



HAL
open science

Carences nutritionnelles : étiologies et dépistage

Bernard Beaufrere, Jacques Birgé, Claude Bulet, Bernard Campillo, Charles Couet, Denis Fouque, Jean-Louis Guéant, Régis Hankard, Philippe Jeammet, Denis Lairon, et al.

► To cite this version:

Bernard Beaufrere, Jacques Birgé, Claude Bulet, Bernard Campillo, Charles Couet, et al.. Carences nutritionnelles : étiologies et dépistage. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). 1999, 337 p., figures, graphiques, références bibliographiques disséminées. hal-01570651

HAL Id: hal-01570651

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570651v1>

Submitted on 31 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Carences nutritionnelles

Étiologies et dépistage



Expertise Collective
INSERM

Carences nutritionnelles

Étiologies et dépistage

Carences nutritionnelles

Étiologies et dépistage



Dans la même collection :

La Grippe : Stratégies de vaccination. 1994

Artériopathie des membres inférieurs : Dépistage et risque cardiovasculaire. 1994

Rachialgies en milieu professionnel : Quelles voies de prévention ? 1995

Sida, Maladies associées : Pistes pour de nouveaux médicaments. 1996

Ostéoporose : Stratégies de prévention et de traitement. 1996

Méningites bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention. 1996

Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. 1996

Hépatites virales : Dépistage, prévention, traitement. 1997

Grande prématurité : Dépistage et prévention du risque. 1997

Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. 1997

Ecstasy : Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. 1998

Insuffisance rénale chronique : Étiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention. 1998

Migraine : Connaissances descriptives, traitements et prévention. 1998

Plomb dans l'environnement : Quels risques pour la santé ? 1999

© Les Éditions INSERM, 1999
101, rue de Tolbiac
75013 Paris

ISBN 2-85598-749-0
ISSN 1264-1782



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC - 20, rue des Grands-Augustins - 75006 Paris).

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'INSERM, dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN) sur les problèmes des carences nutritionnelles dans la population française.

Il s'appuie sur les données scientifiques en date du dernier semestre 1998. Environ 1 500 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'Expertise Collective « Âges de la Vie, Infections, Environnement » (INSERM SC14) a assuré la coordination scientifique de cette expertise collective, en collaboration avec le Département du Partenariat Économique et Social pour l'instruction du dossier et avec les services de documentation pour la recherche bibliographique (Département de l'Information Scientifique et de la Communication).

Groupe d'experts et auteurs

Bernard BEAUFRERE, directeur du laboratoire de nutrition humaine, Unité associée INRA/Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand

Jacques BIRGÉ, médecine générale, Boulay

Claude BURLET, neurobiologie et physiologie de la prise alimentaire, INSERM U 308, Nancy

Bernard CAMPILLO, chef du service d'hépatogastro-entérologie, rééducation digestive- nutrition, Hôpital Albert Chenevier, Créteil

Charles COUET, laboratoire de nutrition et clinique médicale A, Hôpital Bretonneau, Tours

Denis FOUQUE, service de néphrologie et de nutrition rénale, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon

Jean-Louis GUÉANT, directeur du laboratoire de pathologie cellulaire et moléculaire en nutrition, CNRS EP 616, Faculté de Médecine, Vandœuvre-les-Nancy

Régis HANKARD, pédiatrie, Centre d'investigation clinique 9202, Hôpital Robert-Debré, Paris

Philippe JEAMMET, chef du service de psychiatrie, centre mutualiste Montsouris, Paris

Denis LAIRON, nutrition humaine et lipides, directeur de l'unité INSERM U 476, Marseille

Xavier LEVERVE, accueil d'urgences et de réanimation médicale, Hôpital Michalton, directeur du laboratoire de bioénergétique fondamentale et appliquée, Université Joseph-Fourier, Grenoble

Luc MÉJEAN, épidémiologie du comportement alimentaire, INSERM U 308, Nancy

Robert MOULIAS, chef du service de gériatrie, Hôpital Charles-Foix, Ivry-sur-Seine

Ont présenté une communication

Serge HERCBERG, directeur de l'Institut scientifique et technique de l'Alimentation, Conservatoire national des Arts et Métiers, Paris

Claude RICOUR, chef du service de nutrition, gastro-entérologie, pédiatrie, Hôpital Necker, Paris

Coordination scientifique et éditoriale

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, INSERM SC 14

Jeanne ÉTIEMBLE, directeur du centre d'expertise collective, INSERM SC 14

Marie-José PRIGENT, chargé d'expertise, INSERM SC 14

Assistance bibliographique et technique

Chantal GRELLIER et Florence LESECQ

Iconographie

Service commun n° 6 de l'INSERM

Sommaire

Avant-propos	XI
PARTIE I - Données biologiques et physiologiques	1
Introduction	3
1. Besoins, carences et suppléments en protéines	7
2. Besoins, carences et suppléments en lipides et glucides	15
3. Besoins, carences et suppléments en vitamines et minéraux .	33
4. Déterminants de la prise alimentaire	73
5. Fonction immunitaire et dénutrition	87
PARTIE II - Données cliniques	99
Introduction	101
6. Marqueurs de la dénutrition	105
7. Épidémiologie de la dénutrition	149
8. Dénutrition de l'enfant	163
9. Dénutrition de l'adolescent	177
10. Dénutrition de la personne âgée	205
11. Dénutrition et alcoolisme	221
12. Dénutrition chez l'insuffisant rénal	239
13. Dénutrition au cours des pathologies infectieuses et tumorales	249
14. Point de vue du généraliste	267
Synthèse et recommandations	275
Communications	297
Statut minéral et vitaminique de la population française	299
Stratégie de prise en charge nutritionnelle à l'échelle de l'hôpital	307
Annexes	315

Avant-propos

Les carences nutritionnelles représentent un phénomène de santé publique sous-estimé, toutes les études l'affirment. Elles peuvent concerner tout sujet hospitalisé, quels que soient son âge et la raison de son hospitalisation. Le rapport du Pr Guy-Grand remis au ministère de la Santé en janvier 1997 attirait l'attention sur la fréquence élevée de la dénutrition en milieu hospitalier et l'absence d'une politique de l'alimentation à l'échelon national. Il recommandait une meilleure qualification de l'ensemble des personnels hospitaliers et la création dans chaque établissement de Comités de liaison alimentation nutrition (CLAN) chargés de coordonner les actions en matière alimentaire. Mais la dénutrition se rencontre également en pratique de ville, où elle pourrait concerner jusqu'à 10 % des patients visités selon des études récentes américaines et anglaises. La dénutrition concerne tous les âges de la vie et toutes les couches sociales lorsqu'elle accompagne une pathologie chronique. Elle se révèle la plupart du temps multifactorielle, même si une situation socio-économique défavorable peut l'aggraver. Les personnes âgées qui cumulent plusieurs facteurs de risque constituent un groupe particulièrement touché.

À la fois conséquence et cause de pathologie, la dénutrition, une fois diagnostiquée, doit s'accompagner d'une prise en charge adaptée à chaque cas. L'alimentation présente des aspects médicaux puisqu'elle est un moyen curatif essentiel ou complémentaire d'un grand nombre de pathologies. S'il est primordial d'agir précocement dans l'accompagnement nutritionnel, il est surtout essentiel de prévenir les carences nutritionnelles par une meilleure identification des groupes à risque. Cette prise en considération des facteurs de risque de dénutrition par tous les acteurs de santé devrait entraîner à terme une réduction des dépenses sanitaires et apporter une amélioration de la qualité de vie à un grand nombre de patients.

La Mutuelle générale de l'éducation nationale a souhaité interroger l'INSERM sur l'enjeu en santé publique des carences nutritionnelles en France, avec l'objectif de pouvoir mieux adapter la prise en charge de ses adhérents à leurs besoins réels en s'appuyant sur une argumentation médicale et scientifique. Pour répondre à ces interrogations, l'INSERM a constitué un groupe pluridisciplinaire d'experts dans les domaines de la biologie, de la neurobiologie, de la physiologie, de l'épidémiologie et de différentes spécialités cliniques comme la pédiatrie, la gériatrie, la réanimation, la néphrologie, la psychiatrie et la médecine générale.

Le groupe d'experts à structuré sa réflexion à partir de la grille de questions suivante :

- Quels sont les besoins en macro- et micronutriments ? Dans quelles situations observe-t-on des carences ? Quelles sont les bonnes indications d'une supplémentation ?
- Quels sont les déterminants de la prise alimentaire ?
- Quelles sont les interactions entre système immunitaire et carences nutritionnelles ?
- Quelles sont les données épidémiologiques sur les carences nutritionnelles ? Quelle est la situation chez les enfants, les adolescents, les femmes, les personnes âgées ?
- Quels sont les marqueurs de la dénutrition protéino-énergétique ? Quels sont ceux utilisables par le médecin généraliste ?
- Quelles sont les pathologies entraînant une dénutrition ? Quels sont les mécanismes impliqués ?

L'interrogation des bases de données (Medline, Embase, Pascal) a conduit à sélectionner environ 1 500 articles concernant les carences nutritionnelles. Ont été exclues du champ de cette expertise les situations relevant d'une nutrition entérale ou parentérale pratiquée en milieu hospitalier ou en médecine ambulatoire. De même, l'évaluation des produits commercialisés (médicaments ou aliments diététiques) n'a pas été traitée. Un rapport établi sous la responsabilité du Pr Lerebours à la demande du ministre de la Santé et de l'Assurance maladie en 1995 a fait le point sur les modalités d'organisation des supports nutritionnels (nutrition *per os*, entérale ou parentérale) à domicile en France et proposé des améliorations concernant les indications, la prise en charge et le suivi de la nutrition clinique.

Au cours de sept séances de travail organisées entre les mois d'avril et novembre 1998, les experts rassemblés par l'INSERM ont présenté, selon leur champ de compétence, une analyse critique et une synthèse des travaux publiés sur les différents aspects de la dénutrition. Les deux dernières séances ont été consacrées à l'élaboration des principales conclusions et des recommandations.

I

Données biologiques
et physiologiques

Introduction

Les aliments apportent trois nutriments, quantitativement les plus importants, qui sont les protéines, les glucides et les lipides. Ces nutriments sont essentiels pour deux raisons : ils répondent à un besoin énergétique pour le fonctionnement métabolique de base ou stimulé lors d'activités particulières ; ils répondent également à des besoins spécifiques exprimés aux niveaux tissulaire, cellulaire et moléculaire. Les aliments apportent également les vitamines (pseudo-hormones, coenzymes, antioxydants...) et les minéraux indispensables au métabolisme.

Les apports alimentaires doivent donc équilibrer les besoins énergétiques et maintenir constant le niveau des réserves. La faim et la satiété sont les états de motivation qui modulent la prise alimentaire. En plus des variables physiologiques, on peut donc également parler de variables comportementales (appétits spécifiques, préférences alimentaires) qui interviennent dans le contrôle de la prise alimentaire. Le comportement alimentaire répond ainsi à des processus complexes faisant intervenir de nombreux mécanismes neurobiologiques. Confronté à un déficit alimentaire, l'organisme s'adapterait en mettant en veilleuse des fonctions énergétiques coûteuses comme celles concernant le système de défense immunitaire pour préserver le métabolisme du système nerveux central. Nous savons, par ailleurs, que toute carence nutritionnelle entraîne un déficit immunitaire et que toute réaction immunitaire forte ou prolongée s'accompagne d'hypercatabolisme et de dénutrition.

Si une carence se définit comme un apport inférieur au besoin, il faut savoir que le besoin peut varier selon l'âge, l'activité et le contexte environnemental. C'est à partir de ce besoin que l'on définit l'apport conseillé (ANC) pour une population donnée.

En France, les carences en vitamines ne sont pas, la plupart du temps, des carences d'apport mais sont surtout dues à des malabsorptions. Il est donc important de définir des groupes à risque de carences vitaminiques dans la population.

Selon l'enquête SU.VI.MAX, plus de 10 % des adultes citoyens français présenteraient une carence en vitamine D. Une étude américaine rapporte que plus de 50 % des patients hospitalisés (âge moyen 62 ans) ont une carence. Une supplémentation chez les femmes enceintes peut se justifier après un bilan biologique. Depuis 1963, une circulaire de la Direction générale de la Santé (DGS) recommande pour les enfants d'âge préscolaire une supplémentation en vitamine D.

Des travaux ont montré que les femmes âgées vivant en institution présentent des carences en vitamine D et en calcium et qu'une supplémentation pouvait

réduire le risque de fracture. Cette supplémentation pourrait être également bénéfique, selon certaines études, pour les hommes et les femmes vivant à domicile.

En règle générale, l'alimentation couvre les besoins en vitamine du groupe B et en vitamine C et E. La supplémentation en acide folique n'est conseillée à l'heure actuelle que chez les femmes enceintes ayant eu un enfant présentant une anomalie de fermeture du tube neural et chez les femmes traitées par anticonvulsivant ou souffrant de malabsorption. Cependant, l'académie américaine de pédiatrie vient récemment de décider de recommander chez toutes les femmes enceintes une dose quotidienne de 400 µg d'acide folique.

Les femmes en âge de procréer sont particulièrement touchées par le déficit en fer. Près de 23 % d'entre elles, d'après l'étude EPIFER en France, ont une carence et 4,4 % présentent une anémie ferriprive. Les menstruations apparaissent comme le facteur majeur en particulier pour les femmes qui utilisent un stérilet comme moyen contraceptif. Chez les femmes ménopausées, seules 5 % présentent une déplétion des réserves et moins de 1 % une anémie ferriprive. Concernant les femmes enceintes, les dernières recommandations sont de supplémenter en fer à partir du deuxième trimestre de gestation les femmes à risque : adolescentes, grossesses rapprochées, femmes issues de milieux défavorisés. Une alimentation riche en fer doit couvrir, dans la majorité des cas, les besoins de la femme enceinte et du fœtus.

Chez l'enfant, pendant les deux premières années de la vie, les besoins en fer sont importants. Il faut donc un apport régulier par l'alimentation. Ainsi, l'enfant nourri au lait artificiel doit bénéficier de laits supplémentés en fer. La législation française prévoit une supplémentation en fer aboutissant à des concentrations variant de 5 à 14 mg/l de lait reconstitué. Une étude réalisée dans les centres de bilan de santé de Paris et de sa région révèle que cette carence qui concernait 22 % des enfants de 10 mois en 1981 ne concerne plus que 3,5 % des enfants en 1993. Mais une enquête dans ces mêmes centres a montré que le pic de carence martiale s'est déplacé de la première année vers la deuxième année. Les enfants atteints d'anémie ferriprive à l'âge de 2 ans sont 13,3 %. Ceci s'expliquerait par une baisse sensible, à cet âge, de la consommation de lait.

Le calcium est indispensable à la croissance osseuse. En France, il est recommandé que la femme enceinte ait des apports calciques alimentaires de l'ordre de 1 000 à 1 200 mg/j pour subvenir aux besoins du fœtus. Durant l'allaitement, on observe une diminution temporaire de la densité osseuse. Une supplémentation calcique peut-elle minimiser la perte osseuse ? Des études réalisées aux États-Unis sembleraient indiquer qu'une supplémentation calcique de 1 g/j chez les femmes ayant un apport faible ou modéré n'a aucun effet sur la concentration de calcium dans le lait et ne modifie pas les variations de densité osseuse durant l'allaitement et le sevrage.

Les enfants prématurés ou de faible poids à la naissance nécessitent une attention particulière. Des laits enrichis en acides gras polyinsaturés à chaîne longue des familles n-6 et n-3 sont proposés en France. Les études expérimentales ont montré que ces acides gras jouent un rôle dans le développement de l'enfant.

La supplémentation vitaminique à titre préventif chez l'adulte fait l'objet de plusieurs études en Europe et aux Etats-Unis. En France, l'objectif de l'étude SU.VI.MAX est de montrer si une supplémentation en vitamines et en minéraux antioxydants à doses nutritionnelles est susceptible de réduire la mortalité et l'incidence de grandes pathologies comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, les infections... De même, les mesures diététiques incluant des apports en calcium, potassium et magnésium ont été proposées ces dernières années pour prévenir l'hypertension artérielle. On sait que la prise de vitamine B9 (acide folique) permet de diminuer le taux d'homocystéine dans le sang mais il reste à démontrer que cette supplémentation diminue la fréquence des maladies cardiovasculaires. L'enjeu est d'importance compte tenu de la fréquence de telles maladies et justifie l'intérêt apporté à ce sujet. Cependant, aujourd'hui, à la lumière des premiers résultats recueillis, le niveau de preuve de l'efficacité de ces suppléments demeure faible et n'autorise pas à proposer une supplémentation systématique. Certaines études montrent que non seulement la supplémentation n'apporte aucun bénéfice mais qu'elle pourrait même avoir des effets négatifs. Concernant les vitamines, il n'y a donc pas aujourd'hui d'attitude consensuelle.

L'attitude américaine considère les vitamines comme des suppléments nutritionnels sans limites de sécurité de doses. L'attitude européenne tend à définir une limite de sécurité d'emploi des vitamines et à établir une dose journalière acceptable. D'une façon générale, on ne peut pas faire une extrapolation sur l'intérêt d'une supplémentation chez l'homme sain à partir du rôle biochimique d'une molécule et d'un besoin dans les situations pathologiques. De plus, les conséquences à long terme d'une supplémentation ne sont pas connues. On a tendance, en France, à estimer que l'on manque de recul pour juger de ces effets à long terme.

Par la loi du 1^{er} juillet 1998, les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales devront, avant leur mise sur le marché, faire l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de Sécurité sanitaire, et seront soumis à prescription médicale obligatoire.

Il est interdit en France d'apposer sur un aliment la mention « enrichi », excepté pour le sel additionné d'iode. Cependant, il est autorisé d'ajouter des vitamines ou minéraux à un aliment transformé s'il a perdu une partie de ceux-ci au cours du traitement technologique : il porte de ce fait la mention « enrichi en ». La Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF) du ministère de l'Économie et des Finances est chargée d'en assurer le contrôle. Dans certains pays européens, la réglementation est parfois différente et autorise les produits enrichis.

1

Besoins, carences et suppléments en protéines

Une carence se définit chez un individu comme un apport inférieur au besoin. Le risque de carence dans une population donnée dépend donc des apports habituels nutritionnels de cette population et de son besoin qui peut varier selon l'âge et l'activité. La définition du besoin en protéines n'est pas facile. Classiquement, le besoin en protéines est égal, chez un individu adulte, à la quantité de protéines alimentaires permettant le maintien de la masse protéique (c'est-à-dire une balance azotée neutre). À ce besoin de maintenance s'ajoute chez l'enfant un besoin de croissance. Ces critères strictement morphologiques (maintien ou accroissement d'une masse protéique) sont volontiers considérés comme insuffisants et devraient être complétés de critères fonctionnels tels que l'optimisation de la force physique ou la capacité à répondre à une infection... De tels critères restent cependant impossibles à quantifier avec précision. Le besoin en protéines ainsi défini varie bien sûr d'un individu à l'autre et, pour une population homogène d'âge et de sexe donnés, on définit alors un besoin moyen. À partir du besoin moyen est défini un apport conseillé, apport qui doit couvrir les besoins de la quasi-totalité de la population considérée : il est défini comme l'apport couvrant le besoin moyen plus deux écarts types et, par définition, recouvre donc les besoins de 97,5 % de la population. Plusieurs termes sont globalement synonymes : apport nutritionnel conseillé (ANC, il s'agit de la terminologie française) (Dupin et coll., 1992), apport recommandé (RDAs américaines, 1989) ou encore apport de sécurité (terme de la FAO/WHO/UNU, 1986). Le point important est de maîtriser l'interprétation du concept d'apport recommandé (ou « conseillé » ou « de sécurité »). Ainsi, si l'apport en protéines d'un individu (ou d'une population) est supérieur ou égal à l'apport recommandé, le risque de carence en protéines est très faible, voire nul. En revanche, la constatation d'un apport inférieur à l'apport recommandé n'implique pas forcément une carence, mais seulement une probabilité de carence, probabilité d'autant plus forte qu'on s'éloigne de l'apport recommandé.

Relations entre apports en protéines et apports en acides aminés

Les protéines sont des séquences d'acides aminés qui existent au nombre de 20, parmi lesquels 9 sont dits indispensables (méthionine, lysine, trypto-

phane, thréonine, phénylalanine, leucine, isoleucine, valine et histidine) et 11 non indispensables. Le caractère indispensable d'un acide aminé se définit biochimiquement comme l'impossibilité pour l'organisme de synthétiser le radical carboné de l'acide aminé (auquel s'ajoute pour la lysine et la thréonine l'impossibilité supplémentaire de transaminer cette chaîne carbonée). La seule source en acides aminés indispensables est alors le recyclage des protéines endogènes (la protéolyse), qui ne suffit pas à assurer le besoin. Les mesures des besoins moyens (et donc des apports conseillés) en acides aminés indispensables sont délicates et reposent soit sur des méthodes de balance azotée, soit sur des méthodes isotopiques (Young, 1987 ; Young et El-Khoury, 1995). Le besoin en acides aminés est couvert par les protéines alimentaires, l'apport en acides aminés libres étant négligeable. Toutes les protéines contiennent tous les acides aminés. Toutefois, les protéines de céréales sont classiquement pauvres en lysine alors que les protéines de légumineuses sont pauvres en acides aminés soufrés. Par contraste, les protéines animales sont généralement plus riches en acides aminés indispensables et présentent de plus une digestibilité meilleure que celle des protéines végétales (Mahe et coll., 1997). Au total, il est donc possible, sur le plan théorique, de distinguer les besoins en protéines du besoin en acides aminés indispensables, le premier pouvant être couvert alors que le second ne l'est pas dans le cas d'une alimentation ne comportant que des protéines d'un type très particulier carencées en un acide aminé indispensable. En pratique, si l'apport protéique est satisfaisant et compte tenu de la diversité habituelle des sources protéiques animales et végétales, l'apport en acides aminés indispensables est également satisfaisant. Seules des circonstances très particulières peuvent résulter en des carences (régimes végétaliens stricts). Pour cette raison, c'est essentiellement les protéines – et non pas les acides aminés – qui seront évoquées ici. Il faut toutefois mentionner que la situation est différente chez le sujet malade, qui peut démontrer un besoin particulièrement élevé en un acide aminé donné, par exemple pour des fonctions immunitaires, ce besoin n'étant alors pas forcément couvert par l'apport protéique même élevé. De tels besoins ont notamment été évoqués pour des acides aminés tels que la glutamine, l'arginine ou les acides aminés soufrés, qui deviennent alors « conditionnellement » indispensables (Young et El-Khoury, 1995).

Besoins et carences dans la population française

L'objectif est d'estimer le risque de carence en protéines dans la population française. Trois situations principales sont ici envisagées, l'enfant (nouveau-né prématuré exclus), l'adulte sédentaire ou sportif et le sujet âgé.

Nourrisson et enfant

Le cas du nourrisson en croissance rapide sera d'abord envisagé. L'enfant se caractérise par un besoin protéique élevé lié à la maintenance et à la croissance. Les apports recommandés en protéines sont classiquement déterminés

en additionnant les besoins liés à ces deux composantes : c'est la méthode dite factorielle (Comité de nutrition de la société française de pédiatrie, 1997 ; Dewey et coll., 1996). Les chiffres obtenus par les différents comités d'experts sont sujets à des variations relativement importantes liées entre autres à l'interprétation des données de balances azotées, aux différents facteurs de conversion utilisés par exemple pour tenir compte de l'efficacité des protéines alimentaires, aux coefficients de variation permettant de passer du besoin moyen à l'apport conseillé (Dewey et coll., 1996). Classiquement, le besoin moyen est d'environ 1,5 g/kg/j à 3 mois et de 1 g/kg/j à 1 an, soit un apport conseillé de 1,8-2,2 g/kg/j à 3 mois, et 1,2-1,6 g/kg/j à 1 an (FAO/WHO/UNU, 1986 ; Dupin et coll., 1992 ; RDAs américaines, 1989). Exprimés en valeur absolue, ceci correspond à un besoin moyen de 9-10 g/j et à un apport conseillé de 13-15 g/j, stable sur la première année de vie. Il est très probable que ces valeurs ont été surestimées et les récentes réévaluations, qui n'ont toutefois pas de caractère officiel, sont inférieures de 20 % à 30 % (Comité de nutrition de la société française de pédiatrie, 1998 ; Dewey et coll., 1996). L'un des arguments majeurs en faveur d'une telle réévaluation est en effet l'apport spontané en protéines des enfants nourris exclusivement au sein : cet apport est beaucoup plus modeste, de l'ordre de 7-8 g/j sur les premiers mois de vie. Sauf à imaginer que le lait maternel soit un aliment inadapté au nourrisson, cet apport spontané devrait correspondre au besoin moyen. Il est intéressant de constater que les laits « artificiels » (préparations pour nourrissons) contiennent des quantités de protéines beaucoup plus élevées que le lait maternel (> 1,8 g protéines/100 kcal) selon la directive européenne 96/4/EC (*Journal officiel des communautés européennes*, 1996). Les apports habituels en protéines sont pour cette raison très élevés chez les nourrissons nourris artificiellement (de l'ordre de 15 g/j voire plus).

En résumé, il n'existe aucun risque de carences en protéines chez les nourrissons, sauf contexte socioéconomique catastrophique, puisque soit l'enfant est au sein, ce qui constitue l'alimentation « idéale », soit il reçoit un lait artificiel dont les apports sont au minimum égaux (et probablement très supérieurs) à l'apport conseillé. On peut en fait même se poser la question de l'effet délétère d'un excès de protéines : des données épidémiologiques à confirmer suggéreraient une association positive entre l'apport protéique pendant la petite enfance et la survenue d'obésité à l'âge adulte (Rolland-Cachera et coll., 1995). L'association entre régime hyperprotéique et dégradation de la fonction rénale n'a, quant à elle, pas été confirmée chez l'homme sain.

