation sur l'étiquetage des denrées alimentaires préemballées impose de faire figurer une liste des ingrédients, celle-ci devant être constituée de l'énumération de toutes les substances qui sont utilisées dans la fabrication ou la préparation d'une denrée alimentaire et encore présentes dans le produit fini. Toutefois l'obligation d'étiquetage ne s'impose pas pour les ingrédients d'un produit composé s'ils constituent moins de 25% de la composition de ce produit. La réglementation française résulte de la transposition de la directive 79/112/CEE modifiée. Le point 7 de l'article 6 de la directive prévoit en effet cette exonération d'étiquetage pour les ingrédients composés intervenant pour moins de 25% dans le produit fini.