Bien sûr, dans cette situation d'abondance protéique, et bien que le besoin en acides aminés essentiels soit particulièrement élevé chez le nourrisson (> 40 % du besoin protéique total), toute considération sur une éventuelle carence en acides aminés est futile. On peut simplement signaler le cas très particulier des régimes végétariens. Il n'existe pas de problème lorsque succède à l'allaitement maternel un régime végétarien comportant du lait ou des œufs, et associant habilement légumineuses et céréales. En revanche, lorsque

la diversification repose uniquement sur des apports végétaux stricts (régime végétalien sans aucun produit d'origine animale), il devient très difficile d'assurer un apport satisfaisant en acides aminés indispensables, et des retards de croissance, pas seulement liés à la carence en acides aminés, surviennent à partir de l'âge de 6 mois (Dagnelie et Van Staveren, 1994). Chez l'enfant plus grand et l'adolescent, le besoin de maintenance devient très prépondérant par rapport au besoin de croissance (FAO/WHO/UNU, 1986 ; Dupin et coll., 1992 ; RDAs américaines, 1989). Globalement, à 10 ans, l'apport conseillé est autour de 1 g/kg/j, soit 45 g/j pour un apport habituel spontané deux fois plus élevé : là encore, il n'existe aucun risque de carence, que ce soit en protéines ou en acides aminés.

Adulte

Les études concernant le besoin moyen en protéines du sujet adulte sain sont plus nombreuses et assez homogènes : un apport moyen de 0,6 g/kg suffit à maintenir une balance azotée équilibrée. Ceci correspond à un apport conseillé de 0,8 g/kg/j (FAO/WHO/UNU, 1986 ; RDAs américaines, 1989) ou 1 g/kg/j (Dupin et coll., 1992), ce qui peut apparaître très modeste au vu des consommations habituelles qui sont fréquemment deux fois plus élevées. Rappelons qu'un apport protéique de 17 % des calories totales, qui est banal, représente 1,5 g/kg/j. Là encore, les carences en protéines sont inexistantes chez l'adulte sain. Quant aux acides aminés essentiels, leurs besoins sont faibles chez l'adulte. Ils ne représentent classiquement que 10 % à 12 % de l'apport protéique, ce chiffre étant certainement sous-estimé au vu des études isotopiques plus récentes (Young, 1987 ; Young El-Khoury, 1995). Ceci étant, même si cette proportion augmente jusqu'à 30 % de l'apport protéique, tout risque de carence est exclus compte tenu de l'excès d'apport global dans nos pays.

En ce qui concerne l'adulte sportif, le besoin en protéines a fait l'objet de revues générales et de comités d'experts récents (Avis CEDAP, 1994, 1997 ; Peres, 1997) : la pratique régulière (3 fois 1/2 heure à 1 heure par semaine) d'une activité d'intensité modérée ne modifie pas significativement les besoins indiqués ci-dessus pour l'homme adulte. Pour les sportifs d'endurance de bon à haut niveau, les besoins sont de l'ordre de 1,5 g/kg/j. Les apports habituels les couvrent très largement, l'apport énergétique (et donc protéique) étant franchement important chez ces sujets à activité élevée. Le risque de carences en protéines est donc *de facto* inexistant, d'autant que cette population est souvent très bien informée du point de vue nutritionnel. En ce qui concerne les sportifs de force (exercices en résistance de type haltérophilie), le besoin moyen nécessaire au maintien de la masse musculaire n'est sans doute pas très élevé (de l'ordre de 1 g/kg/j). En revanche, des besoins de 2 à 3 g/kg/j en période de gain de masse musculaire semblent justifiés, pour

certain auteurs. Ce niveau d'apport ne se justifie que sur une durée limitée et, là encore, compte tenu de la motivation et des effets de mode dans les milieux de type *bodybuilding* ou haltérophilie, l'excès de protéines paraît plus à craindre que la carence. Enfin, ni les formes particulières d'apport azoté (hydrolysats) (Avis CEDAP, 1996), ni les suppléments en acides aminés ne se justifient à l'heure actuelle (Avis CEDAP, 1997), malgré quelques données ponctuelles intéressantes concernant notamment les acides aminés branchés.

Sujet âgé

Le vieillissement est caractérisé par une diminution progressive de la masse maigre, liée essentiellement à une fonte musculaire (sarcopénie) au profit d'une augmentation de la masse grasse. La masse protéique musculaire est sous la dépendance de facteurs génétiques et hormonaux et dépend aussi de l'activité physique et de l'apport nutritionnel, notamment protéique (Beaufrère et Boirie, 1998). Au vu de sa diminution avec l'âge, il est légitime de s'interroger sur l'adéquation entre les besoins protéiques et les apports chez les sujets âgés. Les besoins protéiques au cours du vieillissement sont mal connus. Il est par exemple frappant de constater que la dernière édition des RDAs Américaines (1989), indique un apport protéique recommandé de 0,8 g/kg/j au-delà de 50 ans, évaluation basée sur des extrapolations des valeurs de l'adulte plus que sur des données effectivement obtenues chez le sujet âgé. Récemment, le groupe d'Evans (Campbell et Evans, 1996 ; Campbell et coll., 1997), sur la base des données disponibles et de leur propre expérience, suggère que le besoin moyen serait de 0,9 g/kg/j, entraînant la recommandation d'un apport d'environ 1,1 g/kg/j, soit 30 % au-dessus des valeurs habituellement données. Ces chiffres ont été l'objet de controverses, portant essentiellement sur les problèmes techniques de balance azotée, et, pour d'autres auteurs (Millward et coll., 1996), il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'argument suffisamment solide pour réviser à la hausse les apports conseillés.

Quoi qu'il en soit, on peut néanmoins faire deux constatations :

- l'apport spontané en protéines tend à diminuer au cours du vieillissement, d'une part à cause de la diminution de l'apport énergétique global (Black et coll., 1996 ; Dupont et coll., 1996), d'autre part à cause d'une restriction de la consommation de certaines protéines animales (viande, du fait des problèmes de mastication, lait, du fait des problèmes réels ou supposés d'intolérance au lactose...) ;
- la prévalence de la dénutrition protéino-énergétique est élevée chez le sujet âgé, étant entendu que d'autres facteurs que la carence d'apport jouent un rôle important (infections, pathologies chroniques...).

Pour ces deux raisons, et compte tenu de l'incertitude sur les besoins réels du sujet âgé, besoins qui sont au minimum égaux à ceux de l'adulte et peut-être supérieurs, on peut penser qu'un risque de carence en protéines est possible chez le sujet âgé en France.

En ce qui concerne d'éventuels besoins en acides aminés spécifiques au sujet âgé, il n'existe que très peu de données, suggérant un besoin spécifique en acides aminés soufrés et en lysine, qui méritent confirmation (Tuttle et coll., 1965). Une certaine vigilance vis-à-vis de l'apport protéique s'impose donc de façon générale chez le sujet âgé. En revanche, une supplémentation sous forme de compléments alimentaires n'a aucune justification chez le sujet sain et a démontré son incapacité à améliorer la masse ou la performance musculaire. Même en cas d'exercice physique relativement intense et prolongé chez le vieillard, un apport protéique supplémentaire n'améliore pas l'effet bénéfique, indiscutable, de l'exercice (Fiatarone et coll., 1994).

Chez le sujet âgé dénutri ou fragile (*frail elderly*), la supplémentation en protéines paraît en revanche intéressante. Plusieurs études réalisées sur des sujets institutionnalisés ou à domicile sont concordantes quant à l'effet favorable de compléments protéino-énergétiques sur la prise de poids et sur d'autres paramètres nutritionnels (Carver et Dobson, 1995 ; Cederholmm et Hellström, 1995 ; Gray-Donald et coll., 1995 ; Johnson et coll., 1993 ; Volker et coll., 1996). Dans certains cas, des effets positifs sont également mis en évidence sur des paramètres fonctionnels tels que des scores d'activité (Volker et coll., 1996), des mesures de force musculaire (Efthimiou et coll., 1988) ou encore le nombre de chutes (Gray-Donald et coll., 1995). Parfois, les compléments oraux ont même amélioré le pronostic de l'affection justifiant l'hospitalisation, en l'occurrence des fractures du col fémoral (Delmi et coll., 1990). Bien sûr, dans tous ces cas, l'efficacité des supplémentations est variable d'un sujet à l'autre et dépend de la compliance du sujet. Il est également à noter que l'augmentation des apports porte à la fois sur les protéines et l'énergie et que des résultats proches peuvent être obtenus en modifiant la densité énergétique et protéique de l'alimentation normale, au moins dans certains cas (Olin et coll., 1996). Cependant, de façon générale, ces données plaident en faveur de l'utilisation de compléments protéino-énergétiques chez le sujet âgé dénutri ou fragile.

En conclusion, l'alimentation habituelle couvre largement les besoins en protéines chez le nourrisson et l'enfant, sauf contexte socioéconomique catastrophique ou régime végétalien strict. Chez l'adulte en bonne santé, même sportif, il n'existe pas non plus de risque de carences. En ce qui concerne les sportifs de force, des besoins doublés en période de gain de masse musculaire pourraient se justifier, mais seulement sur une durée limitée. En revanche, la diminution chez le sujet âgé de l'apport spontané en protéines et la prévalence élevée de la dénutrition protéino-énergétique, liées entre autres à l'existence sous-jacente d'infections et de diverses pathologies chroniques, exposent le sujet âgé, en particulier fragilisé, à un risque de carence en protéines qui justifie dans certains cas le recours à des compléments protéino-énergétiques.

BIBLIOGRAPHIE

Avis de la CEDAP, en date du 22/05/96, relatif à l'intérêt et la place des hydrolysats de protéines dans l'alimentation du sportif

Avis de la CEDAP, en date du 11/09/94, relatif aux recommandations sur l'apport en protéines dans l'alimentation du sportif

Avis de la CEDAP, en date du 18/06/97, relatif à l'utilisation des suppléments en acides aminés dans l'alimentation du sportif

BEAUFRERE B, BOIRIE Y. Aging and protein metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 1998, 1 : 85-89

BEAUFRERE B, PETIT J. Besoins quantitatifs en azote chez le patient agressé. *Nutr Clin Métabol* 1998, 12 : 127-135

BLACK AE, COWARD WA, COLE TJ, PRENTICE AM. Human energy expenditure in affluent societies : an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50 : 72-92

CAMPBELL WW, CRIM MC, DALLAL GE, YOUNG VR, EVANS WJ. Increased protein requirements in the elderly : new data and retrospective reassessments. *Am J Clin Nutr* 1997, 60 : 501-509

CAMPBELL WW, EVANS WJ. Protein requirements of elderly people. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50 : S180-S185

CARVER AD, DOBSON AM. Effects of dietary supplementation of elderly demented hospital residents. *J Human Nutr Diet* 1995, 8 : 389-394

CEDERHOLM TE, HELLSTROM KH. Reversibility of protein-energy malnutrition in a group of chronically-ill elderly outpatients. *Clin Nutr* 1995, 14 : 81-87

Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Protein requirements of healthy infants and children. *Arch Pediatr* 1997, 4 : 373-382

DAGNELIE PC, VAN STAVEREN WA. Macrobiotic nutrition and child health : results of a population-based, mixed-longitudinal cohort study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 1994, 59 : S1187-S1196

DELMI M, RAPIN CH, BENGGOA JM, DELMAS PD, VASEY H, BONJOUR JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990, 335 : 1013-1016

DEWEY KG, BEATON G, FJELD C, LONNERDAL B, REEDS P. Protein requirements of infants and children. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50 : S119-S150

Directive de la Commission du 16 février 1996 sur les préparations pour nourrissons et les laits de suite (96/4/EC). *Journal Officiel des Communautés Européennes* NO L 49/14

DUPIN H, ABRAHAM J, GIACHETTI I. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. CNRS - CNERNA 1992

DUPONT JL, DURNIN JVGA, FERRO-LUZZI A, ROBERTS SB, SCHURCH B, SHETTY PS. Report of the working group on energy requirements of older individuals. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50 : S192

- EFTHIMIOU J, FLEMING J, GOMES C, SPIRO SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988, **137** : 1075-1082
- FAO/WHO/UNU. Genève. Besoins énergétiques et besoins en protéines. 1986
- FIATARONE MA, O'NEILL EF, RYAN DN, CLEMENTS KM, SOLARES GR, NELSON ME. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994, **330** : 1769-1775
- GRAY-DONALD K, PAYETTE H, BOUTIER V. Randomized clinical trial of nutritional supplementation shows little effect on functional status among free-living frail elderly. *J Nutr* 1995, **125** : 2965-2971
- JOHNSON LE, DOOLEY PA, GLEICK JB. Oral nutritional supplement use in elderly nursing home patients. *American Geriatrics Society* 1993, **41** : 947-952
- MAHE S, PELLETIER X, TOME D. Dossier IFN « Les protéines ». *Institut Français pour la Nutrition* 1997, **9** : 63-82
- MILLWARD DJ, ROBERTS SS. Protein requirements of older individuals. *Nutr Res Rev* 1996, **9** : 67-87
- OLIN AO, OSTERBERG P, HADELL K, ARMYR I, JERSTROM S, LJUNGQVIST O. Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1996, **20** : 93-97
- PERES G. Dossier IFN « les Protéines ». *Institut Français pour la Nutrition* 1997, **9** : 117-134
- Recommended Dietary Allowances. National Academy Press, Washington DC, 10th edition, 1989
- ROLLAND-CACHERA MF, DEHEEGER M, AKROUT M, BELLISLE F. Influence of macronutrients on adiposity development : a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995, **19** : 573-578
- TUTTLE SG, BASSETT SH, GRIFFITH WH, MULCARE DB, SWENDSEID BA. Further observations on the amino acid requirements of older men. *Am J Clin Nutr* 1965, **16** : 229
- VOLKERT D, HUBSCH S, OSTER P, SCHLIERF G. Nutritional support and functional status in undernourished geriatric patients during hospitalization and 6-month follow-up. *Aging Clin Exp Res* 1996, **8** : 386-395
- YOUNG VR. Kinetics of human amino acid metabolism : nutritional implications and some lessons. *Am J Clin Nutr* 1987, **46** : 709-725
- YOUNG VR, EL-KHOURY AE. The notion of the nutritional essentiality of amino acids, revisited, with a note on the indispensable amino acid requirements in adults. *In* : Amino acid metabolism and therapy in health and nutritional disease. Luc Cynober Ed. CRC Press New York, 1995, 191-232

2

Besoins, carences et suppléments en lipides et glucides

L'essentiel des besoins énergétiques est comblé par les lipides et les glucides, qui entrent également dans la constitution de différentes structures de la cellule, en particulier des membranes cellulaires. Le glucose est le substrat énergétique glucidique majeur, principalement utilisé, au repos, par le cerveau. Les réserves en glucose sont naturellement faibles, ce qui implique pour le corps humain de disposer continuellement de nouvelles molécules de glucose, par le biais de l'alimentation et de la néoglucogenèse. L'excédent de glucides alimentaires est transformé dans le foie en lipides, dans le cadre de la lipogenèse. Les lipides, stockés dans les triglycérides au niveau du tissu adipeux, sont libérés sous forme d'acides gras libres dans la circulation. L'oxydation de ces derniers permet de fournir des substrats énergétiques à différents tissus (muscles oxydatifs, cœur, foie...), permettant d'épargner le glucose qui peut alors être réservé aux organes en ayant un besoin absolu, c'est-à-dire faiblement ou dépourvus d'un potentiel oxydatif (cellules sanguines, rétine...) ou peu perméable aux lipides (cerveau, par exemple). Le métabolisme des lipides, stockage ou libération des acides gras en cas de régime carencé en glucides ou de jeûne, s'adapte ainsi au contexte nutritionnel.

Lipides, glucides et besoins énergétiques

Pour assurer un fonctionnement minimal de l'organisme (métabolisme de base) et sans puiser dans les réserves, un apport d'énergie quotidien est indispensable (Dupin et coll., 1992) : il est évalué à environ 1 000-1 200 kcal (kcal) pour un adulte, et à 1 500-2 100 kcal/j chez la personne âgée. Pour permettre une activité physique habituelle, ces besoins quotidiens montent à 2 000 kcal chez les femmes adultes et 2 500-2 700 kcal chez les hommes adultes. Ils sont proportionnellement plus élevés chez la femme enceinte ou allaitante (2 200-2 500 kcal/j) et chez les jeunes enfants (1 300-1 800 kcal/j) et les adolescent(e)s (1 900-2 700 kcal/j).

Très généralement, l'alimentation spontanée apporte environ 10-18 % de l'énergie sous forme de protéines dont la valeur énergétique est d'environ 4 kcal/g. L'essentiel de l'énergie est donc apporté par les lipides et les glucides et ce dans des proportions extrêmement variables selon les situations rencontrées, des alimentations traditionnelles à base de céréales très riches en glucides (70 % de l'énergie) et pauvres en lipides (20 % de l'énergie) aux alimentations des pays industrialisés avec jusqu'à 50-55 % de l'énergie apportés par les lipides. En France, l'alimentation moyenne dans les années quatre-vingt-dix apporte environ 42 % de l'énergie sous forme de lipides, ce qui est considéré comme excessif au vu des recommandations nutritionnelles (= 30-35 % de l'énergie) (Dupin et coll., 1992).

L'équilibre entre glucides et lipides pour la fourniture d'énergie à partir de leur oxydation est ainsi une question centrale (Flatt, 1995 ; Stubbs, 1996). Rappelons tout d'abord que la valeur énergétique des glucides est d'environ 4 kcal/g tandis que celle des lipides est d'environ 9 kcal/g, illustrant très nettement la grande supériorité des lipides en ce domaine.

Une autre différence majeure distingue ces deux nutriments puisque la capacité de stockage des glucides dans l'organisme est très limitée (quelques centaines de grammes sous forme de glycogène dans le foie et les muscles) alors que celle des lipides sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux est extrêmement importante, pouvant atteindre facilement des dizaines de kilos. Ainsi, chaque individu équilibre ses entrées et dépenses d'énergie en se stabilisant à un niveau donné de réserves de lipides.

Comme illustré dans la figure 2.1, on considère que la dépense énergétique de l'organisme est alimentée par l'oxydation, par ordre décroissant, de l'alcool, des protéines, des glucides et enfin des lipides. Ainsi, les lipides apportent plus d'énergie mais sont moins oxydés et sont stockés préférentiellement. Cette situation est encore exacerbée par le phénomène suivant : pour des raisons qui ne sont pas encore totalement comprises, il s'avère que la régulation de la prise alimentaire est essentiellement assurée de façon négative par les protéines et les glucides ingérés et de façon très limitée par les lipides, et nulle par l'alcool. Il en découle que l'effet satiétogène de l'alimentation est d'autant plus important que son contenu en lipides est faible (Rolls, 1995). Rappelons enfin qu'une alimentation riche en lipides entraîne une stabilisation du poids corporel chez l'adulte avec une plus grande quantité de tissus adipeux dans l'organisme (Flatt, 1995).

Besoins et défaut d'apport en glucides alimentaires

En sus de leur rôle essentiel dans l'apport énergétique, les glucides alimentaires ont des effets spécifiques comme leur influence sur l'équilibre glycémique-insulinique, le contrôle de la prise alimentaire déjà évoqué, ou la régulation de la fonctionnalité du tube digestif.

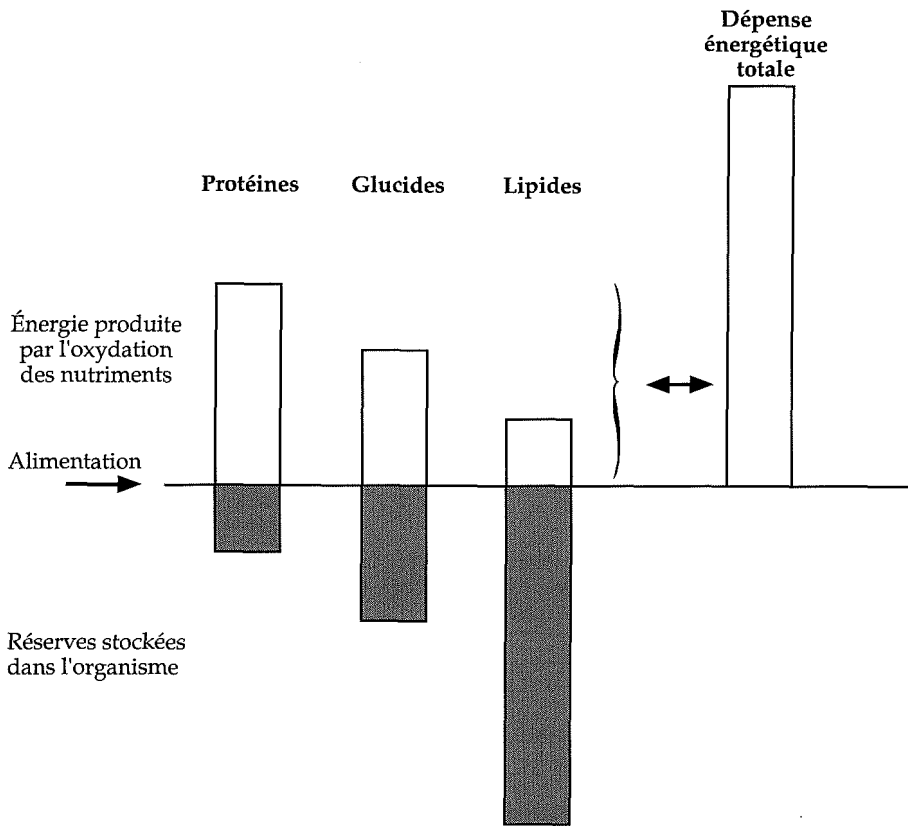


Figure 2.1 : Résumé des capacités relatives de l'organisme à oxyder ou stocker les trois nutriments majeurs.

Concernant les glucides, on ne peut pas raisonnablement parler de carence, dans la mesure où, d'une part, l'alimentation apporte toujours des quantités notables de glucides et que, d'autre part, l'organisme est capable de réaliser la néo-synthèse du glucose. Chez les adolescents et adultes en bonne santé, la question est celle de l'équilibre entre glucides et lipides. Clairement, dans nos pays industrialisés, l'apport en lipides est généralement excessif tandis que l'apport en glucides est insuffisant (environ 45 % de l'énergie). Les recommandations insistent sur un apport en glucides devant représenter 50-55 % de l'énergie dont la grande majorité sous forme d'amidon (Dupin et coll., 1992). Ceci est moins vrai chez les très jeunes enfants jusqu'à 3 ans et chez les personnes âgées dont les besoins en lipides sont plus importants.

Il faut réaliser que les glucides alimentaires constituent une famille hétérogène de molécules dont les effets métaboliques et fonctionnels peuvent être très différents (Asp, 1995 ; Cummings et coll., 1997). Le tableau 2.I présente la classification la plus récente des glucides alimentaires (Cummings et coll.,

Tableau 2.1 : Classification des principaux glucides alimentaires (d'après Cummings et coll., 1997).

Groupes	Sous-groupes	Devenir dans le tube digestif
Sucres simples (DP : 1-2)	Monosaccharides (glucose, fructose) Disaccharides (saccharose, maltose, lactose)	Absorbés rapidement par l'intestin grêle (sauf lactose chez certains sujets)
	Sucres-alcool (sorbitol, maltitol...)	Peu absorbés et fermentés dans le côlon
Oligosaccharides (DP : 3-10)	Malto-oligosaccharides (α -glucanes)	Digestibles : absorbés par l'intestin grêle Non digestibles : non absorbés et fermentés
	Autres (fructo- ou galacto-oligosaccharides)	Non digestibles : non absorbés et fermentés
Polysaccharides (DP : > 10)	Amidons (α -glucanes)	Digestibles : absorbés \pm rapidement Résistants : non digestibles : non absorbés et fermentés
	Polysaccharides non amylacés (fibres alimentaires : pectines, gommés, hémicelluloses, celluloses...)	Non digestibles : non absorbés et fermentés \pm complètement dans le côlon

DP : degré de polymérisation

1997). On distingue tout d'abord deux grandes catégories rassemblant l'une les glucides digestibles et l'autre les glucides indigestibles.

Les glucides digestibles, qui constituent l'essentiel des glucides alimentaires, sont surtout représentés par les sucres simples (mono- et disaccharides) dont le glucose et le fructose, le saccharose et le lactose et par les amidons (céréales, légumes secs et pomme de terre). Tandis que les premiers sont hydrolysés très facilement (à l'exception du lactose chez les intolérants) et rapidement absorbés par l'intestin grêle, les amidons doivent être hydrolysés par les amylases de façon très intensive pour générer du glucose absorbable (Messing et Billaux, 1996). L'élévation de la glycémie postprandiale (figure 2.2), et en conséquence de l'insulinémie, sera rapide et maximale avec le glucose, le saccharose et des amidons rapidement digérés (pain de farine de blé raffiné, pomme de terre cuite) et sera plus progressive et atténuée avec, par ordre décroissant, le riz, les pâtes, les grains entiers de céréales, les légumes secs (Jenkins et coll., 1981 ; Wolever, 1994). Ces différences de biodisponibilité sont dues à des différences de la nature chimique (rapport amylose/amylo-pectine) et des structures physicochimiques (intégrité du grain d'amidon, réseaux avec des fibres, cristallinisation) des diverses sources d'amidon.

Ces différences sont à la base des recommandations qui suggèrent des apports réguliers et importants d'amidons dont la nature peut être choisie en fonction du degré de réponse glycémique-insulinique recherché. C'est tout particulièrement utile chez les sujets (pré) diabétiques non-insulino dépendants, dont

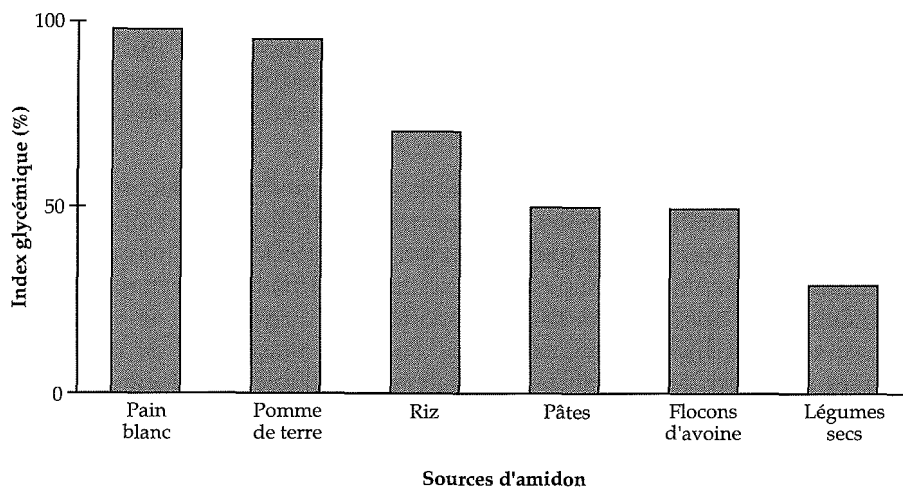


Figure 2.2 : Index glycémique de différentes sources d'amidon : rapport de l'aire sous la courbe de la réponse glycémique postprandiale de l'aliment sur celle du glucose (100 %), après ingestion d'une quantité équivalente de glucide.

l'hyperglycémie postprandiale peut ainsi être régulée au mieux avec des amidons à faible index glycémique/insulinique (Jenkins et coll., 1981).

Les glucides indigestibles constituent un autre groupe de glucides alimentaires (tableau 2.1) et qui, selon une terminologie plus classique, sont les composants majoritaires des fibres alimentaires que l'on trouve dans les végétaux (Lairon, 1990). À cause de leur structure moléculaire particulière (absence de liaison α 1-4 entre unités glucose, présence d'autres sucres, cristallinisation de l'amidon) qui ne permet pas l'action de l' α -amylase salivaire et pancréatique ou par défaut d'activité enzymatique spécifique dans le cas de la fréquente déficience en lactase, ces molécules glucidiques ne sont pas hydrolysées dans l'estomac et l'intestin grêle et sont apportées au côlon dans lequel les bactéries les fermentent plus ou moins activement. La présence de ces composants indigestibles régule la vidange gastrique et le transit oro-cæcal (Cummings, 1986).

Dans l'intestin grêle, le ralentissement de la libération et de l'absorption du glucose par les fibres solubles visqueuses entraîne une diminution de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie postprandiale chez le sujet normal ou des patients avec un diabète non insulino-dépendant (Wolever et Jenkins, 1986). Des augmentations de la sensibilité à l'insuline ont également été rapportées avec des régimes riches en fibres solubles.

De nombreuses études rapportent que des régimes riches en fibres solubles abaissent la cholestérolémie et le cholestérol LDL sans affecter le cholestérol HDL (Lairon, 1996a). Cet effet hypocholestérolémiant de sources de fibres

alimentaires solubles (son d'avoine, pectines, gommés) est dû à plusieurs effets complémentaires comme une diminution de la digestion et de l'absorption des lipides alimentaires et du cholestérol, des modifications de la lipémie et des lipoprotéines postprandiales et une séquestration des sels biliaires conduisant à leur excrétion accrue dans les selles.

Par ailleurs, la présence de glucides indigestibles module de façon très marquée la fonctionnalité du côlon (Cummings, 1986). Les sources de fibres peu fermentables, généralement insolubles (son de blé riche en cellulose et hémicelluloses du pain bis et complet, par exemple) normalisent le transit colique et réduisent la constipation très efficacement en augmentant le volume du contenu et son hydratation, favorisant l'activité musculaire du côlon. Les sources de fibres fermentables, généralement solubles (β -glucanes, hémicelluloses, pectines, gommés) participent à cet effet mais de façon moins marquée à cause de leur progressive dégradation sous l'action fermentaire de la flore colique. En revanche, la fermentation génère des acides gras volatils à chaîne courte (acides acétique, propionique et butyrique) qui ont plusieurs effets métaboliques importants (Cummings et coll., 1995). Les acides gras volatils participent à la régulation normale de la motricité colique, constituent une source essentielle d'énergie pour le colonocyte (surtout l'acide butyrique) et participent à la régulation des phénomènes de différenciation en agissant sur l'expression des gènes et le cycle cellulaire. De nombreux travaux expérimentaux en font des candidats de choix pour expliquer la relation inverse trouvée par les épidémiologistes entre ingestion des fibres et cancer du côlon.

Les données disponibles indiquent que la quantité journalière moyenne de fibres actuellement ingérée en France ne dépasse pas 20 g par jour, étant de l'ordre de 15-17 g/j chez les adultes et vraisemblablement moins chez des patients malades et les personnes âgées (Lairon, 1990 ; Lairon et Barry, 1993). Ce trop faible apport actuel de glucides indigestibles est un phénomène récent qui résulte des très profonds changements de l'alimentation dans notre pays depuis le début du siècle : d'une alimentation basée sur les aliments végétaux (céréales peu raffinées, légumes secs, pomme de terre) apportant environ 30 g/j de fibres on est passé à une alimentation pauvre en fibres et riche en lipides à base de produits d'origine animale.

Sur la base des nombreux travaux réalisés dans les deux dernières décennies, il s'avère que le fonctionnement normal du tube digestif implique la présence de glucides indigestibles en quantité suffisante. Aussi, on trouve un consensus international pour considérer que l'alimentation actuelle est déficiente en fibres alimentaires, avec la recommandation très générale d'atteindre un ingéré journalier en fibres de 25-30 g/j.

La haute fréquence des syndromes métaboliques comme l'hypercholestérolémie ou le diabète non insulino-dépendant et de la constipation chronique, des colopathies et du cancer du côlon devrait donc conduire à une attitude très vigilante pour ce qui est des apports en glucides indigestibles.

Besoins en lipides

Depuis ses origines, l'homme a toujours fait appel aux lipides pour satisfaire, en partie, ses besoins énergétiques. En bref, plus un aliment est riche en lipides, plus sa densité énergétique est importante (tableau 2.II). Quand aux lipides stockés dans le tissu adipeux, ils constituent l'essentiel des réserves énergétiques de l'organisme (figure 2.1).

Tableau 2.II : Densité en lipides de différents aliments (g/100 kcal).

Aliment	Densité (g/100 kcal)	Aliment	Densité (g/100 kcal)
Pois chiche	1,9	Porc	7,4
Veau, escalope	2,0	Emmental	7,6
Pâte aux œufs, crue	2,1	Omelette	8,1
Biscuit, petit beurre	2,2	Saucisson sec	8,6
Truite	2,7	Roquefort	8,9
Pizza	4,4	Amande	9,3
Poisson pané	5,1	Pâté de foie de porc	9,6
Jambon de Paris	5,5	Avocat	10,1
Lait entier, cru	5,7	Beurre	11,0
Bœuf, entrecôte	5,8	Margarine	11,1
Pomme de terre chips	6,7	Sauce vinaigrette	11,1
Camembert 40 % MG	7,2	Huile et graisses	11,1

Les acides gras apportés par l'alimentation, sous forme essentiellement de triglycérides (50-140 g/j) et de beaucoup plus faibles quantités de phospholipides (2-4 g/j), sont importants à beaucoup d'autres titres.

Depuis les travaux pionniers de Burr en 1929, de Hansen et coll. dans les années 1950 et de Holman en 1982 (Holman et Johnson, 1982), on sait que des apports alimentaires en deux acides gras sont nécessaires, leur donnant le statut d'acides gras essentiels (Lairon et Mekki, 1996). Pour chacune des deux familles en n-6 et n-3 respectivement (tableau 2.III), le précurseur a le statut d'acide gras essentiel car il n'est pas synthétisable dans l'organisme ; il s'agit de l'acide linoléique (C18 :2, n-6) et de l'acide α -linoléique (C18 :3, n-3). Chacun de ces deux acides gras essentiels subit des transformations biochimiques dans l'organisme, sous la forme de cascades de réactions d'élongation et de désaturation pour la plupart, que l'on peut résumer comme indiqué dans le tableau 2.III. Certains des acides gras à chaîne longue produits peuvent devenir indispensables si leur taux de synthèse endogène est insuffisant dans certaines situations ; c'est le cas de l'acide arachidonique (AA : C20 :4, n-6),

de l'acide eicosapentaénoïque (EPA : C20 :5, n-3) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA : C22 :6, n-3), qui doivent alors être apportés par certains aliments.

Tableau 2.III : Familles d'acides gras.

Saturés	Mono-insaturés	Poly-insaturés	
	<i>n-9</i>	<i>n-6</i>	<i>n-3</i>
Courtes chaînes (C4) (<i>butyrique</i>)	Acide oléique (C18 :1, n-9)	Acide linoléique* (C18 :2, n-6)	Acide αlinoléique* (C18 :3, n-3)
Chaînes moyennes (C8-C12) (<i>laurique, myristique</i>)		↓	↓
Chaîne longues (C16, C18) (<i>palmitique, stéarique</i>)		Acide arachidonique AA (C20 :4, n-6)	Acide eicosapentaénoïque** EPA (C22 :5, n-3)
		↓	↓
		Prostaglandines Tromboxanes Leucotriènes	Acide docosahexaénoïque ** DHA (C22 :6, n-3)
Principales sources alimentaires			
Viande et charcuteries Produits laitiers Huile de palme	Huile d'olive (Viande, arachide)	* Huile de tournesol, maïs, pépin de raisin, soja, graines	* Huiles de colza, soja, germe de blé, noix, lin ** Huiles de poissons, poissons, crustacés

Le caractère essentiel ou indispensable de ces acides gras est lié à plusieurs de leurs fonctions biologiques, comme :

- leur intégration dans les phospholipides membranaires qui confère aux membranes de toutes les cellules leur fonctionnalité, à cause de leur nature physicochimique. C'est tout particulièrement le cas du système nerveux ou de la rétine dont les phospholipides sont très riches en DHA ;
- leur rôle de précurseur (en particulier l'acide arachidonique) pour la synthèse des médiateurs de la famille des eicosanoïdes comme les prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes ;
- triglycérides sanguins, le développement du système nerveux, la fonction plaquettaire, la fonction reproductive, la fonction épidermique, le système immunitaire et la réponse inflammatoire ;
- leurs fonctions spécifiques de régulation de l'expression des gènes en relation avec les apports nutritionnels et/ou des stades critiques de la maturation et de la différenciation cellulaire.

Acides gras, métabolisme lipidique et maladies cardiovasculaires

Des données ont été accumulées depuis des décennies, dont on peut faire la synthèse suivante (Grundy, 1994 ; Connor, 1994 ; Gardner et Kraemer, 1995). Sur les paramètres du métabolisme lipidique à jeun (tableau 2.IV), il s'avère que les acides gras saturés, en particulier les acides myristique (C10 :0), laurique (C12 :0), (C14 :0) et palmitique (C16 :0), élèvent la cholestérolémie et le cholestérol LDL. Les acides gras mono-insaturés (essentiellement l'acide oléique, C18 :1, n-9) abaissent la cholestérolémie et le cholestérol LDL sans affecter le cholestérol HDL ni les triglycérides. Les acides gras poly-insaturés de la série n-6 (essentiellement l'acide linoléique, C18 :2) abaissent la cholestérolémie et le cholestérol LDL, en abaissant le cholestérol HDL. Les acides gras poly-insaturés de la série n-3 (essentiellement les acides alpha-linolénique, C18 :3 ; EPA, C20 :5 et DHA, C22 :6) abaissent faiblement la cholestérolémie, ne réduisent pas le cholestérol LDL mais augmentent le cholestérol HDL et réduisent fortement la triglycéridémie. En période postprandiale, les triglycérides riches en acides gras de la série n-3 limitent l'augmentation de la triglycéridémie et des lipoprotéines riches en triglycérides par comparaison aux autres sources d'acides gras (Lairon, 1996b).

Tableau 2.IV : Effets du cholestérol et des acides gras alimentaires sur les lipides et les lipoprotéines plasmatiques chez l'homme.

Paramètre à jeun	Cholestérol	Acides gras			
		Saturés	Mono-insaturés	Poly-insaturés (n-6)	Poly-insaturés (n-3)
Cholestérol total	↗	↗	↘	↘	...↘
Cholestérol LDL	↗	↗	↘	↘	...↘
Cholestérol HDL↘↘	...
Triglycérides↗	↘

LDL : lipoprotéines de faible densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité

... : absence d'effet ; ↘ : diminution ; ↗ : augmentation ; ...↘ ou ...↗ : tendance à la diminution ou à l'augmentation.

Sachant que le risque cardiovasculaire est positivement corrélé à la cholestérolémie à jeun, à la triglycéridémie à jeun et à l'hyperlipidémie postprandiale, on comprend la relation qui s'établit entre acides gras alimentaires et maladies cardiovasculaires, telle que rapportée par des études épidémiologiques (Caggiula et Mustad, 1997) ou d'intervention.

Il est aussi à souligner que les acides gras des séries n-3, et à un degré moindre n-6, peuvent diminuer les risques de thrombose et abaissent, modérément, la tension artérielle (Knapp, 1997).

Acides gras, immunité et inflammation

De nombreuses données ont pu être accumulées qui démontrent l'influence des acides gras sur la réponse immunitaire (Meydani, 1990 ; Grimble, 1990 ; FAO/WHO, 1994). Cet effet dépend de la quantité de lipides ingérés, de la nature des acides gras, de l'âge des sujets, du statut en vitamine E, de l'état infectieux.

Un acide gras essentiel, l'acide linoléique (C18 :2, n-6), est nécessaire à une fonction immunitaire normale. Sa déficience entraîne une moindre réponse des cellules immuno-compétentes B et T. En revanche, des exemples de supplémentation bénéfique ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose multiple.

Un autre acide gras essentiel, l'acide linoléique (C18 :3, n-3), diminue la réaction inflammatoire chez l'animal, mais son effet reste encore assez peu documenté chez l'homme. Ceci est vraisemblablement dû à la stimulation de la synthèse de l'EPA au détriment de celle de l'acide arachidonique (AA), entraînant une diminution de la production de prostaglandine PGE2 et de leukotriènes à partir de l'AA, leur précurseur principal.

Les acides gras poly-insaturés à longue chaîne (EPA, DHA) ont des effets documentés chez l'homme. Ces acides gras diminuent la production de cytokines proinflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF α) (Erickson et Hubbard, 1996) et diminuent l'inflammation dans diverses situations pathologiques (arthrite, psoriasis, colite ulcéreuse). Cependant, en excès (plusieurs grammes par jour), ces acides gras peuvent diminuer la réponse immunitaire des cellules T, ce qui peut se traduire par une moindre résistance aux infections.

Acides gras et cancers

De nombreuses données épidémiologiques attestent de l'importance des facteurs de l'environnement, dont l'alimentation, sur la fréquence de divers cancers.

Ainsi, une fréquence élevée du cancer du sein chez la femme est associée à des régimes riches en lipides, en particulier en acides gras saturés ou insaturés (Giovanucci et Willett, 1995). De plus, des résultats récents suggèrent que le risque de métastase du cancer du sein est beaucoup plus important chez les patientes dont des teneurs faibles en acide linoléique sont mesurées dans les tissus.

Dans le cancer de la prostate (Willett, 1997), des corrélations positives ont été trouvées entre la fréquence du cancer et des régimes riches en lipides, mais pas dans le cas de régimes riches en acide linoléique ou en acides gras poly-insaturés à longue chaîne.

Dans le cas du cancer du côlon, de nombreuses données épidémiologiques établissent une corrélation positive entre la fréquence de ce cancer et la

quantité de lipides ingérés par jour dans différents pays. Cependant, des études comparatives cas/témoins ou des études de cohortes ne montrent pas une telle relation, avec des régimes apportant de 30 à 40 % de l'apport énergétique par les lipides (Giovanucci et Goldin, 1997).

Carences en acides gras essentiels

Chez les nouveau-nés et les très jeunes enfants, la carence en acides gras essentiels se caractérise par un retard de développement du système nerveux se traduisant par une croissance ralentie, des capacités d'apprentissage réduites et des troubles de la vision par atteinte de la fonction rétinienne. Chez l'adulte, on observe des atteintes de la peau (dermatites), des retards de cicatrisation, une susceptibilité accrue aux infections et une résistance moindre aux irradiations.

Dans de nombreuses situations pathologiques, on trouve des diminutions des niveaux d'acides gras essentiels (acide linoléique) et/ou indispensables (AA, EPA, DHA). Trois causes essentielles ont pu être identifiées :

- un défaut d'apport dû à une sous-alimentation et/ou un défaut spécifique ;
- une malabsorption lipidique ;
- une suroxydation des acides gras essentiels et indispensables à cause soit d'un défaut d'apport énergétique, soit d'une dépense énergétique augmentée.

Quelques exemples peuvent être pris pour illustrer cet aspect. Dans un groupe de personnes âgées (76 ± 2 ans), chroniquement malades et dénutries, on a pu observer des signes de carence en acides gras essentiels (Cederholm et coll., 1994). Par comparaison avec un groupe contrôle apparié, des teneurs significativement réduites en acides gras n-6 (acide linoléique et AA) et n-3 (EPA) ont été trouvées dans les lipides plasmatiques. Elles étaient accompagnées d'une réduction marquée de l'hypersensibilité cutanée. Après que certains de ces patients ont fait l'objet d'une intervention nutritionnelle spécifique pendant 3 mois (400 kcal supplémentaires par jour dont 8,4 g de lipides en grande majorité insaturés), une augmentation significative des acides gras n-3 des lipides plasmatiques a pu être observée ainsi qu'une normalisation des scores du test cutané.

Les patients atteints d'insuffisance pancréatique chronique et donc déficients en lipases pancréatiques ont une capacité d'assimilation des lipides qui peut être seulement de 5 % de la valeur normale. Chez ces patients, on trouve des teneurs abaissées en acides gras essentiels et/ou indispensables dans la circulation. Cette situation s'explique très logiquement par un défaut d'apport d'acides gras essentiels. D'autres patients peuvent avoir des malabsorptions importantes à cause d'un grêle court ou d'une maladie de Crohn. Ainsi, chez 112 patients ayant l'une ou l'autre de ces deux dernières atteintes (Jeppesen et coll., 1997), on a pu observer que plus la malabsorption est sévère (de subnormale à moins de 50 % de la normale), moins la teneur en acides gras

essentiels, acides linoléique et linoléique des phospholipides sériques est importante, tandis que les teneurs en acides gras poly-insaturés n-3 à chaîne longue (AA, EPA et DHA) sont proches de la normale. Ainsi, la déficience en acides gras essentiels atteint 38 % des patients ayant une malabsorption de 25-50 % et 67 % des patients ayant une malabsorption supérieure à 50 %.

Chez les patients souffrant de malabsorption lipidique (pancréatite chronique, mucoviscidose, cholestase, obstruction des voies biliaires, grêle court, maladie de Crohn), il convient donc tout d'abord d'améliorer la balance énergétique en augmentant les apports lipidiques et, quand cela est justifié, d'apporter des suppléments enzymatiques (Christophe et Robberecht, 1996). Si des apports en triglycérides saturés à chaîne courte et moyenne peuvent améliorer la couverture des besoins énergétiques, ils peuvent se substituer à un apport complémentaire et nécessaire en acides gras essentiels. En effet, il s'agit aussi d'augmenter spécifiquement les apports en acides gras essentiels dans le but de normaliser les niveaux des acides linoléique et linoléique ainsi que normaliser les niveaux d'EPA et de DHA pour atteindre un rapport optimal d'acides gras n-3/n-6. Les conséquences attendues sont une amélioration de la condition générale et de la capacité vitale ainsi que la normalisation des niveaux d'hormone (T3) et de métabolites pro-inflammatoires (PG2 α).

Dans de nombreuses situations pathologiques (Holman, 1998), on a rapporté des déficits en acides gras de la série n-3, comme illustré par la figure 2.3 pour le DHA. Ceux-ci peuvent être d'autant plus importants que l'apport en acides gras de la série n-6 est élevé, ce qui est assez caractéristique de la situation actuelle dans de nombreux pays industrialisés. Ceci s'explique par la compétition des deux précurseurs des séries n-6 et n-3 qui sont des substrats communs de la cascade d'élongation-désaturation. Dans diverses situations pathologiques, il convient donc d'être attentif aux apports spontanés en acides gras de la série n-3 et, si ceux-ci sont faibles, de les augmenter notablement.

La situation des nouveau-nés prématurés ou de petit poids pose des problèmes spécifiques (Giovannini et coll., 1995). En effet, l'accrétion des lipides dans le système nerveux se fait de façon très importante dans les trois derniers mois de la grossesse. Ainsi, dans ces cas, on est face à des besoins critiques en acides gras comme le DHA, indispensable à la fonctionnalité du système nerveux et de la fonction visuelle (Woltil et coll., 1998). Chez le nouveau-né à terme, il n'est pas établi de façon certaine que son état de « prématurité normale » fait qu'il ne peut pas réaliser de façon optimale la transformation de l'acide linoléique en EPA et DHA. Cependant, le lait maternel fournit, contrairement au lait de vache ou aux laits de vache maternisés actuels, certaines quantités d'AA (0,4 %) et de DHA (0,4 %) qui peuvent compenser cette éventuelle limitation.

Si le lait maternel semble optimal en matière de digestibilité des lipides et de source d'acides gras indispensables, il semble opportun de recommander aux femmes enceintes, en particulier en fin de grossesse et aux femmes allaitantes, d'enrichir leur alimentation en acides gras essentiels et indispensables puisque

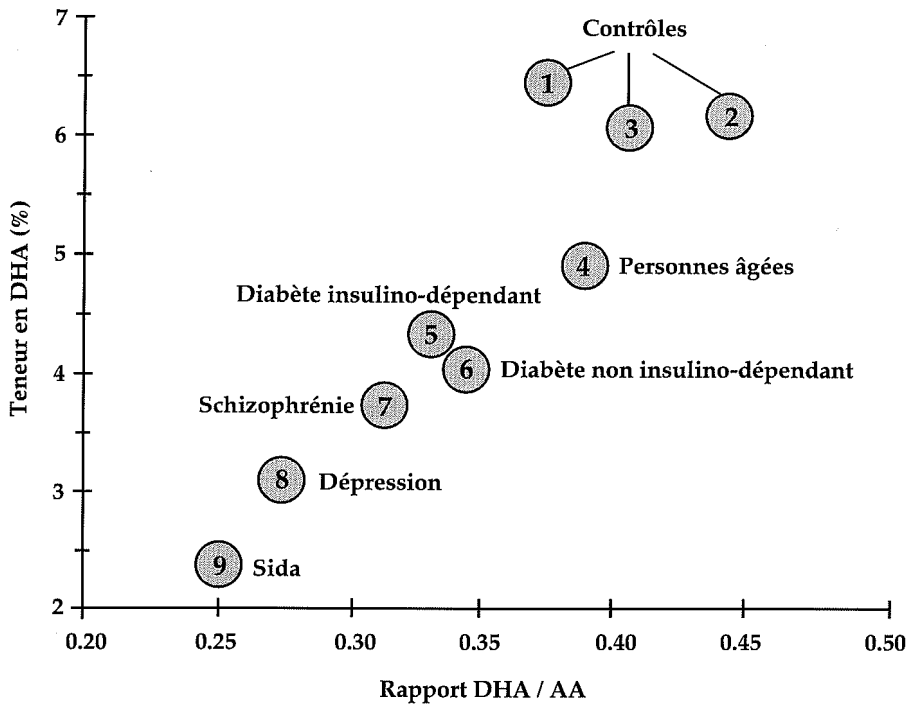


Figure 2.3 : Teneurs en DHA en fonction du rapport DHA/AA dans les phospholipides des globules rouges dans diverses situations physiopathologiques (d'après Polichetti et coll., 1998).

l'alimentation de la femme influence la composition lipidique de son lait (Cherian et Sim, 1996).

Apports recommandés en lipides

Les besoins quantitatifs en acides gras essentiels ont pu être évalués chez l'adulte et semblent faire maintenant l'objet d'un consensus international.

Au total, il est recommandé pour couvrir les besoins que 7 % de l'apport énergétique total, voire 10 % au plus, soit au maximum un tiers des acides gras totaux, soient sous la forme d'acides gras poly-insaturés, en proportions relatives adéquates (n-6/n-3 : 5 à 10). L'acide oléique (C18 :1, n-9) représente la quasi-totalité des acides gras mono-insaturés présents dans l'organisme et l'alimentation. Il n'est pas essentiel dans le sens où l'organisme humain peut en réaliser la synthèse. Cependant, par le fait qu'il n'augmente pas, et même abaisse la cholestérolémie et le cholestérol LDL sans diminuer le cholestérol HDL, et qu'il est peu sujet à la peroxydation lipidique, il présente un intérêt nutritionnel de premier plan. Aussi, contrairement aux acides gras saturés et

poly-insaturés dont tout excès doit être évité, la consommation d'acide oléique est fortement encouragée : il pourrait ainsi représenter la moitié, voire plus de l'apport lipidique recommandé (30-35 % au plus de l'apport énergétique).

Les besoins en acides gras indispensables sont en revanche toujours en cours d'étude chez l'homme et font encore l'objet de discussions. Les données actuelles françaises (Dupin et coll., 1992), qui sont en cours de révision, sont les suivantes : chez l'adulte et l'enfant, un apport minimal d'acide linoléique (C18 :2, n-6) de 3 à 6 % de l'apport énergétique total est recommandé ; chez l'adulte ingérant 2 500 kcal/j (10 450 kJ/j), cela correspond à 8-16 g/j. Un apport minimal plus élevé (4,5 % à 6 % de l'apport énergétique) est recommandé pour les femmes enceintes et allaitantes. Chez les personnes âgées, la couverture des besoins, difficilement fiable aux apports énergétiques qui sont très variables, est estimée à 5-8 g/j. Le besoin du nouveau-né a été estimé en France à 2,7-5,4 % de l'apport énergétique total.

Pour ce qui est de l'acide α -linoléique (C18 :3, n-3), les besoins des enfants et adultes sont couverts par des apports minimaux de 0,5 à 1 % de l'apport énergétique, soit 1,4 à 2,7 g/j. Compte tenu des faibles réserves dans l'organisme humain, la valeur recommandée pour la femme enceinte ou allaitante est de 1-1,2 % de l'apport énergétique. Un apport de 0,7-1,2 g/j devrait couvrir les besoins de la personne âgée. Chez le nouveau-né, les besoins correspondent à un apport minimal de 0,3 % à 1 % de l'apport énergétique total.

On doit éviter des excès importants en l'un ou l'autre de ces acides gras essentiels pour deux raisons principales : l'une est la peroxydation que subissent les acides gras poly-insaturés, phénomène impliqué dans le caractère athérogène des lipoprotéines et dans l'hyperaggrégabilité plaquettaire. La seconde est la compétition entre les acides gras dans les cascades métaboliques, soit au niveau des enzymes communes assurant les transformations des n-6 et n-3, soit par exemple entre l'acide arachidonique et son précurseur l'acide linoléique pour l'incorporation dans les phospholipides membranaires. Aussi, l'on préconise à l'heure actuelle un rapport n-6/n-3 de l'ordre de 4-5 à 10.

Deux autres acides gras polyinsaturés de la famille n-3 présentent un caractère potentiellement indispensable : il s'agit de l'acide eicosapentanoïque EPA (C20 :5, n-3) et de l'acide docosahexanoïque DHA (C22 :6, n-3), dont les principales sources alimentaires sont les lipides de poisson et, à un degré moindre, des végétaux verts. Ces deux acides gras à très longue chaîne très insaturée peuvent être produits, mais parfois de façon insuffisante, par synthèse endogène à partir du précurseur (tableau 2.III), l'acide α -linoléique. Pour cela, chez le nouveau-né prématuré, il semble que l'EPA et le DHA aient un caractère indispensable maintenant reconnu. En revanche, la nécessité de l'ingestion de ces deux acides gras chez les nouveau-nés à terme et en bonne santé est encore en discussion. On peut penser que les quantités présentes

dans le lait maternel sont suffisantes, bien que faibles, pour couvrir des besoins normaux. La supplémentation des préparations à base de lait de vache en EPA et DHA, qui en est dépourvu naturellement, est en développement. Pour ces laits reconstitués, il semble qu'un objectif raisonnable soit, en particulier pour les nouveau-nés prématurés, d'apporter 700 mg d'acide linoléique, 50 mg d'acide α -linoléique, 60 mg d'AA et 40 mg d'EPA par jour et par kilo de poids. L'observation que des suppléments en EPA/DHA conduisent à des diminutions des teneurs en acide arachidonique des lipides endogènes indique que la marge de manœuvre pour des suppléments est probablement assez étroite.

En conclusion, les besoins énergétiques de l'organisme doivent en priorité être couverts par des apports en glucides digestibles, en priorité des amidons. Des glucides indigestibles (fibres alimentaires) doivent aussi être ingérés en quantité suffisante pour permettre une fonctionnalité optimale du tube digestif et moduler de façon bénéfique l'assimilation des glucides et des lipides. Cependant, dans des situations extrêmes, d'importants apports en lipides peuvent permettre d'atteindre des apports énergétiques élevés. En règle générale, des quantités modérées de lipides alimentaires sont suffisantes pour couvrir les besoins. Si les apports en acides gras saturés sont à limiter, les sources d'acides gras mono-insaturés sont à privilégier, ainsi que celles d'acides gras poly-insaturés, en veillant à des apports suffisants en acides gras poly-insaturés de la famille n-3.

BIBLIOGRAPHIE

ASP NGL. Classification and methodology of food carbohydrates as related to nutritional effects. *Am J Clin Nutr* 1995, **61** : 930S-937S

CAGGIULA AW, MUSTAD VA. Effects of dietary fat and fatty acids on coronary artery disease risk and total and lipoprotein cholesterol concentrations : epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997, **65** : 1597S-1610S

CEDERHOLM TE, BERG AB, JOHANSSON EK, HELLSTROM KH, PALMBLAD JE. Low levels of essential fatty acids are related to impaired delayed skin hypersensitivity in malnourished chronically ill elderly people. *Eur J Clin Invest* 1994, **24** : 615-620

CHERIAN G, SIM JS. Changes in the breast milk fatty acids and plasma lipids of nursing mothers following consumption of n-3 polyunsaturated fatty acid enriched eggs. *Nutrition* 1996, **12** : 8-12

CHRISTOPHE A, ROBBERRECHT E. Current knowledge on fatty acids in cystic fibrosis. In : Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids. Ed. Pearson professional Ltd 1996, 129-138

CONNOR WE. ω -3 fatty acids and heart disease. In : Nutrition and disease update : heart disease. KRITCHEVSKY D, KENNETH KC, Eds. AOCS Press, Champaign, Illinois, 1994, 1-42

CUMMINGS JH. The effect of dietary fiber on fecal weight and composition. In : CRC Handbook of Dietary Fiber in Human Nutrition. SPILLER GA, CHEM D, Ed. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1986, 211-280

CUMMINGS JH, ROMBEAU JL, SAKATA T. Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids. Cambridge University Press, 1995, 1-575

CUMMINGS JH, ROBERFROID MB, ANDERSSON H, BARTH C, FERRO-LUZZI A et coll. A new look dietary carbohydrate : chemistry, physiology and health. *Eur J Clin Nutr* 1997, **51** : 417-423

DUPIN H, ABRAHAM J, GIACHETTI I. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 2^{ème} édition. Ed. Lavoisier Technique et Documentation. Paris. 1992, 1-146

ERICKSON KL, HUBBARD NE. Dietary fish oil modulation of macrophage tumoricidal activity. *Nutrition* 1996, **12** : 34S-38S

FAO/WHO Expert Consultation : fats and oils in human nutrition. Food and Agriculture Organization and World Health Organization, 1994, 1-147

FELDSTEIN TJ. Carbohydrate and alcohol content of 200 oral liquid medications for use in patients receiving ketogenic diets. *Pediatrics* 1996, **97** : 506-511

FLATT JP. Use and storage of carbohydrate and fat. *Am J Clin Nutr* 1995, **61** : 952S-959S

GARDNER CD, KRAEMER HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterios Thromb Vasc Biol* 1995, **15** : 1917-1927

GIOVANNUCCI E, WILLETT WC. Epidemiologic status on fat and breast cancer. In : Nutrition Cancer. Ed. Cerin, 1995, 101-118

GIOVANNINI M, RIVA E, AGOSTONI C. Fatty acids in pediatric nutrition. *Pediatr Clin North Amer* 1995, **42** : 861-877

GIOVANNUCCI E, GOLDIN B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1997, **66** : 1564S-1571S

GRIMBLE RF. Nutrition and cytokine action. *Nutr Res Rev* 1990, **3** : 193-210

GRUNDY SM. Lipids and cardiovascular disease. In : Nutrition and disease update : heart disease. KRITCHEVSKY D, KENNETH KC, Eds. AOCS Press, Champaign, Illinois, 1994, 211-246

HOLMAN RT, JOHNSON SB. Linolenic acid deficiency in man. *Nutr Rev* 1982, **40** : 144-147

HOLMAN RT. The slow discovery of the importance of ω 3 essential fatty acids in human health. *J Nutr* 1998, **128** : 427S-433S

JENKINS DJA, WOLEVER TMS, TAYLOR RH, BARKER H, FIELDER H et coll. Glycemic index of foods : a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981, **34** : 362-366

JEPPESEN PB, CHRISTENSEN MS, HOY CE, MORTENSEN PB. Essential fatty acid deficiency in patients with severe fat malabsorption. *Am J Clin Nutr* 1997, **65** : 837-843

KNAPP HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997, **65** : 1687S-1698S

- LAIRON D. Les fibres alimentaires. *La Recherche* 1990, **21** : 284-292
- LAIRON D, BARRY JL. Dietary fibre intake in France. In : Dietary fibre intakes in Europe, COST 92 action. Ed. Commission of the European Communities 1993, 49-52
- LAIRON D. Dietary fibres : effects on lipid metabolism and mechanisms of action. *Eur J Clin Nutr* 1996a, **50** : 125-133
- LAIRON D. Nutritional and metabolic aspects of postprandial lipemia. *Reprod Nutr Develop* 1996b, **36** : 345-355
- LAIRON D, MEKKI N. Lipides alimentaires : sources et besoins. *Cah Nutr Diet* 1996, **31** : 248-256
- MESSING B, BILLAUX MS. Biodisponibilité des glucides des aliments. Ed. Arnette Blackwell, 1996, 1-115
- MEYDANI SN. Dietary modulation of cytokine and biological functions. *Nutr Rev* 1990, **48** : 361-367
- POLICHETTI E, GERBI A, GENTRY A, DONNAREL G, PIERONI G. Erythrocytes PUFA status in the elderly. 3rd ISSFAL Congress. June 1-5, 1998, Lyon, France
- ROLLS B. Carbohydrates, fats, and satiety. *Am J Clin Nutr* 1995, **61** : 960S-967S
- STUBBS RJ. Dietary macronutrients and glucostatic control of feeding. *Proc Nutr Soc* 1996, **55** : 467-483
- WILLETT WC. Specific fatty acids and risks of breast and prostate cancer : dietary intake. *Am J Clin Nutr* 1997, **66** : 1557S-1563S
- WOLEVER TMS. Glycaemic index of 102 complex carbohydrate foods in patients with diabetes. *Nutr Res* 1994, **14** : 651-659
- WOLEVER TMS, JENKINS DJA. Effect of dietary fiber and foods on carbohydrate metabolism. In : CRC Handbook of Dietary Fiber in Human Nutrition. SPILLER GA, CHEM D, Eds. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1986, 87-120
- WOLTIL HA, VAN BEUSEKOM CM, SCHAAFSMA A, MUSKIET FAJ, OKKEN A. Long-chain polyunsaturated fatty acid status and early growth of low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 1998, **157** : 146-152

3

Besoins, carences et suppléments en vitamines et minéraux

L'un des problèmes majeurs posés par l'évaluation des apports nutritionnels conseillés en micronutriments est l'évaluation du statut à partir d'outils biologiques sensibles et spécifiques. Ainsi, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de marqueur unique et c'est plutôt sur la conjonction d'arguments cliniques et biologiques, ainsi que sur les résultats d'enquêtes épidémiologiques et de travaux de recherches cliniques réalisés dans les différentes situations où existe une malnutrition que sont définis les besoins d'une population. La carence en micronutriments, souvent isolée, est dans les pays développés le résultat d'une malabsorption augmentant les pertes ou, plus rarement, d'une augmentation des besoins non compensés par les apports. Le diagnostic clinique d'une carence, que celle-ci soit isolée ou associée à une dénutrition globale, est souvent difficile, car les signes cliniques sont très variés et plus ou moins présents selon les individus et les situations pathologiques associées. Ainsi, par exemple, une carence en coenzyme B peut être « inaugurée » cliniquement par une anémie, par une neuropathie périphérique ou encore par des signes digestifs ou une atteinte de l'état général. L'évolution des méthodes biologiques d'évaluation du statut en micronutriments a permis également de définir des états subcarenciels et des états carenciels infracliniques, contribuant ainsi à la définition de groupes à risques où se pose le problème d'un dépistage et d'une supplémentation systématique (Le Moël et coll., 1998).

Nous envisagerons successivement les principales vitamines responsables de carences en France, puis nous aborderons trois situations où ont été évoquées des carences en micronutriments : la grossesse, les maladies cardiovasculaires et le cancer.

Généralités

Les besoins journaliers en micronutriments représentent la dose minimale quotidienne requise pour prévenir l'installation d'une carence. Les besoins

sont variables selon les individus et les populations de l'ensemble du globe, et dépendent de facteurs nutritionnels, génétiques et environnementaux. Afin de permettre la couverture des besoins sur l'ensemble d'une population, les apports quotidiens moyens sur une période de temps prolongée, nécessaires à la prévention de la carence, définissent le concept d'apport nutritionnel conseillé. Ils correspondent théoriquement aux besoins journaliers moyens + 2 déviations standards.

Besoins journaliers et apports conseillés

L'évaluation des apports nutritionnels conseillés pour les micronutriments est particulièrement difficile. Elle nécessite de disposer de moyens efficaces pour déterminer le statut en micronutriments. Parmi ces moyens, on peut citer la courbe de croissance (pour les enfants), la concentration sanguine et plasmatic en micronutriments, la concentration dans les cheveux et les phanères avant et après complémentation en micronutriments, la balance chimique, la détermination de perturbations des systèmes dépendants du statut en micronutriments, tels que le système immunitaire, les signes cliniques objectifs et les troubles cognitifs du comportement (O'Dell, 1996). La méthode la plus utilisée a été jusqu'à ce jour la balance chimique, particulièrement pour les éléments traces minéraux. Elle est cependant limitée par l'impérative nécessité d'une détermination précise des pertes, souvent difficile à mettre en œuvre, et par une évaluation des ingesta à partir de tables de composition où il est difficile de tenir compte de la biodisponibilité, du fait d'interférences entre micronutriments, macronutriments et fraction non digestible de l'alimentation (Aras et Olmez, 1995 ; Shimbo et coll., 1996). Les apports nutritionnels conseillés sont en cours de réévaluation aux États-Unis ainsi qu'en France. Les données qui seront indiquées ici, datant en général de 1989, seront donc prochainement révisées.

Les dosages sur prélèvements biopsiques, notamment les prélèvements hépatiques, sont d'excellents indicateurs pour des éléments traces comme le fer, le cuivre et le sélénium, mais évidemment impossibles à mettre en œuvre en dehors d'un contexte pathologique. La détermination des marqueurs sériques est souvent utile, mais non suffisante, car le taux circulant, à l'exception du fer, n'est pas représentatif des stocks tissulaires de l'organisme entier (O'Dell, 1996).

L'utilisation d'isotopes stables pour mesurer les pools et la compartimentation des éléments traces minéraux est un outil sophistiqué et précis, mais onéreux et uniquement accessible à des laboratoires très spécialisés. On peut utiliser plusieurs isotopes stables pour un élément trace donné ; par exemple, l'administration de zinc 67, 68 et 70 permet de faire la part de l'excrétion, de l'absorption et de la répartition dans les différents compartiments. Finalement, ces techniques s'avèrent soit trop imprécises, soit trop complexes pour permettre une évaluation du statut sur un échantillonnage suffisamment large de la population. L'outil épidémiologique réalisé à partir d'enquêtes, telle

SU.VI.MAX, s'avère particulièrement utile dans la mesure où il permet de confronter des marqueurs biologiques simples aux ingesta et au statut clinique de la population considérée. Les besoins journaliers dépendent de plusieurs facteurs de variabilité.

Il existe de nombreuses interactions entre les différents micronutriments, mais également entre les micro- et les macronutriments et la fraction non digérée de l'alimentation. Ainsi, par exemple, le zinc influe sur l'absorption en folates, la vitamine C sur celle du fer, les phytates et les oxalates sur un grand nombre de nutriments... La biodisponibilité d'un micronutriment doit tenir compte également du rendement digestif de l'absorption et, par conséquent, du rendement physiologique propre à chaque individu. C'est ainsi que la biodisponibilité des micronutriments chez le sujet âgé ne peut être extrapolée à partir de celle déterminée chez les adultes d'âge inférieur. De même, le statut métabolique conditionne les besoins et l'évaluation du statut en micronutriments dans différentes circonstances de la vie, permettant de définir des groupes à risques, où les besoins sont augmentés sans augmentation des pertes. Ainsi, la croissance de l'enfant, la grossesse, l'allaitement, l'exercice physique intense et répété sont des circonstances où le statut métabolique est modifié.

Facteurs étiologiques d'une carence

Si l'inadéquation entre les besoins et les pertes est un cas possible de carence infraclinique et/ou de sub-carence dans la population, les carences en micronutriments sont souvent le résultat d'une augmentation des pertes secondaires à une pathologie digestive entraînant une malabsorption. D'un point de vue physiopathologique, les gastrites chroniques avec hypochlorhydrie affectent notamment l'assimilation du fer, du calcium, de la vitamine B12 et des folates. L'insuffisance pancréatique peut, dans le cas d'une malabsorption globale, affecter l'absorption des vitamines liposolubles. Les pathologies hépatobiliaires et pancréatiques peuvent, en interrompant la circulation entéro-hépatique, provoquer une perte de micronutriments tels que la vitamine A, la vitamine D, les folates, la vitamine B12 excrétés dans la bile. Les atrophies villositaires, les entérocolites, mais aussi les séquelles de traitements médico-chirurgicaux (grêle inflammatoire, grêle court, syndrome de l'anse borgne, grêle radique) peuvent également être responsables d'un syndrome de carence par malabsorption souvent multiple en micronutriments (Guéant et coll., 1998).

Enfin, un dernier élément est à prendre en compte dans la survenue d'une carence. Les stocks tissulaires en micronutriments sont très variables selon le type de micronutriments conseillés et ces stocks peuvent être diminués dans certaines pathologies. Le foie est un site de stockage prédominant pour un grand nombre de micronutriments, parmi lesquels la vitamine A, les coenzymes B, le fer. Ainsi, les hépatopathies chroniques, notamment celles provoquées par l'alcoolisme, peuvent constituer une cause favorisante de carence

par diminution des capacités de stockage. Le délai d'apparition entre l'installation d'un déficit apports/besoins et l'apparition d'une carence clinique varie en fonction de ces stocks tissulaires. Classiquement, on considère que les carences en vitamines hydrosolubles apparaissent plus précocement que les carences en vitamines liposolubles, car leurs stocks tissulaires sont plus faibles (Alpers et coll., 1995).

Diagnostic positif d'une carence en micronutriments

Le diagnostic positif d'une carence repose sur des arguments essentiellement cliniques et biologiques, voire paracliniques. Ces signes sont très variables selon le micronutriment considéré et/ou l'existence d'un syndrome de carence affectant plusieurs nutriments. Sur le plan biologique, trois types de tests apportent une contribution au diagnostic positif : le dosage des micronutriments dans le sang, le dosage d'effecteurs métaboliques et les tests enzymatiques de complémentation.

Dosage des micronutriments dans le sang

Selon les cas, ces dosages se font par spectrométrie d'absorption atomique (éléments traces minéraux), par méthodologie microbiologique (coenzymes B), radio-immunologique (vitamine D3, vitamine B12, folates), radio-enzymatique (vitamine B6) ou par CLHP (la plupart des vitamines). La CLHP est de mise en œuvre plus difficile, mais elle est, en général, une méthode de choix, car elle permet de séparer les différentes formes circulantes (vitamers), coenzymatiques ou non, des vitamines, dont certaines constituent d'excellents paramètres d'appréciation de leur métabolisme. Citons notamment le dosage des vitamers de la riboflavine, des folates, de la vitamine B12, de la vitamine A, de la vitamine D. Le dosage dans les érythrocytes est une approche très indirecte de l'évaluation du stock tissulaire, il se pratique notamment pour les folates, pour la vitamine B12, pour la vitamine B1.

Dosage d'effecteurs métaboliques

Le dosage d'effecteurs métaboliques intervient souvent en complément des dosages sériques, ainsi peut-on doser les acides organiques urinaires pour évaluer le statut en coenzymes B, notamment en thiamine et en riboflavine. L'acide lactique, le pyruvate, l' α -cétoglutarate et l'alanine, sont des marqueurs indirects de la carence en vitamine B1. L'homocystéine, l'acide méthylmalonique et la cystathionine sont des marqueurs utiles au dépistage des carences en folates, vitamine B12 et vitamine B6 (Schneede et coll., 1994).

Tests de complémentation enzymatique

Les tests de complémentation sont parfois de meilleurs indicateurs d'une carence tissulaire que le taux circulant de la vitamine ou de l'élément trace considéré. Les activités enzymatiques sont déterminées avant et après complémentation en micronutriments, permettant la détermination d'un rapport α

entre, respectivement, l'activité en présence ou en absence du micronutriment. Le rapport augmente en situation de carence. Ces tests concernent la transcétolase érythrocytaire pour la vitamine B1, la glutathion réductase pour la vitamine B12 et les transaminases érythrocytaires pour la vitamine B6.

Diagnostic étiologique d'une carence

Il repose sur la mise en évidence d'une malabsorption en micronutriments et fait appel à des tests de charge (Guéant et coll., 1998). Le test de charge le plus connu est le test de Schilling qui permet de dépister la malabsorption en vitamine B12 par ingestion de vitamine B12 radiomarquée au cobalt 57 ou 58. L'excrétion urinaire du traceur est déterminée après saturation des protéines de transport endogènes par injection de vitamine B12 non radioactive.

D'autres tests de charge sont également utiles : test de charge en rétinol, avec dosage du rétinol plasmatique, avant et cinq heures après l'administration de rétinyl palmitate afin de déterminer un index RDR (réponse relative à la dose). D'autres tests de charge existent, comme ceux évaluant l'absorption des folates et l'absorption du fer, avec mesure de la concentration plasmatique du fer après ingestion de fer ferrique comparée à celle du fer ferreux.

Les dosages des protéines de transport et des enzymes cibles sont souvent utiles pour le diagnostic des maladies génétiques affectant soit le transport, soit l'activité métabolique du co-enzyme ou de l'élément trace minéral.

Plus récemment ont été mises au point des techniques de génotypage des protéines de transport et des enzymes cibles qui permettront, dans un avenir proche, de tenir compte des facteurs génétiques dans la définition des besoins et de l'identification de groupes à risques. Cela concerne notamment le génotypage de la MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase) et de la transcobalamine.

Les tests cellulaires réalisés souvent sur fibroblastes permettent de rechercher les anomalies du transport et du métabolisme intracellulaire des coenzymes. Ils consistent à étudier l'incorporation de précurseurs métaboliques radiomarqués et de déterminer le taux de conversion en produit métabolique. Ces taux sont notamment utiles pour dépister les affections congénitales du transport intracellulaire des cobalamines.

Carences en principaux micronutriments inorganiques

Les carences en principaux micronutriments concernent le calcium, le magnésium, le fer et le zinc. Elles peuvent résulter d'une baisse d'apport nutritionnel ou de circonstances pathologiques ou physiopathologiques qui augmentent les besoins.

Calcium

Les besoins en calcium, cation majoritaire du tissu osseux, sont corrélés aux apports énergétiques. Le calcium est principalement apporté par les aliments d'origine lactée, ainsi que par les fruits et légumes, la viande et le poisson. L'absorption du calcium dépend du pH gastrique. À pH acide, inférieur à 3,5, le citrate et le phosphate de calcium sont solubles et le calcium est sous forme ionisée. Le rôle de la caséine est mal précisé, ainsi que l'effet de l'hydrolyse de la caséine par la pepsine. À pH neutre, le calcium est principalement sous forme de phosphate de calcium en suspension dans des micelles de caséine. Le calcium peut également se complexer avec d'autres anions tels que le citrate. Le calcium d'origine végétale peut se complexer avec des phytates, des oxalates et autres fibres non digestibles qui peuvent diminuer sa biodisponibilité. Dans les aliments d'origine animale, le calcium est complexé avec les protéines et il est probable que l'hydrolyse des protéines augmente sa biodisponibilité. La digestion des lipides affecte également l'absorption du calcium. En effet, le calcium peut coprécipiter avec les acides gras. À l'opposé, le lactose, le fructose et le glucose ont un effet favorable sur l'absorption du calcium (Alpers et coll., 1995).

Parmi les sources principales de calcium dans l'alimentation, on citera les yaourts, les fromages, le lait, les fruits secs, le chocolat. Les apports moyens journaliers sont estimés à 800 mg/j chez l'adulte ; ils sont compris entre 800 et 1 500 mg/j chez le sujet âgé, sans qu'il y ait de consensus (Aras et Olmez, 1995). Les apports nutritionnels sont augmentés de respectivement 300 et 200 mg/j au cours de la grossesse et de l'allaitement. Ils augmentent de 400 à 800 mg/j au cours de la première décennie et se situent à 1 200 mg/j pendant la période de croissance de l'adolescence.

L'évaluation du statut en calcium repose sur le dosage du calcium ionisé plasmatique. Le calcium non ionisé est complexé aux protéines de manière pH-dépendante, ce qui explique que l'acidose ou l'hypoprotéïnémie peuvent donner une fausse hypocalcémie. La phosphatase alcaline sérique représente à la fois l'activité enzymatique d'origine hépatique et d'origine osseuse. Il y a une augmentation de cette activité en cas de résorption du tissu osseux. L'élévation de l'activité est observée pour une modification importante du statut en calcium et la détermination des isoenzymes par électrophorèse permet de faire la part entre les activités d'origine hépatique et osseuse. Le dosage en PTH (hormone parathyroïdienne) est également utile en cas d'hypercalcémie, ainsi que le dosage de la 25 OH-D₃ et de la 1,25 OH₂-D₃. En cas de carence d'apport ou de malabsorption en calcium, on observe une hypocalcémie, une hypophosphatémie, une diminution de la vitamine D et une augmentation de la parathormone dans le sang. L'hypocalcémie provoquée par une hypoparathyroïdie s'accompagne d'une hyperphosphatémie et d'une diminution de la parathormone sérique. Il est utile de pouvoir estimer la densité

osseuse par absorptiométrie biphotonique ou par tomodensitométrie. Parmi les aires osseuses, la colonne lombaire est classiquement utilisée comme aire de référence.

Les principales causes de carence en calcium sont les carences d'apport, dans la mesure où les apports sont souvent proches des besoins. Toutes les circonstances pathologiques ou physiopathologiques qui augmentent les besoins en calcium sont donc susceptibles de générer une carence. La carence en vitamine D s'accompagne d'une carence en calcium à la fois par trouble de l'absorption, trouble du métabolisme et trouble de l'incorporation osseuse du calcium. Ainsi, on décrit deux types d'ostéoporose : le type 1 correspond principalement à la ménopause avec une densité osseuse normale ou subnormale, une diminution de la parathormone sérique, une calcémie normale ou diminuée et un effet favorable du traitement œstrogénique ; au contraire, l'ostéoporose de type 2 concerne le sujet âgé, se traduit par une diminution de la densité osseuse, la survenue fréquente de fractures (col du fémur notamment), une augmentation du taux de parathormone sérique, une diminution du taux de vitamine D sérique et un effet favorable du traitement combiné par vitamine D et apport calcique.

L'intérêt d'une supplémentation en calcium pendant et après la période d'allaitement était classiquement admis. Cependant, un travail récent a montré que chez des femmes recevant un apport alimentaire insuffisant, inférieur à 800 mg/j, une supplémentation de 1 000 mg/j n'avait pas d'effet significatif sur la densité osseuse, à la fois pendant et après l'allaitement. Il n'y avait pas non plus d'effet sur le contenu en calcium du lait maternel. Dans cette étude, le groupe de femmes allaitantes était comparé à un groupe de femmes non allaitantes, et la densité osseuse était déterminée respectivement au bout de 3 mois et 6 mois de post-partum (Prentice, 1997 ; Kalkwarf et coll., 1997). La supplémentation en calcium est cependant de plus en plus utilisée, à la fois dans la prévention de l'ostéoporose et pour son effet protecteur vis-à-vis de l'hypertension artérielle. Un effet protecteur du calcium vis-à-vis des cancers colo-rectaux a également été évoqué et pourrait être expliqué par une modification de l'excrétion en acides biliaires, avec notamment une diminution de l'acide chénodésoxycholique et de l'acide lithocholique (Lupton et coll., 1996).

Magnésium

Comme pour le calcium, les apports en magnésium sont étroitement corrélés aux apports énergétiques. Les principales sources en magnésium sont la viande, les produits de la mer, les végétaux, les fruits secs, les céréales. Le magnésium est complexé aux protéines et aux fibres, ainsi qu'aux porphyrines dans les plantes. L'absorption a lieu principalement au niveau de l'intestin distal, au contraire du calcium. Comme pour le calcium, il existe une complexation avec des anions, notamment les phosphates, les phytates et les oxalates, qui peuvent retarder son absorption. L'absorption est passive, mais il

existe une interférence avec celle du calcium. Le stock de l'organisme en magnésium est estimé à 2 000 mEq, dont plus de 90 % au niveau intracellulaire, ce qui explique la difficulté à évaluer le statut en magnésium et illustre la faible valeur de la concentration du magnésium sérique. Le contenu du magnésium dans les cellules mononucléées sanguines semble être plus représentatif du statut. L'excrétion urinaire du magnésium dépend des apports et de l'absorption en l'absence de pathologie rénale (Shils et Rude, 1996).

Les principales causes de carence en magnésium sont les malabsorptions et la pathologie rénale par diminution de la réabsorption tubulaire. La maladie alcoolique chronique est également une cause classique plurifactorielle, à la fois digestive, rénale et métabolique, et avec diminution des apports. La carence d'apport, en dehors de ce contexte, est en revanche exceptionnelle. Certains traitements peuvent provoquer une carence en magnésium : diurétiques, cysplatine, aminoglycoside, amphotéricine (Al-Ghamdi et coll., 1994).

Plusieurs travaux ont évoqué le rôle possible d'une carence relative en magnésium par un apport insuffisant dans les maladies cardiovasculaires et dans l'hypertension, mais ceci reste très controversé. Deux études randomisées ont utilisé du magnésium intraveineux chez des patients présentant un infarctus du myocarde, avec des effets thérapeutiques discutables. L'effet du magnésium portait sur la diminution de la morbidité, de la mortalité et de la survenue de troubles du rythme (Shils et Rude, 1996). Parmi les effets biologiques évoqués, la carence en magnésium provoquerait une prolifération endothéliale, une altération des fibres d'élastine, une augmentation de l'infiltrat inflammatoire et des calcifications. De plus, le magnésium affecterait la sécrétion de PDGF (*Platelet-derived growth factor*) au niveau des myocytes (Yokoyama et coll., 1996). Il faut cependant se poser le problème d'un déficit en magnésium, en cas de pathologie digestive, notamment en cas de diarrhée chronique, stéatorrhée, syndrome de grêle court ou fistule. L'alimentation parentérale nécessite également une supplémentation en magnésium. Une hypomagnésémie ou déficit en magnésium peut provoquer une hypokaliémie et une hypocalcémie réfractaires qui ne peuvent être traitées que par une supplémentation en magnésium. Un déficit en magnésium est depuis longtemps supposé être associé aux diabètes de type 1 et de type 2. L'hypomagnésémie semble plus fréquente dans les diabètes mal contrôlés et pourrait aggraver le syndrome d'insulinorésistance (Tostello, 1996).

Fer

Au contraire des autres oligo-éléments, la régulation du statut en fer est la seule qui porte principalement sur l'adaptation de l'absorption intestinale. Les principales pertes sont digestives, urinaires et cutanées, et, chez la femme, menstruelles. Les besoins en fer, estimés à partir des pertes quotidiennes, sont donc très variables. Les apports nutritionnels conseillés varient entre 6 mg dans la première décennie, 15 mg dans la deuxième décennie, 15 mg chez la

femme adulte préménopausique et 10 mg chez l'adulte. Les besoins quotidiens sont fortement augmentés, à 30 mg, pendant la grossesse. Dans l'alimentation de type occidentale, le fer est apporté à la fois par les végétaux, tels que les céréales, les haricots verts, certains fruits (abricots, fruits secs), et par la viande (Lynch et Baynes, 1996). L'absorption du fer est fortement favorisée par l'acide ascorbique qui réduit le fer ferrique en fer ferreux. Environ 40 % à 70 % du fer est sous forme hémique et subit une absorption qui pourrait mettre en jeu un récepteur digestif spécifique. L'absorption du fer ionique est plus complexe. Le fer ferrique est réduit en fer ferreux sous l'influence du pH acide de l'estomac. L'acide ascorbique joue un rôle adjuvant très efficace. Il existe une interférence avec les autres oligo-éléments minéraux : le molybdène, le nickel et le cuivre (Bonkovski et coll., 1996). L'absorption est optimale au niveau du grêle proximal. Le rendement digestif ou la biodisponibilité du fer ionique est inférieure à celle du fer hémique, et le fer incorporé dans les aliments, tels que les céréales, a souvent une mauvaise biodisponibilité (Donovan et Gibson, 1995). Un certain nombre d'autres nutriments peuvent diminuer son absorption, tels que le calcium, les phosphates, les phytates, les polyphénols contenus dans le thé (Gabrielli et De Sandre, 1995). Les traitements médicamenteux par anti-acides diminuent également cette absorption. L'évaluation du statut en fer comprend classiquement la détermination des taux sériques de fer, de transferrine, sa protéine de transport au niveau sanguin et de ferritine, protéine reflet des stocks intracellulaires. S'y adjoint l'évaluation du coefficient de saturation en fer de la transferrine. En cas de carence en fer, il existe une diminution du coefficient de saturation du fer sérique et de concentrations sériques en transferrine et en ferritine. Plus récemment, un nouveau marqueur du statut en fer a été proposé, il s'agit du récepteur soluble de la transferrine dont la concentration sérique est théoriquement corrélée au stock en fer de l'organisme. Ce marqueur extrêmement sensible, mais non spécifique, car également augmenté dans certaines hémopathies, permettra probablement de réviser les données actuelles sur les apports nutritionnels conseillés (Lynch et Baynes, 1996).

La carence en fer, outre l'anémie hypochrome microcytaire, peut être responsable de syndromes variés, notamment de troubles cognitifs, troubles de la croissance staturo-pondérale, alopecie, asthénie, anorexie, troubles de l'immunité avec sensibilité aux infections, stomatite, koïlonychie.

Les carences en fer sont classiquement fréquentes dans plusieurs groupes à risque, dont les enfants en période de croissance, les femmes en période d'activité génitale et les femmes enceintes. Cependant, dans certains pays, dont les États-Unis, la supplémentation en fer par l'intermédiaire d'aliments enrichis ou de gélules multivitaminiques est fréquente. Il semble d'autre part, selon certains auteurs, que les apports nutritionnels conseillés soient surestimés (Lynch et Baynes, 1996). Récemment, des données épidémiologiques ont suggéré qu'une augmentation, même modeste, dans les stocks de fer de l'organisme, dans une proportion considérée jusqu'à présent sans effet secondaire,

serait un possible facteur de risque de maladie coronarienne ischémique et de cancer. Ainsi, certains recommandent désormais de réviser les apports nutritionnels conseillés en fer chez l'adulte masculin et chez la femme en période de grossesse et d'allaitement (Lynch et Baynes, 1996). La carence en fer semble plus fréquente dans la dénutrition protéino-énergétique. Par ailleurs, elle serait responsable de troubles du développement chez l'enfant, mettant en cause l'acquisition des fonctions motrices et cognitives. Récemment, Bruner et coll. (1996) ont montré qu'une supplémentation en fer de jeunes adolescentes avait un effet significatif sur les fonctions cognitives, dans un contexte de carence relative avec ferritinémie basse et absence de syndrome anémique. Les troubles cognitifs fréquemment observés dans la malnutrition pourraient ainsi être en rapport avec les carences en fer (Pollitt, 1993, 1995 ; Adamson, 1996).

Les principales causes de carence en fer sont, outre l'augmentation des besoins en rapport avec la croissance, les saignements d'origine gynécologique ou la grossesse, l'augmentation des pertes ou les saignements digestifs (hémorroïdes...) ou autres (épistaxis, hématuries). Les syndromes de malabsorption peuvent s'accompagner de carence en fer, c'est notamment le cas de la maladie cœliaque et des gastrites chroniques. Les carences en fer semblent également relativement fréquentes chez les enfants végétariens (Nathan et coll., 1996).

Zinc

Le zinc est l'élément trace le plus abondant, après le fer, dans l'organisme. Il intervient comme cofacteur dans l'activité de nombreuses enzymes et joue un rôle essentiel, y compris au niveau de la régulation des gènes. Ceci explique que la carence en zinc puisse se manifester par des symptômes très variés, en dehors d'une affection génétique très rare, l'acrodermatite entéropathique, qui met en cause son absorption. Les besoins en zinc sont estimés à 15 mg/j chez l'adulte de sexe masculin et 12 mg/j chez la femme, les apports nutritionnels conseillés étant à rapporter au poids. Les besoins sont augmentés chez l'enfant en période de croissance et chez le prématuré (Prasad, 1996 ; Wasney et coll., 1996) et la période de développement foetal est particulièrement cruciale, notamment les vingt premières semaines de gestation (Nishi, 1996 ; Golub et coll., 1995). Les apports nutritionnels conseillés sont ainsi augmentés de 3 mg par jour pendant la grossesse et de 7 mg par jour pendant l'allaitement (Prasad, 1996).

La biodisponibilité du zinc alimentaire est d'environ 30 % à 40 %. Le zinc est présent dans de nombreux aliments, principalement dans les dérivés du lait, les œufs, les fruits secs, les fruits de mer, les abats, les céréales. Le lait maternel est pauvre en zinc. Les apports quotidiens sont proches des apports nutritionnels conseillés. L'évaluation du statut en zinc repose sur la mesure du zinc plasmatique qui est un signe tardif de la carence en zinc. La charge en zinc des neutrophiles a été proposée, mais reste peu utilisée. L'excrétion urinaire du

zinc est également peu utile. Le dosage du zinc dans les phanères est possible mais reste du domaine de la recherche. L'absorption du zinc se fait principalement au niveau du grêle proximal, à la fois par un mécanisme saturable spécifique et un mécanisme non saturable. Il existe une métallothionéine au niveau de la bordure en brosse qui lie le zinc en compétition avec le cuivre. Ceci explique l'efficacité d'un traitement par le zinc pour diminuer l'absorption du cuivre dans la maladie de Wilson. L'absorption du zinc est également diminuée par les phosphates, les phytates, les acides aminés. Dans le plasma, le zinc se lie à l' α_2 microglobuline et à la transferrine, mais 60 % sont associés de façon très labile à l'albumine. Il est stocké dans le foie par une métallothionéine.

Les manifestations cliniques de carence en zinc sont très variées et peuvent être cutanées ou muqueuses : eczéma, ulcérations, atrophie muqueuse. On décrit également des troubles de la croissance, un hypogonadisme, des troubles neurologiques (syndrome confusionnel, dépression), des troubles des phanères avec alopecie, un syndrome dysimmunitaire avec une sensibilité accrue aux infections.

Les principales causes de carence en zinc sont, outre la malnutrition dans les pays en voie de développement où il existe une carence d'apport (Chevalier, 1995), les syndromes de malabsorption, les maladies inflammatoires digestives, les syndromes néphrotiques, la maladie alcoolique au stade de cirrhose hépatique décompensée et l'hémodialyse.

Autres micronutriments inorganiques

Les apports en iode sont étroitement dépendants de la teneur de l'eau en iode. Les apports nutritionnels conseillés sont de 100 μg par jour chez l'adulte et l'adolescent, de 60 à 100 μg chez les enfants de 1 à 10 ans et de 35 à 40 μg chez le nourrisson. Les manifestations de la carence sont polymorphes (Delange, 1994). Elles incluent outre les dysfonctions thyroïdiennes, le goitre endémique et le crétinisme, des troubles du développement mental, ainsi que des troubles cognitifs, une augmentation de la mortalité périnatale et infantile et une diminution de la fertilité (Dunn, 1994). Le goitre endémique est la résultante de plusieurs facteurs et n'est pas expliqué uniquement par une adaptation à la carence en iode. Il existe un trouble de la synthèse de la thyroglobuline, de la sécrétion en iode et en hormones thyroïdiennes. L'adaptation de la thyroïde à un apport insuffisant en iode comporte une augmentation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La synthèse préférentielle est la sécrétion de triiodothyronine et l'augmentation de sécrétion de TSH qui participent, à long terme, à la genèse du goitre (Dumont et coll., 1995 ; Kristensen et coll., 1995). Des facteurs aggravants peuvent s'ajouter, notamment l'existence d'auto-anticorps et l'existence d'une carence surajoutée en sélénium. Les carences modérées en iode peuvent être responsables de troubles cognitifs et d'un déficit intellectuel en l'absence de signe évident de crétinisme endémique. Les groupes à risque de carence en iode sont les

femmes enceintes, les nouveau-nés et les enfants en période de croissance. Le statut en iode a été récemment évalué dans les pays européens (Delange, 1994). L'un des marqueurs les plus utiles est la concentration urinaire en iode. L'excrétion urinaire était supérieure à 100 µg par jour dans les Pays-Bas, la Finlande, la Suède et la Suisse. L'Allemagne et les pays du sud de l'Europe présentent les taux d'excrétion les plus bas. Il existe par ailleurs des zones endémiques de carence en iode, notamment en Belgique, en France, dans le Royaume-Uni et dans les pays de l'Est européen. Il semble que le risque de cancer de la thyroïde, lors d'un accident nucléaire, soit augmenté lors des carences en iode. La meilleure prévention de la carence en iode est l'addition du sel de cuisine dans une proportion d'une part d'iodure pour 10 000 à 50 000 parts de sodium (Dunn, 1996). Il serait souhaitable que le même type de démarche soit fait dans l'industrie alimentaire, notamment l'industrie des fromages, du pain et des aliments d'élevage.

La teneur en cuivre des aliments est très variable. Il est principalement présent dans la viande, le chocolat, les fruits de mer et sa teneur est faible dans le lait de vache. Les apports nutritionnels conseillés sont fonction des apports énergétiques chez l'enfant, ils sont de l'ordre de 0,3 µmole par kilojoule. Le syndrome de Menkes est une cause génétique liée au chromosome X de carence en cuivre par malabsorption et troubles du transport. L'évaluation du statut en cuivre est classiquement réalisée par détermination des concentrations sériques en cuivre et en céruléoplasmine (Olivares et Uauy, 1996 ; Linder et Hazegh-Azam, 1996). Les cas de carence en cuivre sont multiples ; parmi ceux-ci, les carences d'apport et les syndromes de malabsorption sont les cas les plus fréquents. L'augmentation des besoins, conjointement à une capacité de stock hépatique limitée, explique la fréquence des carences en cuivre chez les prématurés. Les carences d'apport chez l'enfant sont notamment dues à des apports alimentaires comportant une fraction excessive en produits dérivés du lait de vache. Les suppléments oraux en zinc, en fer et en vitamine C diminuent l'absorption du cuivre et constituent un facteur aggravant. On décrit également des carences en cuivre dans la maladie cœliaque, la mucoviscidose, le syndrome du grêle court, les diarrhées chroniques. Les effets de la carence en cuivre sont très variables. Ils comportent, entre autres, une anémie, une neutropénie, des troubles du métabolisme osseux avec ostéoporose, des fractures des os longs (Percival, 1995). Il existe également, plus rarement, une hypopigmentation cutanée, une hypotonie, des troubles de la croissance, une augmentation de la sensibilité aux infections, des troubles du métabolisme des lipoprotéines. La production d'interleukine 2 serait également diminuée en cas de carence en cuivre (O'Dell, 1994).

Les apports en sélénium sont très variables selon les régions et dépendent notamment de la teneur en sélénium du sol (Burk, 1993). Ce micronutriment joue un rôle important dans le métabolisme des radicaux libres, car il est nécessaire à la synthèse de sélénoprotéines, telles que la glutathion peroxydase, et à la synthèse d'un ARN de transfert correspondant à l'incorporation

de sélénocystéine dans les protéines (Badmaev et coll., 1996). Les apports sont de l'ordre de 50 à 200 µg par jour dans les pays industrialisés, mais dans certains de ces pays, telle la Nouvelle-Zélande, la teneur en sélénium du sol est basse et les apports sont de l'ordre de 25 µg par jour. Dans une région de la Chine, les apports sont très bas, de l'ordre de 7 µg par jour (Levander et Whanger, 1996). La carence en sélénium a permis d'individualiser la maladie de Keshan qui comporte une cardiomyopathie avec nécrose diffuse des cellules myocardiques, qui peut être prévenue par une supplémentation en sélénium (Burk, 1993). La maladie de Kashin-Beck se traduit par une nécrose du cartilage et des troubles de la croissance osseuse épiphysaire. L'implication de la carence en sélénium dans cette maladie est discutée.

Carences en principales vitamines

Des carences vitaminiques peuvent apparaître soit au cours de situations pathologiques, plus rarement, en raison d'apport nutritionnels insuffisants.

Vitamine B1

Elle est abondante dans les sons, les germes de céréales, la levure de bière, mais aussi les abats, la viande de porc, le lait et les œufs avec une grande variabilité de la teneur selon les aliments. La carence entraîne des signes neurologiques et neuropsychiques, dermatologiques et hématologiques. Des cas d'anémie mégalo-blastique ont été rapportés. Le statut en vitamine B1 est évalué par son dosage dans les urines (représentation des apports), dans le sang ou par le test de complémentation des transcétolases érythrocytaires.

Les besoins sont corrélés au métabolisme énergétique. Ils sont de 0,5 mg/1 000 kcal chez l'homme et la femme, 0,6 mg/1 000 kcal chez la femme enceinte et la femme allaitante, et compris entre 0,4 et 0,5 mg/1 000 kcal selon l'âge, chez l'enfant. Les apports nutritionnels conseillés chez le sujet âgé sont mal précisés, mais probablement supérieurs à 0,5 mg/1 000 kcal (Rudman, 1987 ; Wilson, 1987).

La carence doit être recherchée, notamment chez l'alcoolique chronique. Elle est rare en dehors de ce contexte. Quelques cas de carence en vitamine B1 ont été rapportés chez les femmes enceintes où les troubles cardiovasculaires observés posent un problème de diagnostic différentiel avec l'éclampsie. La carence peut s'accompagner d'une acidose lactique qui aggrave l'insuffisance cardiaque.

Riboflavine

Les besoins sont corrélés aux apports énergétiques. Ils sont également fonction d'une importante production endogène d'origine bactérienne. Les apports moyens journaliers sont de l'ordre de 2,7 mg/j dans une alimentation de

type occidental, tandis que les apports nutritionnels conseillés sont d'environ 0,6 mg/1 000 kcal. Ils correspondent à un apport de 1,8 mg/j chez l'homme adulte, 1,4 mg/j chez la femme adulte, 1,6 et 1,8 mg/j respectivement chez la femme enceinte et la femme allaitante. Les apports nutritionnels conseillés chez l'enfant varient de 0,4 à 1,2 mg/j selon l'âge et les pays occidentaux considérés (Hauser, 1985 ; Bates, 1987).

L'évaluation du statut vitaminique repose sur la détermination des taux sanguin et urinaire de la vitamine B2. L'excrétion urinaire est surtout intéressante dans les études épidémiologiques. Les dosages sanguins font appel à la CLHP des vitamers plasmatiques et érythrocytaires permettant d'apprécier le taux de conversion de flavine en mono- et dinucléotides, conversion qui dépend d'une activité kinase inductible par les hormones thyroïdiennes. Notre groupe a ainsi récemment montré que le syndrome de basse T3, fréquemment observé dans un cadre de dénutrition est corrélé à la diminution de conversion de la riboflavine en vitamer nucléotidique. La détermination du test de complémentation de l'activité glutathion réductase est également utile (Glatzle et Körner, 1970). La valeur seuil du coefficient α pour déterminer un syndrome de carence est variable, comprise entre 1,2 et 1,5, selon les équipes.

La carence provoque des lésions cutanées, muqueuses (stomatite, chéilite, glossite, dermite séborrhéique), oculaires, ainsi qu'une anémie hypochrome. Les principales causes de carence sont l'alcoolisme et les pathologies digestives responsables de malabsorption (Le Moël, 1998).

Il existe une controverse sur le statut en vitamine B2 et l'utilisation prolongée des contraceptifs oraux, néanmoins il ne semble pas que les œstroprogestatifs soient responsables de carence avérée.

Pyridoxine

Les besoins en pyridoxine sont corrélés avec les apports protéiques. Ils dépendent de l'environnement, dans la mesure où la production endogène par la flore saprophyte constitue une part importante des apports quotidiens. Ils sont estimés à 0,016 mg/g de protéines chez l'adulte, à 0,015 mg/g chez le nourrisson et à 0,02 mg/g chez le jeune enfant. Les apports nutritionnels conseillés sont par conséquent, estimés de 1 à 3 mg/j selon les pays et les auteurs chez l'adulte de sexe masculin et de 1,1 à 2 mg/j chez l'adulte de sexe féminin. En période de grossesse et d'allaitement, les besoins sont respectivement augmentés à 2,2 et 2,1 mg/j. Chez l'enfant, ils varient de 1 à 1,4 mg/j selon la tranche d'âge considérée (Driskell, 1994).

Comme pour la plupart des coenzymes B, la carence associe des signes muqueux, dont une glossite, à une neuropathie périphérique ; il existe de rares cas d'anémie mégalo-blastique, même si, classiquement, l'anémie observée est hypochrome, associée à une augmentation du fer sérique et à un syndrome dysimmunitaire. La vitamine B6 est, avec la vitamine B12 et les folates, l'un des coenzymes clés du métabolisme de l'homocystéine et une carence en

vitamine B6 peut se traduire par une hyperhomocystéinémie, conjointement à une augmentation de la cystathionine sérique (Ubbink et coll., 1993 ; Joosten et coll., 1993).

La vitamine B6 est nécessaire à la conversion du tryptophane en acide nicotinique (Freese et coll., 1990 ; Vandekamp et Snider, 1995), ce qui rend possible l'association d'une carence en pyridoxine et en acide nicotinique responsable d'une pellagre. Ce lien métabolique peut expliquer également une diminution de synthèse de sérotonine pouvant potentiellement participer aux signes neurologiques.

Les principales étiologies de carence en vitamine B6 sont les malabsorptions. L'atrophie villositaire peut être en cause, car l'absorption de ce micronutriments se fait par transport passif au niveau du grêle proximal. L'alcoolisme et les causes iatrogènes sont également des étiologies fréquentes. Enfin, il existe des troubles héréditaires du métabolisme qui se manifestent sur le plan biologique par une homocystéinurie, une cystathioninurie, voire une xanthurie, et, sur le plan clinique, par un retard mental et des manifestations cardiovasculaires. Les carences en vitamine B6 seraient relativement fréquentes chez le sujet âgé à un stade infraclinique avec élévation de l'homocystéinémie, sans que l'implication de la maladie coronarienne ait pu être clairement établie (Joosten et coll., 1993).

Folates

Les besoins en folates sont compris entre 1 µg/kg chez l'adulte et 4 µg/kg chez l'enfant. Ils sont multipliés par 3 en période de grossesse et d'allaitement. Ils ont fait l'objet de plusieurs enquêtes dans la population française, dont l'étude Val-de-Marne et l'étude SU.VI.MAX qui estiment les apports chez l'adulte entre 260 et 340 µg/j. La révision des apports nutritionnels conseillés en France propose une estimation à 200-250 µg/j chez l'adulte de sexe masculin, 150 à 200 µg/j chez la femme et 120 à 150 µg/j chez l'enfant (Food and Nutrition Board, 1989 ; Zittoun, 1998 ; O'Keefe et coll., 1995).

La biodisponibilité de l'acide folique est variable selon la forme alimentaire. La plus grande partie des folates alimentaires se présentent sous forme de polyglutamates avec 2 à 7 résidus glutamates par molécule, dont l'hydrolyse par une enzyme membranaire conjugase et une enzyme lysosomale constitue une étape limitante de l'absorption intestinale (Rosenberg, 1990). La biodisponibilité est de 30 % dans le jus d'orange et de 60 % dans le lait de vache. Avec la vitamine B12, l'acide folique est l'un des coenzymes donneurs d'unités monocarbonées, et notamment de groupements méthyles, et participe ainsi à la synthèse d'un certain nombre d'acides aminés dont la méthionine, qui a pour précurseur déméthylé l'homocystéine, et à la synthèse de l'acide thymidilique, lui-même nécessaire à la synthèse de l'ADN. Ce rôle métabolique explique que le syndrome carenciel affecte principalement les cellules à renouvellement rapide et provoque ainsi des troubles de l'érythropoïèse, avec

une anémie macrocytaire sévère, voire mégaloblastique, une neuropathie et une altération des muqueuses.

Le diagnostic de carence repose sur le dosage des folates sériques et érythrocytaires, sur le dosage de l'homocystéine et de la cystathionine sériques. Au stade infraclinique et clinique, l'existence d'une macrocytose, même isolée (sans anémie), est un bon critère diagnostique. L'existence d'une mégaloblastose médullaire représente un stade avancé de la carence. Les causes principales de carence en folates sont les malabsorptions digestives, notamment par atrophie villositaire. La maladie coéliqua se traduit souvent par une carence en folates pouvant participer au syndrome dysimmunitaire. La carence en folates est fréquente chez l'alcoolique et est la résultante de plusieurs facteurs, parmi lesquels une diminution de l'absorption digestive et une diminution de la capacité de stockage hépatique, facteur physiopathologique prédominant, car les stocks en folates ne permettent normalement qu'une couverture d'environ 3 mois des besoins.

Parmi les groupes à risque où il existe un déséquilibre entre les apports et les besoins, il faut citer la femme enceinte ou allaitante. La contraception œstroprogestative a également été incriminée comme facteur de risque. Enfin, il existe des causes iatrogènes de carence, mettant en cause soit l'absorption, soit l'inhibition des activités enzymatiques folates-dépendantes. Il existe une malabsorption des folates chez les patients infectés par le virus du sida dès le stade de la séropositivité et de l'existence de troubles du transit digestif. La carence en folates chez les malades atteints par le sida a été prouvée dans plusieurs études et il est probable, même si cela n'est pas encore démontré, que la trithérapie améliorerait le statut nutritionnel de ces patients, non seulement en ce qui concerne les macronutriments, mais également pour ce qui est des micronutriments. Parmi ces dérivés, les folates représentent une des vitamines d'intérêt majeur. Les enquêtes françaises ont montré qu'environ 2 % à 5 % des femmes en période d'activité génitale présentent un risque élevé de déficience en folates, lesquelles sont basées sur les apports nutritionnels conseillés et il est difficile de conclure sur le pourcentage réel des carences infracliniques dans cette fraction de la population. Les besoins sont, de toute façon, fonction du polymorphisme génétique et, de ce point de vue, le génotype de la méthylène tétrahydrofolate réductase est un paramètre important à prendre en compte. La carence en acide folique peut être potentiellement impliquée dans les anomalies de fermeture du tube neural embryonnaire, dans les premières semaines de la grossesse, avec notamment pour conséquence une anencéphalie, une encéphalocèle ou, plus fréquemment, un spina bifida (Mills et coll., 1995). Une étude multicentrique a récemment montré en Grande-Bretagne un abaissement important des spina bifida chez les enfants nés de mères supplémentées en acide folique dans les périodes péri-conceptionnelles. Parce qu'elle s'accompagne d'une augmentation même modérée de l'homocystéinémie, la carence en folates est également considérée comme un

possible facteur indépendant de survenue de maladie cardiovasculaire touchant les territoires coronariens ou périphériques. Dans une étude récente réalisée sur 18 000 sujets norvégiens, les sujets présentaient un taux plasmatique en folates inversement corrélé à celui de l'homocystéine. Les personnes dont la concentration en l'homocystéine sérique dépassait 40 $\mu\text{mol/l}$ (0,4 % des cas) présentaient une mutation homozygote C677T de la méthyltétrahydrofolate réductase. Ceci pose le problème d'une supplémentation systématique en acide folique chez les patients présentant ce génotype dans le but de réduire le risque de maladie cardiovasculaire (Guttormsen et coll., 1996). La prévalence comparée de la carence en acide folique aux États-Unis et en France est difficile à établir, mais il semble que, globalement, l'alimentation en France apporte plus de folates et pourrait masquer le déficit en folates chez des sujets prédisposés à une telle carence. Récemment, plusieurs travaux nord-américains ont prôné l'intérêt d'une supplémentation systématique dans la population et des évaluations à grande échelle ont été réalisées par enrichissement d'un ou plusieurs aliments, tels que les produits dérivés des céréales utilisés au petit déjeuner. Dans un travail récent, il a été montré qu'une supplémentation correspondant au double des apports nutritionnels conseillés avait un effet significatif sur l'abaissement du taux circulant d'homocystéine, sans que l'on puisse conclure sur le réel intérêt que cet abaissement pourrait entraîner sur la prévention des maladies cardiovasculaires (Malinow et coll., 1998). Plusieurs années seront nécessaires pour pouvoir évaluer l'impact réel d'un tel effet. On peut cependant conseiller en France une alimentation riche en folates comportant des légumes verts, des œufs, du fromage fermenté, des produits à base de foie et certains fruits tels que les oranges, les melons.

La carence en folates (Joosten et coll., 1993 ; Rosenberg, 1990) est relativement fréquente chez le sujet âgé où elle peut se traduire par une anémie macrocytaire sévère. Elle résulte d'un trouble de l'absorption pouvant mettre en cause une gastrite achlorhydrique et/ou un déséquilibre de la flore intestinale et/ou une atrophie villositaire. Il n'y a cependant pas nécessité à une supplémentation systématique, mais plutôt à un dépistage attentif chez les sujets en institution, chez lesquels se surajoute souvent une diminution des apports.

Vitamine B12

La vitamine B12 est l'un des micronutriments dont les apports et les besoins sont les plus faibles chez l'homme, ce qui, si l'on tient compte de son importance considérable dans le métabolisme peut, d'un point de vue finaliste, expliquer la très grande complexité de son métabolisme, dans les phases digestives plasmatiques et cellulaires (Aimone-Gastin et coll., 1998). Le contenu total de l'organisme en vitamine B12 est de l'ordre de 2 à 2,5 mg avec un site de stockage hépatique prédominant, où ce micronutriment est complexé à des protéines, et un deuxième, le rein, site où il est stocké sous forme

libre. La demi-vie de la vitamine B12 stockée est ainsi estimée à une période allant de 480 à 1 284 jours, avec une perte quotidienne moyenne en cobalamine d'environ 1,3 µg. Les sources en cobalamine sont les aliments d'origine animale, notamment les abats (foie, rein de bœuf...), les fruits de mer, les poissons et, dans une proportion plus modeste, les dérivés du lait et les œufs. L'alimentation apporte environ 5 à 15 µg/j de vitamine B12. Il existe une synthèse endogène de vitamine dont le siège est colique et n'est, par conséquent, pas utilisable par l'organisme, puisque l'absorption se fait spécifiquement par une endocytose récepteur-médiée de la vitamine B12 combinée au facteur intrinsèque au niveau de l'iléon distal (Guéant et Nicolas, 1990). Le niveau de biodisponibilité de la vitamine B12 est difficile à estimer. La cuisson des aliments entraîne une dénaturation d'environ 50 % de la vitamine, et la sécrétion gastrique acido-peptique est indispensable au relargage de la vitamine B12 alimentaire. Il peut exister des interférences avec d'autres vitamines : ainsi l'ingestion de doses pharmacologiques de vitamine C peut oxyder et dénaturer la vitamine B12 alimentaire (Guéant et coll., 1998).

Les apports nutritionnels conseillés sont estimés à 2 µg/j chez l'adulte et 0,3 µg/j chez le nouveau-né. Les besoins chez la femme enceinte et allaitante n'ont pas fait l'objet d'estimation précise, ils seraient modérément augmentés d'un facteur de 30 % à 40 % (FAO/WHO, 1988).

La carence en vitamine B12 se traduit par une macrocytose, puis une anémie mégalo-blastique, souvent associée à une leucopénie et une thrombopénie (Herbert, 1994). Les signes neurologiques sont souvent dissociés des manifestations hématologiques et peuvent précéder ces derniers (Lindenbaum et coll., 1988). Il existe une neuropathie périphérique par démyélinisation médullaire. L'atteinte du système nerveux central se traduit également par des signes cognitifs, la possibilité d'un syndrome dépressif, des troubles de la mémoire et, à un stade avancé, un syndrome démentiel (Savage et Lindenbaum, 1995). Sur le plan digestif, il existe une atrophie muqueuse avec notamment une atrophie villositaire qui peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une maladie coeliaque et, plus classiquement, une glossite. Le traitement de la carence se fait classiquement par voie orale, mais il est également possible de proposer une vitaminothérapie par voie orale (Kuzminski et coll., 1998).

Les principales causes de carence en cobalamine sont les malabsorptions, parmi celles-ci l'anémie de Biermer représente une entité spécifique. Cette pathologie se manifeste par l'apparition d'une gastrite chronique avec une atrophie fundique provoquant un tarissement de la sécrétion du facteur intrinsèque. Il s'agit par conséquent d'une forme particulière de gastrite auto-immune de type A. Il ne semble pas exister, dans la plupart des cas, de liens étiopathogéniques évidents entre les gastrites de type B, où l'infection à *Helicobacter pylori* est quasi systématique, et l'auto-immunité antifacteur intrinsèque. Il existe cependant une augmentation de la prévalence avec l'âge. Chez le sujet âgé, les gastrites antro-fundiques avec déficit de la sécrétion

chlorhydropeptique, même en l'absence de troubles sécrétoires du facteur intrinsèque, peuvent être responsables d'une malabsorption de la vitamine B12 par défaut de libération de la vitamine B12 alimentaire. Ceci peut être déposé à l'aide d'un test de Shilling utilisant la vitamine B12 radiomarquée, incorporée à un aliment tel que la chair de poisson (Aimone-Gastin et coll., 1997). Nous avons récemment montré dans une étude prospective sur 300 patients que ceci concernerait 0,5 % des patients âgés en milieu institutionnel. La pullulation microbienne intestinale, également appelée syndrome de l'anse borgne, la maladie coeliaque étendue, la maladie de Crohn à forme iléale prédominante, les séquelles de résection intestinale, certaines infections parasitaires sont d'autres causes classiques de carence en vitamine B12. L'insuffisance pancréatique exocrine et la cholestase sont des causes beaucoup plus rarement incriminées. Certains médicaments, tels que la cholestyramine, la colchicine, la metformine peuvent inhiber l'absorption de ce micronutriments. L'exposition répétée au protoxyde d'azote peut provoquer une neuropathie chez des patients qui ont une carence en vitamine B12 à un stade infraclinique. En effet, le protoxyde d'azote inhibe la méthionine synthase et la méthylmalonyl-coenzyme-A-mutase qui sont les deux principales enzymes cibles de la vitamine B12. Chez le nourrisson, des cas de carence d'apport avec anémie mégalo-blastique et neuropathie ont été rapportés en cas d'allaitement par des mères végétariennes strictes ou qui présentaient une carence en vitamine B12 par malabsorption (anémie de Biermer, pathologie ou résection du grêle) (Gallagher et Ehrenkrantz, 1995). Il existe également des affections héréditaires très rares affectant l'absorption de la vitamine B12 (maladie de Gräsbeck-Imerslund) (Guéant et coll., 1995), son transport sanguin (déficit congénital en transcobalamine) ou son métabolisme intracellulaire (Vidailhet et Touati, 1998). Les carences d'apport sont beaucoup plus rares. Une étude récente réalisée en Norvège a montré que des enfants soumis à un régime de type macrobiotique pouvaient présenter une carence infraclinique, avec élévation conjointe de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique. Cette étude a permis de montrer que ces marqueurs sont beaucoup plus sensibles que la macrocytose et permettent de distinguer, parmi les cas à concentration basse en vitamine B12, ceux qui correspondent à une carence tissulaire débutante (Schneede et coll., 1994).

Vitamine C

La vitamine C a été le premier micronutriment dont la carence a été historiquement rendue responsable d'une maladie nutritionnelle, le scorbut. Si le scorbut était particulièrement fréquent chez les marins du XVI^e et XVII^e, il est devenu rarissime dans les pays développés, bien qu'une recrudescence soit actuellement signalée et considérée comme un signe de paupérisation d'une partie de la population. Cette recrudescence a été signalée, non seulement dans les pays anglo-saxons, mais également en France.

Il existe une grande variabilité du contenu en vitamine C des aliments. Les principales sources d'acide ascorbique sont les fruits, notamment les agrumes, le kiwi, les baies, mais aussi les légumes et les abats (Vanderslice et Higgs, 1991). La biodisponibilité diminue en fonction des apports, se traduisant par une augmentation de l'excrétion urinaire.

Les apports moyens journaliers sont estimés à environ 250 mg pour une alimentation variée comportant des fruits et des légumes. Des expériences de déplétion-réplétion ont été réalisées, associant successivement un régime sans vitamine C et un régime avec des doses croissantes de vitamine, en mesurant parallèlement les teneurs plasmatiques leucocytaires et urinaires (Jacob et coll., 1992 ; Levine et coll., 1996). Ces différentes études montrent que la dose de 100 mg de vitamine C constitue chez l'adulte l'apport seuil au-delà duquel l'excrétion urinaire augmente. La population française a des apports estimés entre 86 et 102 mg/j (enquête Val-de-Marne). L'étude SU.VI.MAX, réalisée plus récemment, indique des apports moyens de 95-99 mg/j.

C'est une vitamine largement utilisée dans la population, consommée sur autoprescription, sans prise en compte de sa possible toxicité à des doses dépassant 2 g/j (hyperoxalurie, diarrhée, uricosurie, augmentation des pertes sodées rénales). La teneur plasmatique de 10 mg/l est une concentration considérée comme correspondant à des apports satisfaisants en vitamine C (Jacob et coll., 1992). Elle est obtenue pour des apports de 80 mg chez la femme et 100 mg chez l'homme.

Les apports nutritionnels conseillés sont estimés entre 35 et 100 mg par jour chez l'enfant et l'adolescent, à 110 mg par jour chez la femme enceinte et allaitante, et à 120 mg chez le fumeur (Birlouez-Aragon, 1998).

La carence en vitamine C est classiquement rapportée au syndrome scorbutique avec baisse de l'état général, myalgies, arthralgies, œdèmes des membres, syndrome hémorragique, gingivite et parodontolyse. Il existe également une atteinte de la peau et des phanères, des troubles psychiatriques et, à un stade avancé, des complications infectieuses.

Les carences d'apport sont rares. Elles correspondent à une alimentation peu variée, trop riche en féculants et en aliments de conserve. Chez l'enfant, elles peuvent accompagner un état de malnutrition globale (Gallagher et Ehrenkrantz, 1995). Des cas sont régulièrement rapportés dans la population française, qui concernent aussi bien l'enfant que l'adulte d'âge normal et le sujet âgé. Ils se manifestent souvent par un syndrome hémorragique, notamment avec des hématomes des membres inférieurs, associé à une altération de l'état général. Le sujet âgé institutionnalisé reçoit souvent des apports insuffisants (Shorah et coll., 1979). L'alcoolisme est également une cause de carence subclinique en vitamine C.

Une altération du statut en vitamine C a été évoquée dans plusieurs pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, la cataracte, les cancers des voies digestives supérieures et du rectum, et reste cependant controversée (Taylor et

coll., 1991 ; Shorah et coll., 1996). On attribue à la vitamine C de nombreuses actions de type pharmacologique sur l'immunité et le statut antioxydant plasmatique et cellulaire. Elle aurait ainsi un effet protecteur vis-à-vis des lipides et globalement un effet antistress. Elle a été proposée comme traitement adjuvant de l'acné, du psoriasis et de la métaplasie bronchique du fumeur, sans qu'une preuve formelle de son efficacité dans ces indications n'ait été validée.

Vitamine A

C'est une vitamine qui a un métabolisme très complexe, mettant en jeu plusieurs protéines de transport extra-cellulaire et intra-cellulaire. Son mode d'action est de type pseudo-hormonal puisque, sous la forme acide rétinoïque, elle est le ligand de deux familles de récepteurs nucléaires transrégulateurs de l'expression des gènes. Elle est apportée dans les aliments d'origine animale sous forme d'ester de rétinyl et est particulièrement abondante dans le foie de poisson, mais également dans les abats, les produits laitiers, les œufs. Elle peut être fournie par les végétaux sous forme de provitamine A de type caroténoïde, dont la plus fréquente est le β -carotène. Une concentration de 1 μ g de rétinol équivaut ainsi à 6 μ g de β -carotène (Brown et coll., 1989). On utilise le terme d'équivalent rétinol pour évaluer les apports en vitamine A à partir de caroténoïdes.

La biodisponibilité est comprise entre 20 % et 60 % selon la nature de la ration alimentaire (Ong, 1993). L'absorption est similaire à celle des macronutriments lipidiques et nécessite une solubilisation micellaire et une hydrolyse des rétinyls esters par des hydrolases pancréatiques. Il existe un cycle entéro-hépatique de la vitamine A. Celle-ci est distribuée dans l'organisme par les chylomicrons, stockée dans le foie, (cellules de Ito) et redistribuée sous forme de rétinol combinée à une protéine, la RBP (Blomhoff, 1994). Au niveau cellulaire, la vitamine A agit sous forme d'acide rétinoïque, en s'associant à deux formes de récepteurs nucléaires, les RAR et les RXR, sous forme de rétinol qui est un médiateur des mécanismes transductionnels de la vision au niveau rétinien, ou sous forme de rétinyl-phosphate pour l'incorporation du mannose dans des glycoprotéines. Les effets de la vitamine A sont ainsi ubiquitaires : action sur la vision, glycosylation des protéines et mécanismes de différenciation cellulaire.

Les apports nutritionnels conseillés sont de 400 à 800 équivalents rétinol chez l'enfant, 1 000 équivalents rétinol chez l'homme adulte, 800 équivalents rétinol chez la femme adulte, 1 000 et 1 300 équivalents rétinol respectivement chez la femme enceinte et la femme allaitante (Potier de Courcy, 1994 ; Van den Berg, 1996). Il faut signaler qu'un excès d'apport en vitamine A est toxique et qu'il existe une teneur anormalement élevée dans certains abats (foie de veau).

La carence se traduit par des troubles de la vision (héméralopie et lésions oculaires telles que xérophtalmie et kératite) (Fuchs et coll., 1994), un retard de croissance, une altération des fonctions immunitaires avec infections bronchiques à répétition et atteintes cutanées (Semba, 1994 ; Wiedermann et coll., 1996). L'évaluation du statut vitaminiq ue repose sur le dosage du rétinol plasmatique et des esters du rétinol par CLHP. La recherche d'une malabsorption en vitamine A peut se faire par test de charge.

Les carences en vitamine A, en dehors des carences de l'enfant malnutri des pays en développement, sont principalement dues à un syndrome de malabsorption, notamment secondaire à une pancréatite chronique alcoolique, mucoviscidose, maladie cœliaque, maladie de Crohn (Olson, 1994). Une maldigestion des lipides doit systématiquement faire rechercher une carence en vitamine A. L'importance du foie dans le stockage et le métabolisme de la vitamine A explique la fréquence de carences subcliniques en vitamine A chez l'alcoolique et, plus généralement, dans les cas d'hépatopathie chronique (Got et coll., 1995). Ainsi ont été rapportés récemment trois cas de xérophtalmie par carence en vitamine A dans un contexte de cirrhose biliaire primitive, de cholangite sclérosante et de résection du grêle (Waton et coll., 1995). La carence d'apport est essentiellement un problème rencontré dans les pays en voie de développement où elle est majorée par l'existence d'une malnutrition protéino-énergétique (Flores et coll., 1984 ; Filteau et coll., 1994). Elle ne se pose pas, en pratique, en France.

Vitamine D

La vitamine D doit être considérée à la fois comme une vitamine et comme une hormone, dans la mesure où, d'une part, les capacités de synthèse de l'organisme peuvent subvenir aux besoins, en fonction de l'ensoleillement, et, d'autre part, son mode d'action est celui d'une hormone de type stéroïde (Fraser, 1995). Comme la vitamine A, la vitamine D a un métabolisme digestif similaire à celui des macronutriments lipidiques. Le calciférol est formé sous la peau par photoconversion d'un précurseur, le 7-déhydrocholestérol, grâce à l'action d'ultraviolets ayant une longueur d'onde de 300 à 302 nanomètres. Les besoins journaliers varient donc en fonction du taux d'ensoleillement et de l'exposition au soleil. L'ergocalciférol est, quant à lui, un précurseur exclusivement apporté par l'alimentation d'origine végétale. La vitamine D, dans sa forme active, le 1,25-dihydroxycholécalficérol est un facteur essentiel de l'homéostasie du calcium dans l'organisme. Son rôle dans la croissance et la différenciation du tissu osseux, puis dans la différenciation cellulaire, en général, a été mis en évidence secondairement. En effet, ce n'est qu'au décours des deux dernières décennies qu'a été élucidée son action ubiquitaire comme ligand de récepteurs nucléaires transrégulateurs. Ainsi, même si la carence en vitamine D se manifeste essentiellement par des troubles de minéralisation du tissu osseux (Holick, 1994 ; Ghalaut et coll., 1995 ; Genever et Dickson, 1996), les autres

conséquences de cette carence, notamment sur la différenciation cellulaire et sur le statut immunitaire, restent mal précisées. Il est en effet difficile de comprendre comment une vitamine, dont le métabolisme (en particulier les réactions d'hydroxylation, qui convertissent successivement le cholécalciférol en 25-hydroxy- au niveau du foie puis en 1,25-dihydroxycholécalciférol (1,25 (OH)₂ D) au niveau du rein) est étroitement interdépendant de celui du calcium, peut parallèlement avoir des effets ubiquitaires, y compris sur des populations cellulaires qui ne participent pas à l'homéostasie du calcium. Un apport insuffisant en calcium peut provoquer une diminution de 25 (OH) D, à la fois par augmentation du taux de conversion en 1,25 (OH)₂ D mais aussi probablement par un effet inhibiteur encore mal connu de la forme 1,25 (OH)₂ D sur la 25-hydroxylation hépatique. Ceci illustre les liens existants entre apports en calcium et besoins en vitamine D. La vitamine D, en se liant au récepteur nucléaire, a un effet inducteur sur le gène de l'ostéocalcine, sur l'expression des protéines de transport du calcium. Elle diminue la prolifération cellulaire et contribue à la différenciation de plusieurs populations de cellules, dont les lymphocytes, les kératinocytes, les cellules myocardiques et intimes. Ainsi, un analogue structural, le 1,25-dihydroxy, 22-ène, 24-cyclopropyl-cholécalciférol a une action limitée sur l'homéostasie du calcium mais efficace sur la prolifération des kératinocytes et est utilisé dans le traitement local du psoriasis.

Les apports nutritionnels recommandés chez l'adulte sont de 5 µg (200 unités aux États-Unis), cependant ces apports sont probablement insuffisants dans des zones à faible ensoleillement. En France, ils sont estimés à 10 µg chez l'adulte et chez l'enfant, à 20 et 15 µg respectivement chez la femme enceinte et allaitante, et à 12 µg chez la personne âgée valide. Les besoins sont probablement variables selon le profil génétique (Mariott, 1997). Ainsi, il existe un polymorphisme génétique du récepteur de la 1,25 (OH)₂ D et un variant allélique de ce polymorphisme est corrélé avec la déminéralisation du sujet âgé (Fraser, 1995).

La nette diminution de la prévalence de la carence en vitamine D est attribuée à la supplémentation et à l'ajout de vitamine D dans les laits pour nourrissons. Elle serait due aussi et surtout à l'augmentation de l'exposition au soleil et à des apports accrus en calcium dans l'alimentation des enfants, dans les pays développés.

La carence d'apport en vitamine D se traduit classiquement par le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. En outre, certains auteurs ont émis l'hypothèse qu'un déficit en vitamine D pouvait favoriser le cancer et les maladies cardiovasculaires. Malgré une supplémentation systématique dans les premiers mois de la vie, une enquête épidémiologique réalisée dans plusieurs centres en France a montré que le rachitisme persiste et peut être partiellement expliqué par une mauvaise compliance à la supplémentation (Michel Vidailhet, communication personnelle). D'autres facteurs y contri-

buent dans la mesure où les besoins sont étroitement dépendants de l'ensoleillement, mais aussi des apports en calcium. Ceci justifie une prise en charge attentive de la part du médecin. Chez l'adulte, la carence en vitamine D, responsable d'une ostéomalacie se traduit par une déminéralisation du tissu osseux, à distinguer de l'ostéoporose où la minéralisation est normale et où il y a une réduction de la masse osseuse. Là encore, les besoins dépendent des apports en calcium, souvent insuffisants chez le sujet âgé en institution. Un statut déficitaire en vitamine D chez le sujet âgé peut se traduire initialement par une faiblesse musculaire, puis par un hyperparathyroïdisme secondaire (Chapuy et coll., 1996) et par une prédisposition à des fractures, notamment la fracture du col du fémur (Chapuy et coll., 1994). La prévalence élevée des carences relatives en vitamine D chez le sujet âgé justifie la prescription d'une supplémentation en période automnale et hivernale (Chapuy et coll., 1992). En dehors des carences d'apport, les carences par augmentation des pertes sont rencontrées dans la pathologie digestive où il existe une malabsorption des lipides, telles la pancréatite chronique, la mucoviscidose ou la maladie cœliaque.

Cependant, il existe souvent dans ce contexte une malabsorption du calcium qui majore le syndrome carenciel par une augmentation relative des besoins en vitamine D et qui illustre le contexte souvent plurifactoriel de cette carence. Enfin, il existe de rares cas héréditaires de rachitisme vitamino-résistant, le plus souvent en rapport avec un défaut d'hydroxylation de la provitamine ou d'affinité pour le récepteur nucléaire.

L'excès d'une supplémentation en vitamine D peut être toxique, avec notamment hypercalcémie, calcifications métastatiques disséminées dans les tissus (Adams et Lee, 1997). La toxicité de la vitamine D est généralement attribuée à la forme 25 (OH) D, dont la concentration plasmatique est très supérieure à la forme 1,25 (OH)₂ D dans les cas d'hypervitaminémie. La 25 (OH) D peut minimiser les effets de la forme dihydroxylée mais aussi déplacer sa liaison avec la D *binding protein* plasmatique et augmenter ainsi sa captation tissulaire. La fréquence et la toxicité des hypervitaminoses D seraient sous-estimées dans les pays développés, et certains auteurs, à partir de données obtenues chez l'animal, suggèrent un rôle de l'hypervitaminose dans la genèse de maladies cardiovasculaires (Mariott, 1997).

Vitamine E

La vitamine E est uniquement synthétisée par les plantes et la source alimentaire principale est représentée par les huiles et les margarines végétales (dérivés de soja, germe de blé, arachide, maïs, noix...).

La vitamine E regroupe un ensemble de composés chimiques apparentés caractérisés par un noyau chromane et une chaîne latérale phytyle saturée (tocophérols) ou insaturée (tocotriénols). L' α -tocophérol présente l'activité

vitaminique la plus élevée (Bourre et Clement, 1996). L'hétérogénéité chimique et l'activité biologique de ces différents composés, ainsi que la grande variabilité de leur concentration dans les aliments en fonction des conditions de récolte (teneur optimale en été), stockage et préparation, rend l'estimation des apports moyens journaliers difficile. Ces derniers sont estimés à environ 8 mg/j chez l'adulte, dans l'alimentation des pays occidentaux. Les besoins sont fonction de la ration alimentaire, et notamment des apports en acides gras poly-insaturés et en sélénium. En effet, la vitamine E est le principal antioxydant liposoluble de l'organisme et inhibe la peroxydation des acides gras insaturés, à la fois au niveau membranaire et lipoprotéique. La forme oxydée tocophéroxyle peut être régénérée en présence de réducteurs hydrophiles tels que le glutathion réduit et l'acide ascorbique. Environ 1 mg de vitamine E est nécessaire pour 0,6 g d'acides gras poly-insaturés ingérés. La teneur des graines animales et des dérivés du lait en tocophérol et tocotriénols est directement fonction de la ration alimentaire des animaux d'élevage. Le lait de vache est six fois moins riche en vitamine E que le lait de femme.

Les apports nutritionnels conseillés sont de 3 mg pour le nourrisson et de 12 mg pour l'adulte. Les apports sont donc fréquemment inférieurs aux recommandations.

L'évaluation du statut en vitamine E repose sur le dosage plasmatique de l' α -tocophérol. Une autre méthode consiste à tester l'hémolyse par détermination de la libération de l'hémoglobine en présence d'eau oxygénée. Ce test n'est pas spécifique de la carence en vitamine E. L' α -tocophérol peut également être dosé dans les globules rouges ou sur des prélèvements biopsiques de tissu adipeux (Fotouhi et coll., 1996).

Le transport et l'absorption digestive de la vitamine E suivent les mêmes étapes que pour les autres lipides. L'hydrolyse des esters par une estérase de la muqueuse duodéno-jéjunale permet l'absorption du tocophérol libre par diffusion passive. Le tocophérol est ensuite transporté par les chylomicrons et recyclé, au niveau hépatique, dans les LDL puis échangé avec des autres lipoparticules. L'internalisation cellulaire intervient soit par hydrolyse des esters par la lipoprotéine lipase soit par endocytose des lipoparticules. Le transport intracellulaire fait intervenir des tocophérols-binding proteins, notamment au niveau du foie. Une compétition avec les rétinoïdes existerait pour la liaison avec certaines « *retinoïd-binding* » protéines.

La carence en vitamine E peut être très polymorphe et se traduit par des signes neuromusculaires (hyporéflexie, diminution de la sensibilité proprioceptive, parésie, parfois myopathie, troubles de la motricité digestive et oculaire), hématologiques (anémie hémolytique), immunitaires et parfois ophtalmologiques (rétinopathie pigmentaire) (Werninghaus et coll., 1994 ; Amarakoon et coll., 1995).

Les carences d'apports sont rarissimes dans les pays occidentaux. L'augmentation des besoins chez le prématuré et le nouveau-né constitue une situation à

risque. En fait, les carences sont principalement le résultat d'un syndrome de malabsorption des lipides, dont les étiologies sont classiquement la maladie cœliaque, la mucoviscidose, les abétalipoprotéïnémies et les cholestases primitives chez l'enfant, l'alcoolisme, la cirrhose, l'insuffisance pancréatique, la cholestase, la maladie de Crohn et les résections du grêle chez l'adulte. Des cas de carence idiopathique familiale ont été rapportés, correspondant à un défaut d'incorporation dans les VLDL naissantes qui mettrait en cause le gène de la protéine de transfert hépatique. Des états subcarenciels par insuffisance relative d'apport sont rapportés dans différentes études de cohorte. Le tocophérol est considéré comme non toxique, à dose relativement élevée. Des études de supplémentation à 100 mg/j n'ont pas montré d'effet iatrogène. Il existe cependant une synergie entre vitamine K et vitamine E contre-indiquant sa prescription chez des patients sous anticoagulants. L'intérêt de la vitamine E dans la prévention des maladies cardiovasculaires est évoqué depuis deux décennies.

Supplémentation vitaminique

Une supplémentation vitaminique est parfois nécessaire au cours de la grossesse et en prévention des maladies cardiovasculaires.

Vitamines et grossesse

Généralement, les apports nutritionnels conseillés sont augmentés au cours de la grossesse, ceci par augmentation des besoins (Jovanovic-Peterson et coll., 1996 ; Jardel, 1998). Un déséquilibre besoins/apports peut générer une situation à risque de carence pour certaines vitamines. Le fait que, dans la population, les vitamines soient considérées comme inoffensives et bénéfiques peut amener à des comportements d'autosupplémentation et il convient d'alerter les médecins et les femmes enceintes sur le risque tératogène potentiel d'une supplémentation excessive (Czeizel et coll., 1996). La carence en vitamine A est beaucoup plus rare que la supplémentation abusive. Les deux situations ont paradoxalement les mêmes conséquences : malformations fœtales (anencéphalie, spina bifida, ano- ou microphthalmie, malformations ventriculaires...) (Shaw et coll., 1996). La supplémentation en vitamine A est rarement justifiée, surtout sans avis médical éclairé et sans suivi biologique.

Les effets tératogènes des supplémentations en riboflavine, en pyridoxine et en vitamine B12 sont limités. Les apports moyens journaliers sont suffisants pour couvrir l'augmentation des besoins en dehors d'un contexte pathologique particulier.

La carence en acide folique semble relativement fréquente au cours de la grossesse et résulte d'une augmentation des besoins non couverts par l'alimentation. Selon Herbert, elle concernerait entre 25 % et 50 % des femmes

enceintes, elle est souvent subclinique mais également peut se traduire par une anémie macrocytaire, voire mégalo-blastique (Herbert, 1990). Plusieurs facteurs favorisent la carence : régime hypocalorique et déséquilibré (non-consommation de produits frais), antécédents de contraception prolongée et d'hyperménorrhée, multiparité, prise d'antiépileptiques. Des études sont actuellement en cours sur l'implication possible de mutations d'enzymes telles que la méthylène-tétrahydrofolate réductase et la méthionine synthase. Les malformations liées à cette carence sont les anomalies de fermeture du tube neural (encéphalocèle, anencéphalie, hydrocéphalie, spina bifida), malformations cranio-faciales (notamment labio-palatines). La supplémentation est recommandée en cas d'antécédents de grossesse pathologique avec anomalie de fermeture du tube neural et doit alors débiter avant la conception. Elle est également recommandée dans les situations à risque évoquées précédemment, et notamment en cours de grossesse gémellaire. La supplémentation excessive ne semble pas tératogène mais augmente le poids du nouveau-né et peut allonger la durée de la grossesse.

Une carence en vitamine D peut survenir au cours de la grossesse, notamment si le dernier trimestre est en période hivernale et s'accompagne d'hypocalcémie avec rachitisme néonatal et accidents néonataux hypocalcémiques. La supplémentation ne peut se faire cependant qu'après un bilan biologique approprié. La supplémentation excessive est en effet pathogène pour le fœtus, avec notamment anomalies du squelette et néphrocalcinose.

Les vitamines B5 (acide panthothénique), B8 (biotine), E, ne sont pas tératogènes et ne justifient pas une supplémentation. La vitamine B1, la vitamine C, la vitamine K et la vitamine PP peuvent faire l'objet de supplémentation quand le contexte clinique le justifie.

Vitamines et maladies cardiovasculaires

L'athérogenèse est un processus complexe mettant en jeu des facteurs, pariétaux ou non aboutissant à la constitution puis à la rupture de la plaque athéromateuse. L'oxydation des lipides ainsi que la concentration plasmatique d'homocystéine sont deux facteurs favorisant ce processus, directement ou indirectement liés au statut vitaminique. La littérature sur le sujet est considérable. Elle correspond le plus souvent à l'exploitation de modèles animaux ou à des études de cohortes et ce n'est qu'assez récemment qu'ont été mises en œuvre des études de supplémentation à grande échelle.

Vitamines antioxydantes et maladies cardiovasculaires

Les vitamines antioxydantes, tocophérols et caroténoïdes sont supposées protéger les lipides membranaires et les lipoparticules vis-à-vis du processus oxydatif (Herberth et coll., 1998). L'acide ascorbique participerait aussi à cette protection en permettant la régénération des tocophérols à partir des tocophéroxyles (Thomas et coll., 1995). Une étude réalisée il y a cinq ans à

Édimbourg (EAS) a mis en évidence une relation entre consommation de vitamine E et pression systolique au bras et à la cheville (Donnan et coll., 1993). La même relation a été trouvée pour la vitamine C, uniquement chez les fumeurs. Une étude française (EVA) a montré une relation inverse entre l'épaisseur intima media des carotides et la concentration érythrocytaire en tocophérol (Bonithon-Kopp et coll., 1997). De plus, la supplémentation en vitamine E à 100 UI/j, au contraire de celle en vitamine C, montrait un taux de progression de l'épaisseur intima-média moindre que dans le groupe placebo. Plusieurs études de cohortes à grande échelle ont été réalisées sur statut vitaminiq ue et morbidité et mortalité cardiovasculaires. Ainsi, l'étude MONICA fait état d'une relation inverse entre concentration plasmatique d' α -tocophérol et mortalité cardiovasculaire (Gey et coll., 1991 ; Gey, 1995). Une corrélation inverse a également été montrée avec le degré de sténose coronaire (Regnström et coll., 1996).

D'autres études ont montré une corrélation positive entre les apports en vitamine E et la morbidité et la mortalité (Jha et coll., 1995). Des résultats voisins ont été rapportés avec les caroténoïdes et les flavonoïdes (Jha et coll., 1995 ; Keli et coll., 1996). Cependant, des résultats contradictoires ont été obtenus dans des études cas-témoins réalisées au sein de cohortes, en mesurant respectivement l' α -tocophérol et le rétinol plasmatiques. En revanche, il n'y a pas de données objectives montrant une réduction de morbidité ou de mortalité liée aux apports en vitamine C, lorsque ceux-ci sont pris en compte indépendamment des apports en vitamine E (Enstrom et coll., 1986 ; Rimm et coll., 1993 ; Gey et coll., 1993).

L'existence d'une corrélation ne permet pas d'établir un lien de causalité. Les essais randomisés de prévention ont donc tenté d'estimer l'efficacité possible d'une supplémentation. Ces essais ont été réalisés avec des doses et des durées très variables, sur des populations très différentes. La plupart d'entre elles ont montré un effet bénéfique de la vitamine E, soit à des doses modérées (50 mg/j) (Rapola et coll., 1996) ou importantes (400-800 mg/j) (Stephens et coll., 1996). Une réduction du risque de resténose a également été rapportée, après traitement en double aveugle avec 1 200 mg/j de vitamine E pendant quatre mois. La supplémentation en caroténoïdes n'a pas montré d'effet bénéfique (DeMaio et coll., 1992). Une augmentation de la mortalité a même été rapportée dans l'étude CARET (Omenn et coll., 1996). Enfin, des effets délétères par augmentation du risque de carence ont été observés chez des patients fumeurs supplémentés en caroténoïdes et vitamine E à des doses supraphysiologiques (Rapola et coll., 1996). Au total, il y a donc discordance entre les premières études de cohortes et les études randomisées de supplémentation. Ceci pose objectivement le problème de l'incidence du statut en vitamines antioxydantes dans les maladies cardiovasculaires et demande à reconsidérer les doses utilisées dans la supplémentation, ainsi que la durée des études pour apporter une conclusion définitive (Herbeth et coll., 1998).

L'étude SU.VI.MAX présente un intérêt certain car elle prend en compte ces deux données.

Homocystéine, coenzymes B et maladies cardiovasculaires

L'association entre homocystinurie congénitale et complications vasculaires est connue depuis longtemps (McCully, 1969 ; Uhlemann et coll., 1976). Ce n'est qu'au début des années quatre-vingt qu'une association entre maladies cardiovasculaires de l'adulte et homocystéinémie a été évoquée. Ainsi, après test de charge en méthionine, une augmentation de l'homocystéinémie est observée chez 42 % de patients ayant une maladie cérébrovasculaire et chez 30 % des insuffisants coronariens (Clarke et coll., 1991). Le risque relatif de survenue d'une coronopathie chez les sujets hyperhomocystéinémiques est de 3,2 chez les personnes de plus de 65 ans et de 2,9 chez les personnes d'âge inférieur (Robinson et coll., 1995). Il existe également un lien avec l'hypertension et une potentialisation du risque lorsque l'hyperhomocystéinémie est prise en compte conjointement avec les marqueurs lipidiques (Malinow et coll., 1989). La concentration de l'homocystéine plasmatique dépend de facteurs nutritionnels et génétiques. Sur le plan nutritionnel, une carence en coenzymes B (folates, B12, B6) peut entraîner une augmentation de l'homocystéine (Selhub et coll., 1993). Chacun de ces coenzymes est inversement corrélé avec l'homocystéine et le risque de maladie cardiovasculaire. Il existe cependant, dans plusieurs études, une implication évidente des folates (Jacobsen et coll., 1994 ; Wu et coll., 1994). Sur le plan génétique, les gènes de la cystathionine β -synthase, de la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) et de la méthionine synthase sont potentiellement impliqués. Un polymorphisme de la MTHFR, en position 677 (substitution d'une alanine par une valine) pourrait jouer un rôle, dans la mesure où il se traduit par une réduction de l'activité enzymatique (Kang et coll., 1993). Dans une étude récente sur 18 000 personnes, 73 % des cas présentant une homocystéinémie élevée ($> 40 \mu\text{mol/l}$) étaient porteurs de l'homozygotie défavorable (Guttormsen et coll., 1996). Ces cas représentaient 0,4 % de la population étudiée. De plus, ce polymorphisme était étroitement corrélé avec les résultats des tests de charge en méthionine et concernait 16 % à 17 % des patients insuffisants coronariens.

Plusieurs essais thérapeutiques ont été mis en œuvre, basés, pour la plupart, sur une supplémentation en coenzymes B. Les protocoles les plus efficaces comportaient une supplémentation en folates, seuls ou associés à la vitamine B12 et la vitamine B6. Les groupes de patients testés étaient des insuffisants rénaux, des patients transplantés rénaux, des patients atteints de coronaropathies (Brattström et coll., 1990, 1994 ; Stabler et coll., 1988 ; Ubbink et coll., 1993). Une étude de supplémentation systématique par apport de folates dans des produits alimentaires dérivés de céréales, type « *corn flakes* » a également été récemment publiée (Malinow et coll., 1998). Toutes ces études montrent l'efficacité des folates pour diminuer le taux d'homocystéine plasmatique mais

il faudra encore attendre plusieurs années pour évaluer leur intérêt réel dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

Vitamines et cancers

Au stade de maladie déclarée, le patient cancéreux présente souvent une dénutrition globale qui affecte également les micronutriments, dont la vitamine A et la vitamine E. Il semble cependant exister une baisse de la concentration plasmatique en vitamines antioxydantes, y compris dans les cas récemment diagnostiqués et ne présentant pas de dénutrition (Malvy et coll., 1993). Sur le plan physiopathologique, la vitamine A et la vitamine D agissent sur la prolifération et la différenciation cellulaires. Cependant, il est difficile de conclure au rôle favorisant d'une carence sur la carcinogénèse. Les modèles animaux de carence en vitamine A augmentent l'effet carcinogène et la supplémentation à haute dose la diminue. Certains rétinoïdes de synthèse inhibent l'expression de l'ornithine décarboxylase, enzyme clé du métabolisme des polyamines. Les rétinoïdes sont aussi efficaces pour faire régresser des carcinomes murins, cutanés, mammaires et vésicaux (Bollag, 1983 ; Cope et coll., 1986). Les β -carotènes et la vitamine E auraient également un effet favorable, en piégeant les radicaux libres. Le stress oxydant agit théoriquement à tous les stades de la cancérogenèse et, inversement, les cellules cancéreuses produisent des radicaux libres en grandes quantités.

Les rétinoïdes, dans les essais cliniques randomisés, se sont avérés efficaces sur les dysplasies cervicales, les adénomes de la prostate, les cancers épidermoïdes de la sphère ORL, les leucoplasies de la muqueuse buccale. Les β -carotènes apportés par une alimentation riche en fruits et légumes pourraient réduire le risque de cancer du poumon chez le non-fumeur. Des résultats contradictoires ont été rapportés chez les fumeurs (Van Poppel et coll., 1992a, b). Les β -carotènes pourraient également réduire les lésions préneoplasiques de la muqueuse buccale. Il convient cependant d'être prudent sur les effets préventifs possibles d'une supplémentation en vitamines antioxydantes. En effet, deux études, l'une réalisée sur 29 000 fumeurs et l'autre sur 18 400 fumeurs ou travailleurs exposés à l'amiante, ont montré une augmentation des cancers du poumon, de la prostate et de l'estomac dans les groupes recevant du β -carotène (*The Alpha-tocopherol β Carotene Cancer Prevention Group*, 1994 ; Albanes et coll., 1995 ; Omenn et coll., 1996).

Enfin, une étude contradictoire, réalisée sur 22 000 médecins, n'a montré aucun effet bénéfique du β -carotène prescrit en alternance avec l'aspirine (Hennekens et coll., 1996). La supplémentation en vitamine E diminuerait la fréquence des cancers de la prostate et du colo-rectum et augmenterait la fréquence des cancers de l'estomac (Albanes et coll., 1995). La vitamine C diminue l'excrétion fécale des mutagènes, réduit le nombre de polypes du côlon et la prolifération des cellules des cryptes de la muqueuse colique (Cahill et coll., 1993). L'association des vitamines avec le zinc et/ou le sélénium s'est avérée efficace dans une étude de supplémentation réalisée dans

une région de la Chine où existe une mortalité élevée par cancers gastrique et œsophagien. Les doses en vitamine E et β -carotène étaient plus faibles que celles utilisées dans les séries publiées chez les fumeurs (Blot et coll., 1993). Au total, ces données contradictoires montrent la prudence avec laquelle il faut considérer les suppléments vitaminiques à visée préventive, notamment en cancérologie, pour ce qui concerne les doses administrées qui doivent être aussi proches que possible des apports nutritionnels conseillés, et les groupes de patients concernés, dans la mesure où l'absence d'un déficit relatif du statut en micronutriment ne justifie pas de mettre en œuvre une supplémentation. L'étude SU.VI.MAX, actuellement en cours en France, permettra de parfaire la réponse sur l'intérêt des suppléments en micronutriments antioxydants dans la prévention des cancers.

Les coenzymes B (folates, vitamine B12 et vitamine B6) sont impliqués dans le métabolisme de la méthionine, qui est le précurseur de la S-adénosylméthionine, substrat de la CpG-ADN méthyltransférase. La méthylation de l'ADN est essentielle dans la régulation de l'expression du génome. Elle intervient dans les processus de différenciation cellulaire. Une hypométhylation des proto-oncogènes *c-myc*, *c-fos* et *c-Hras* a été rapportée, sur des modèles animaux porteurs de carcinomes, ainsi que dans les tumeurs hépatiques, les leucémies et les cancers du côlon. Un déficit en S-adénosylméthionine peut également favoriser la conversion C -- > V ou C -- > T en induisant l'activité désaminase de l'ADN-méthyltransférase (Poirier et Beland, 1992).

Sur le plan nutritionnel, il a été montré, chez le rongeur, qu'un régime déficient en donneurs de méthyle (méthionine, choline, bêtaïne) augmentait l'expression de *c-myc* et *c-fos* et la fréquence de survenue d'hépatocarcinomes. Sur le plan clinique, il y a peu de données permettant de supposer qu'un déficit en folates ou B12 puisse s'accompagner d'un risque de survenue de cancer. Le tabagisme entraîne une diminution des folates et de la vitamine B12, parallèlement à une augmentation des cellules micronucléées de la muqueuse buccale. Les patients qui présentent une carence en vitamine B12 par anémie de Biermer ont un risque accru de cancers gastriques et oropharyngés. Les études de biologie cellulaire et moléculaire sur l'expression de la méthionine synthase et la carence cellulaire provoquée en coenzymes B12, ainsi que les études de supplémentation en folates actuellement réalisées aux États-Unis, devraient permettre de préciser l'implication possible des cobalamines et des folates dans le risque de survenue de cancers.

En conclusion, les carences avérées en micronutriments sont relativement rares en France, en dehors de contextes pathologiques établis. La définition de nouveaux marqueurs d'évaluation du statut en micronutriments, ainsi que les études épidémiologiques en cours, devraient permettre de mieux évaluer les besoins et de parfaire l'identification de groupes à risque. La supplémentation

systématique de la population n'a pas d'intérêt, et il conviendrait également de sensibiliser l'opinion aux possibles effets iatrogènes d'une autosupplémentation abusive.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS JS, LEE G. Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. *Ann Intern Med* 1997, **127** : 203-206

ADAMSON J. Erythropoietin, iron metabolism and red blood cell production. *Semi Hematol* 1996, **33** : 5-9

AIMONE-GASTIN I, PIERSON H, JEANDEL C, BRONOWICKI JP, PLENAT F et coll. Prospective evaluation of protein bound vitamin B12 (cobalamin) malabsorption in the elderly using trout flesh labelled in vivo with ⁵⁷Co-cobalamin. *Gut* 1997, **41** : 475-479

AIMONE-GASTIN I, GUEANT JL, ILARDO C, NICOLAS JP. Vitamine B12. In : Le statut vitaminique. LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris : EM inter 1998, 303-316

AL-GHAMDI SMG, CAMERON EC, SUTTON RAL. Magnesium deficiency : pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994, **24** : 737-752

ALBANES D, NEINONEN OP, HUTTUNEN JK, TAYLOR PR, VIRTAMO J et coll. Effects on alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on cancer incidence in the alpha-tocopherol beta-carotene cancer prevention study. *Am J Clin Nutr* 1995, **62** : 1427S-1430S

ALPERS DH, SENSON WF, BIER DM. Manual of nutritional therapeutics. ALPERS DH, STENSON WF, BIER DM, Boston : Little, Brown and Company 1995, 1-613

AMARAKOON AMT, TAPPIA PS, GRIMBLE RF. Endotoxin induced production of interleukin-6 is enhanced by vitamin E deficiency and reduced by black tea extract. *Inflamm Res* 1995, **44** : 301-305

ARAS NK, OLMEZ I. Human exposure to trace elements through diet. *Nutrition* 1995, **11** : 506-511

BADMAEV V, MAJEED M, PASSWATER RA. Selenium : a quest for better understanding. *Alternative Therapies* 1996, **2** : 59-67

BATES CJ. Human requirements for riboflavin. *Am J Clin Nutr* 1987, **46** : 122-123

BIRLOUEZ-ARAGON I. Apports nutritionnels conseillés en vitamine C. CNERNA, 1998, à paraître

BLOMHOFF R. Transport and metabolism of vitamin A. *Nutr Rev* 1994, **52** : S13-S23

BLOT W, LI JY, TAYLOR P, GUO W, DAWSEY S, WANG G et coll. Nutrition intervention trials in Linxian, China : supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence and disease-specific mortality in the general population. *J Nat Cancer Inst* 1993, **85** : 1483-1492

BOLLAG W. Vitamin A and retinoids ; from nutrients to pharmacotherapy in dermatology and oncology. *Acta Dermatol* 1983, **74** : 163

BONITHON-KOPP C, COUDRAY C, BERR C, TOUBOUL PJ, FEVE JM et coll. Combined effects of lipid peroxidation and antioxidant status on carotid atherosclerosis in a population aged 59-71 y : the EVA Study. *Am J Clin Nutr* 1997, **65** : 211-227

BONKOVSKI HL, PONKA P, BACON BR, DRYSDALE J, GRACE ND, TAVILL AS. An update on iron metabolism : summary of the fifth international conference on disorders of iron metabolism. *Hepatology* 1996, **24** : 718-729

BOURRE JM, CLEMENT M. La vitamine E : comparaison de l'efficacité d'incorporation de l'alpha-tocophérol dans les organes par rapport au gamma-tocophérol. *Bull Acad Natl Med* 1996, **180** : 813-829

BRATTSTRÖM L, ISRAELSSON B, NORRVING B, BERGQVIST D, THORNE J et coll. Impaired homocysteine metabolism in early-onset cerebral and peripheral occlusive arterial disease : effects of pyridoxine and folic acid treatment. *Atherosclerosis* 1990, **81** : 51-60

BRATTSTRÖM L, LINDGREN A, ISRAELSSON B, HULTBERG B. Homocysteine and cysteine : determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994, **236** : 633-641

BROWN ED, ROSE A, CRAFT N, SEIDEL KE, SMITH JC. Concentrations of carotenoids. Retinol, and tocopherol in plasma in response to ingestion of a meal. *Clin Chem* 1989, **35** : 310-312

BRUNER AB, JOFFE A, DUGGAN AK, CASELLA JE, BRANDT J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996, **348** : 992-996

BURK RF. Clinical effects of selenium deficiency. In : Essential and toxic trace elements in human health and disease 1993, 181-190

CAHILL RJ, O'SULLIVAN KR, MATHIAS PM, BEATTIE S, HAMILTON H, O'MORAIN C. Effects of vitamin antioxidant supplementation on cell kinetics of patients with adenomatous polyps. *Gut* 1993, **34** : 963-967

CHAPUY MC, ARLOT ME, DUBCEUF F, BRUN J, CROUZET B et coll. Vitamin D, and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1637-1642

CHAPUY MC, ARLOT ME, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br Med J* 1994, **308** : 1081-1082

CHAPUY MC, SCHOTT AM, GARNERO P, HANS D, DELMAS PD et coll. Healthy elderly french women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 1129-1133

CHEVALIER P. Zinc and duration of treatment of severe malnutrition. *Lancet* 1995, **345** : 1046-1047

CLARKE R, DALY L, ROBINSON K, NAUGHTEN E, CAHALANE S et coll. Hyperhomocysteinemia : an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991, **324** : 1149-1155

COPE PC, HOWARD BD, BOUTWELL RK. The *in vitro* characterization of the inhibition of mouse brain kinase-C by retinoid Ro 10-9359. *Experimentia* 1986, **42** : 1023

- CZEIZEL AE, METNEKI J, DUDAS I. The effect of preconceptional multivitamin supplementation on fertility. *Internat J Vit Nutr Res* 1996, **66** : 55-58
- DEMAIO SJ, KING SB, LEMBO NJ, ROUBIN GS, HEARN JA et coll. Vitamin E supplementation, plasma lipids and incidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *J Am Coll Nutr* 1992, **11** : 68-73
- DELANGE F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994, **4** : 107-128
- DONNAN PT, THOMSON M, FOWKES GR, PRESCOTT RJ, HOUSLEY E. Diet as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population : the Edinburgh Artery Study. *Am J Clin Nutr* 1993, **57** : 917-921
- DONOVAN UM, GIBSON RS. Iron and zinc status of young women aged 14 to 19 years consuming vegetarian and omnivorous diets. *J Am Coll Nutr* 1995, **14** : 463-472
- DRISKELL JA. Vitamin B6 requirements of humans. *Nutr Res* 1994, **14** : 293-324
- DUMONT JE, ERMANA AM, MAENHAUT C, COPPEE F, STANBURY JB. Large goitre as a maladaptation to iodine deficiency. *Clin Endocrinol* 1995, **43** : 1-10
- DUNN JT. Iodine supplementation and the prevention of cretinism. *Ann NY Acc Sc* 1994, **4** : 107-128
- DUNN JT. Seen deadly sins in confronting endemic iodine deficiency, and how to avoid them. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 1332-1335
- ENSTROM JE, KANIM LE, BRESLOW L. The relationship between vitamin C intake, general health practices and mortality in Alameda Country, California. *Am J Public Health* 1986, **76** : 1124-1130
- FILTEAU SM, MORRIS SS, TOMKINS AM, ARTHUR P, KIRKWOOD BR et coll. Lack of association between vitamin A status and measures of conjunctival epithelial integrity in young children in Northern Ghana. *Eur J Clin Nutr* 1994, **48** : 669-677
- FLORES H, CAMPOS F, ARAUJO CR, UNDERWOOD B. Assessment of marginal vitamin A deficiency in Brazilian children using the relative dose response procedure. *Am J Clin Nutr* 1984, **40** : 1281-1289
- FAO/WHO. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultations. *Food and Nutrition Series Rome*. 1988, 23
- FOOD AND NUTRITION BOARD. Recommended dietary allowances. 10th Ed. Washington DC : National Academy of Sciences, 1989, 1-285
- FOTOUHI N, MEYDANI M, SANTOS MS, MEYDANI SN, HENNEKENS CH, GAZIANO JM. Carotenoid and tocopherol concentrations in plasma peripheral blood mononuclear cells, and red blood cells after long-term β -carotene supplementation in men. *Am J Clin Nutr* 1996, **63** : 553-558
- FRASER DR. Vitamin D. *Lancet* 1995, **345** : 104-107
- FREESE A, SWARTEZ KJ, DURING MJ, MARTIN JB. Kynurenine metabolites of tryptophan : implications for neurologic diseases. *Neurology* 1990, **40** : 691-695
- FUCHS GJ, AUSAYAKHUN S, RUCKPHAOPUNT S, TANSUHAJ A, SUSKIND RM. Relationship between vitamin A deficiency, malnutrition, and conjunctival impression cytology. *Am J Clin Nutr* 1994, **60** : 293-298

GABRIELLI GB, DE SANDRE G. Excessive tea consumption can inhibit the efficacy of oral iron treatment in iron-deficiency anemia. *Haematologica* 1995, **80** : 518-520

GALLAGHER PG, EHRENKRANTZ RA. Nutrition anemias in infancy. *Clin Perinatol* 1995, **22** : 671-692

GENEVER PG, DICKSON IR. Influence of vitamin D status on hyaluron localization in bone. *Bone* 1996, **18** : 429-435

GEY KF, PUSKA P, JORDAN P, MOSER UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-sectional epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991, **53** : 326S-334S

GEY KF, MOSER UK, JORDAN P, STÄHELIN HB, EICHHOLZER M, LUDIN E. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants : an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1993, **57** : 787S-797S

GEY KF. Ten-year retrospective on antioxidant hypothesis of arteriosclerosis : threshold plasma levels of antioxidant micronutrients related to minimum cardiovascular risk. *J Nutr Biochem* 1995, **6** : 206-236

GHALAUT VS, GHALAUT PS, KHARB S, SINGH GP. Vitamin E in intestinal fat malabsorption. *Ann Nutr Metab* 1995, **39** : 296-301

GLATZLE D, KÖRNER WF, CHRISTELLER S, WISS O. Method for the detection of a biochemical riboflavin deficiency. Stimulation of NADPH₂-dependent glutathione reductase from human erythrocytes by FAD in vitro. Investigation on the vitamin B2 status in healthy people and geriatric patients. *Int J Vitam Nutr Res* 1970, **40** : 166-183

GOLUB MS, KEEN CL, GERSHWIN ME, HENDRICKX AG. Developmental zinc deficiency and behavior. *J Nutr* 1995, **125** : 2263S-2271S

GOT L, GOUSSON T, DELACOUX E. Simultaneous determination of retinyl esters and retinol in human livers by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B : Biomed Appl* 1995, **668** : 233-239

GUEANT JL, NICOLAS JP. Cobalamin and related binding proteins in clinical nutrition. GUEANT JL, NICOLAS JP, Eds, Amsterdam : Elsevier 1990, 1-128

GUEANT JL, GASTIN I, VIDAILHET M. Méthodes biologiques de diagnostic positif et étiologique des carences vitaminiques. *Nutr Clin Métabol* 1995, **9** : 29-42

GUEANT JL, AIMONE-GASTIN I, NAMOUR F, AMOUZOU E. Malabsorption des vitamines. In : Le statut vitaminique. LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris : EM Inter 1998, 426-440

GUTTORMSEN AB, UELAND PM, NESTHUS I, NYGARD O, SCHNEEDE J et coll. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (> 40 µmol/liter). *J Clin Invest* 1996, **98** : 2174-2183

HAUSER GA. Vitamin requirement in human pregnancy. *Int J Vitam Res* 1985, **27** : 207-212

HENNEKENS CH, BURING JE, MANSON JE, STAMPFER M, ROSNER B et coll. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, **334** : 1145-1149

HERBERT V. Development of folate human deficiency. In : Folic acid metabolism health and disease. PICCIANO M, STOKSTAD E, GREGORY J, Eds. Wiley-Liss 1990, 195-210

HERBERT V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994, **59** : 1213S-1222S

HERBETH B, MARANGON K, ROUSSEL AM, ARTUR Y. Vitamines anti-oxydantes et risque cardiovasculaire. In : Le statut vitaminique. LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris : EM Inter 1998, 455-476

HOLICK MF. Vitamin D. New horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994, **60** : 619-630

JACOB RA, PIANALTO FS, AGEE RE. Cellular ascorbate depletion in healthy men. *J Nutr* 1992, **122** : 1111-1118

JACOBSEN DW, GATAUTIS VJ, GREEN R, ROBINSON K, SAVON SR et coll. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma : sex differences and correlation with cobalamin and folate concentration in healthy subjects. *Clin Chem* 1994, **40** : 873-881

JARDEL A. Vitamines et grossesse. In : Le statut vitaminique. LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris : EM Inter 1998, 343-353

JENG KC, YANG CY, SIU WY, TSAI YS, LIAO WJ, KUO JS. Supplementation with vitamins C and E enhances cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1996, **64** : 960-965

JHA P, FLATHER M, LONN E, FARKOUH M, YUSUF S. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease : a critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995, **123** : 860-872

JOOSTEN E, VAN DEN BERG A, RIEZLER R, NAURATH HJ, LINDENBAUM J et coll. Metabolic evidence that deficiencies of vitamin B12 (cobalamin) folate and vitamin B6 occur commonly in elderly people. *Am J Clin Nutr* 1993, **58** : 468-476

JOVANOVIC-PETERSON L, FACN, PETERSON CM. Vitamin and mineral deficiencies which may predispose to glucose intolerance of pregnancy. *J Am Coll Nutr* 1996, **15** : 14-20

KALKWARF HJ, SPECKER BL, BIANCHI DC, RIANZ J, HO M. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997, **337** : 523-528

KANG SS, PASSEN EL, RUGGIE N, WONG P, SORA H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993, **88** : 1463-1469

KELI SO, HERTOGL MGL, FESKENS EJM, KROMHOUT D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke. The Zutphen Study. *Arch Intern Med* 1996, **156** : 637-642

KRISTENSEN HL, VADSTRUP S, KNUDSEN N, SIERBAEK-NIELSEN K. Development of hyperthyroidism in nodular goiter and thyroid malignancies in an area of relatively low iodine intake. *J Endocrinol Invest* 1995, **18** : 41-43

- KUZMINSKI AM, DEL GLACCO EJ, ALLEN RH, STABLER SP, LINDENBAUM J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998, **92** : 1-9
- LE MOEL G. Vitamine B2 ou riboflavine. In : Le statut vitaminique. LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris : EM inter 1998, 197-221
- LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL. Le statut vitaminique. Paris : EM inter 1998, 1-550
- LEVANDER OA, WHANGER PD. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for selenium and iodine dietary recommendations. *J Nutr* 1996, **126** : 2427S-2434S
- LEVINE M, CANTILENA-CONRY C, WANG Y, WELCH R, WASHKO P et coll. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers : evidence for a recommended requirement. *Proc Natl Acad Sci* 1996, **93** : 3704-3709
- LINDENBAUM J, HEALTON EB, SAVAGE DG. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988, **318** : 1720-1728
- LINDER MC, HAZEGH-AZAM M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 1996, **63** : 797S-811S
- LUPTON JR, STEINBACH G, CHANG WC, O'BRIEN BC, WIESE S et coll. Calcium supplementation modifies the relative amounts of bile acids in bile and affects key aspects of human colon physiology. *J Nutr* 1996, **126** : 1421-1428
- LYNCH SR, BAYNES RD. Deliberations and evaluations of the approaches endpoints and paradigms for iron dietary recommendations. *J Nutr* 1996, **126** : 2404S-2409S
- MALINOW MR, DUELL PB, HESS DL, ANDERSON PH, KRUGER WD et coll. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998, **338** : 1009
- MALINOW MR, KANG SS, TAYLOR LM, WONG PWK, COULL B et coll. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989, **79** : 1180-1188
- MALVY DJM, BURTSCHY B, ARNAUD J, SOMMELET D, LEVERGER G et coll. Serum B carotene and antioxidant micronutrients in children with cancer French study group : serum beta-carotene and antioxidant vitamins in children with cancer. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 761-771
- MARIOTT BM. Vitamin D supplementation : a word of caution. *Ann Intern Med* 1997, **127** : 231-233
- MCCULLY KS. Vascular pathology of homocysteinemia : implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969, **56** : 111-128
- MILLS JL, MCPARTLIN JM, KIRKE PN, LEE YJ, CONLEYMR, WEIR DG. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 1995, **345** : 149-151
- NATHAN I, HACKETT AF, KIRBY S. The dietary intake of a group of vegetarian children aged 7-11 years compared with matched omnivores. *Br J Nutr* 1996, **75** : 533-544
- NISHI Y. Zinc and growth. *J Am Coll Nutr* 1996, **15** : 340-344

- O'DELL B. Interleukin-2 production is altered by copper deficiency. *Nutr Rev* 1994, **51** : 307-309
- O'DELL BL. Endpoints for determining mineral element requirements : an introduction. *J Nutr* 1996, **126** : 2342S-2344S
- O'KEEFE CA, BAILEY LB, THOMAS EA, HOFER SA, DAVIS BA et coll. Controlled dietary folate affects folate status in nonpregnant women. *J Nutr* 1995, **125** : 2717-2725
- OLIVARES M, UAUY R. Copper as an essential nutrient. *Am J Clin Nutr* 1996, **63** : 791S-796S
- OLSON JA. Hypovitaminosis A : contemporary scientific issues. *J Nutr* 1994, **124** : 1461S-1466S
- OMENN GS, GOODMAN G, THORNQUIST M, BALMES J, CULLEN M et coll. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, **334** : 1150-1155
- ONG DE. Retinoid metabolism during intestinal absorption. *J Nutr* 1993, **123** : 351-355
- PERCIVAL SS. Neutropenia caused by copper deficiency : possible mechanisms of action. *Nutr Rev* 1995, **53** : 59-66
- POIRIER MC, BELAND FA. DNA adducts measurements and tumor incidence during chronic carcinogen exposure in animal models : implications for DNA adduct-based human cancer risk. *Chem Res Toxicol* 1992, **5** : 749-755
- POLITT E. Iron deficiency and cognitive function. *Annu Rev Nutr* 1993, **13** : 521-537
- POLITT E. Functional significance of the covariance between protein energy malnutrition and iron deficiency anemia. *J Nutr* 1995, **125** : 2272S-2277S
- POTIER DE COURCY G. Apports conseillés en vitamines. DUPIN H, ABRAHAM J, GIACHETTI I, Eds. Paris : Lavoisier Techniques et Documentation 1994, 55
- PRASAD AS. Zinc deficiency in women, infants and children. *J Am Coll Nutr* 1996, **15** : 113-120
- PRENTICE A. Calcium supplementation during breast-feeding. *N Engl J Med* 1997, **337** : 558-559
- RAPOLA JM, VIRTAMO J, HAUKKA JK, HEINONEN OP, ALBANES D et coll. Effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of angina pectoris. A randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA* 1996, **275** : 693-698
- REGNSTRÖM J, NILSSON J, MOLDEUS K, STRÖM K, BAVENHOLM P, TORNVALL P. Inverse relation between the concentration of low-density-lipoprotein vitamin E and severity of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1996, **63** : 377-385
- RIMM EB, STAMPFER MJ, ASCHERIO A, GIOVANNUCCI E, COLDITZ GA et coll. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993, **328** : 1450-1456
- ROBINSON K, MAYER EL, MILLER PD, GREEN R, VAN LENTE F et coll. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate : independent and reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995, **92** : 2825-2830

ROSENBERG IH. Folate absorption : clinical questions and metabolic answers. *Am J Clin Nutr* 1990, **51** : 531-534

RUDMAN D. Nutritional requirements. In : Harrison's principles of internal medicine. BRAUNWALD E, ISSELBACHER KJ, PETERSDORF RG, WILSON JD, MARTIN JB, FAUCI AS, Eds. Hambourg : McGraw Hill Book Company GmBH 1987, 383-390

SAVAGE DG, LINDENBAUM J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency : clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1995, **8** : 657-678

SCHNEEDE J, DAGNELIE PC, VAN STAVEREN A, VOLLSET SE, REFSUM H et coll. Methylmalonic acid and homocysteine in plasma as indicators of functional cobalamin deficiency in infants on macrobiotic diets. *Pediatr Res* 1994, **36** : 194-201

SELHUB J, JACQUES PF, WILSON PWF, RUSH D, ROSENBERG IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteine in an elderly population. *JAMA* 1993, **270** : 2693-2698

SEMBA R. Vitamin A, immunity and infection. *Clin Inf Dis* 1994, **19** : 489-199

SHAW G, WASSERMAN C, BLOCK G, LAMMER E. High maternal vitamin A intake and risk of anomalies of structures with a cranial neural crest cell contribution. *Lancet* 1996, **347** : 899-900

SHILS ME, RUDE RK. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for magnesium dietary recommendations. *J Nutr* 1996, **126** : 2398S-2403S

SHIMBO S, HAYASE A, MURAKAMI M, HATAI I, HIGASHIKAWA K et coll. Use of a food composition data base to estimate daily intake of nutrient or trace elements in Japan, with reference to its limitation. *Food Addit Contam* 1996, **13** : 775-786

SHORAH CJ, SCOTT DL, NEWILL A, MORGAN DB. Clinical effects of vitamin C in elderly inpatients with low vitamin C levels. *Lancet* 1979, **24** : 403-405

STABLER SP, MARCELL PD, PODELL ER, ALLEN RH, SAVAGE DG, LINDENBAUM J. Quantitation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1988, **81** : 466-474

STEPHENS NG, PARSONS A, SCHOFIELD PM, KELLY F, CHEESEMAN K et coll. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996, **374** : 781-786

TAYLOR A, JACQUES PJ, NADLER D, MORROW F, SULSKY SI, SHEPARD D. Relationship between ascorbic acid consumption and levels of total and reduced ascorbic acid in lens, aqueous humour and plasma. *Curr Eye Res* 1991, **10** : 751-759

THE ALPHA-TOCOPHEROL BETA CAROTENE CANCER PREVENTION GROUP. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancer in male smokers. *N Engl J Med* 1994, **330** : 1029-1035

THOMAS SR, NEUZIL J, MOHR D, STOCKER R. Co-antioxidants make alpha-tocopherol an efficient antioxidant for low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1995, **62** : 1357S-1364S

TOSTELLO L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996, **156** : 1143-1148

UBBINK JB, HAYWARD VERMAAK WJ, VAN DER MERWE A, BECKER PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993, **57** : 47-53

UBBINK JB, VERMAAK WJH, VAN DER MERWE A, BECKER PJ, DELPORT R, POTGIETER HC. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1993, **124** : 1927-1933

UHLEMANN ER, TENPAS JH, LUCKY AW, SCHULMAN JD, MUDDH, SHULMAN R. Platelet survival and morphology in homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency. *N Engl J Med* 1976, **295** : 1283-1286

VAN DEN BERG H. Vitamin A intake and status. *Eur J Clin Nutr* 1996, **50** : 7S-12S

VANDERSLICE JT, HIGGS DJ. Vitamin C content of foods : sample variability. *Am J Clin Nutr* 1991, **54** : 1323S-1327S

VAN POPPEL G, KOK FJ, DUIJZINGS P, DE VOGEL N. No influence of beta carotene on smoking-induced DNA damage as reflected by sisterchromatid exchanges. *Int J Cancer* 1992a, **51** : 355-358

VAN POPPEL G, KOK FJ, HERMUS RJ. Beta-carotene supplementation in smokers reduces the frequency of micronuclei in sputum. *Br J Cancer* 1992b, **66** : 1164-1168

VANDEKAMP JL, SNIDER A. Response of kynurenine pathway enzymes to pregnancy and dietary level of vitamin B6. *Pharmacol Biochem Behaviour* 1995, **51** : 753-758

VIDAILHET M, TOUATI G. Vitamines et erreurs innées du métabolisme. In : Le statut vitaminique. LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris : EM inter 1998, 391-409

WASTNEY ME, ANGELUS P, BARNES RM, SIVA SUBRAMANIAN KN. Zinc kinetics in pre-term infants : a compartmental model based on stable isotope date. *Am J Physiol* 1996, **271** : R1452-R1459

WATON NJ, HUTCHINSON CH, ATTA HR. Vitamin A deficiency and xerophthalmia in the United Kingdom. *Br Med J* 1995, **310** : 1050-1051

WERNINGHAUS K, MEYDANI M, BHAWAN J, MARGOLIS R, BLUMBERG JB, GILCHREST BA. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol* 1994, **130** : 1257-1261

WIEDERMANN U, TARKOWSKI A, BREMELL T, HANSON LA, KAHU H, DAHLGREN UI. Vitamin A deficiency predisposes to *Staphylococcus aureus* infection. *Infection and Immunity* 1996, **64** : 209-214

WILSON JD. Vitamin deficiency and excess. In : Harrison's principles of internal medicine. BRAUNWALD E, ISSELBACHER KJ, PETERSDORF RG, WILSON JD, MARTIN JB, FAUCI AS, Eds. Hambourg : McGraw Hill Book Company GmbH 1987, 410-418

WU LL, WU J, HUNT SC, JAMES BC, VINCENT GM et coll. Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem* 1994, **40** : 552-561

YOKOYAMA S, SMITH TL, KAWANO KKH, KUMMEROW FA. Effect of magnesium on secretion of platelet-derived growth factor by cultured human arterial smooth muscle cells. *Magnes Res* 1996, **9** : 93-99

ZITTOUN J. Acide folique. In : Le statut vitaminique. LE MOEL G, SAVEROT-DAUVERGNE A, GOUSSON T, GUEANT JL, Eds. Paris : EM inter 1998, 287-302

4

Déterminants de la prise alimentaire

« Manger » est un comportement complexe en relation avec des mécanismes nerveux très diversifiés : les premiers, qualifiés d'états de motivations, directement liés aux procédures de l'acte alimentaire, sont la faim, la satiété, les préférences alimentaires et les appétits spécifiques pour les macronutriments et les micronutriments, dont le sel. Les seconds, sans spécificité particulière avec les comportements ingestifs, procèdent de mécanismes psychophysiologiques plus généraux en rapport avec le plaisir, le confort individuel, l'hédonisme. Les conduites alimentaires sont donc le résultat de l'intégration de plusieurs déterminismes neurobiologiques. Par ailleurs, gènes, expériences précoces de la vie et choix philosophiques et culturels ont des effets organisateurs importants sur ces déterminismes. Dans le cas de la dénutrition, cette pluralité de mécanismes est porteuse d'espoirs quant à la possibilité d'interventions thérapeutiques cohérentes suivant le contexte qui a conduit à l'état dénutri.

Modélisation des comportements ingestifs

Bien loin d'un réflexe, la prise alimentaire procède d'un comportement contrôlé de façon complexe, à la fois dans le cadre de l'homéostasie physiologique (par exemple pour le maintien à l'équilibre de la balance énergétique) et dans le cadre de l'homéostasie comportementale (cas du plaisir né des caractéristiques palatales d'un aliment).

Homéostasies physiologique et comportementale

Que ce soit la « constance du milieu intérieur » introduite par Claude Bernard à la fin du siècle dernier, ou le concept d'homéostasie décrit au début de ce siècle par Walter Cannon, il est clair que l'homéostasie physiologique, modèle dominant la physiologie des régulations, s'appuie sur ces notions. Les bases fondamentales de ces mécanismes reposent sur un système de mesure et des effecteurs efficaces capables de maintenir à un niveau stable une variable

biologique. Pour les flux énergétiques, qui sont le fondement même de la vie, on peut considérer que les apports alimentaires ont deux objectifs : équilibrer les besoins énergétiques et maintenir constant un certain niveau des réserves. C'est dans les années cinquante que les hypothèses concernant deux systèmes homéostatiques ont été énoncées : la première, l'hypothèse glucostatique (Mayer, 1955), repose sur le rôle central joué par le glucose dans l'ensemble du métabolisme énergétique de nos cellules. La seconde, l'hypothèse lipostatique (Kennedy, 1953) s'appuie sur la fonction « stockage d'énergie » assurée par les adipocytes. La procédure qui assure l'état stable des systèmes repose sur le rétrocontrôle, ou *feed back*, négatif : il asservit le niveau des disponibilités cellulaires en glucides ou les réserves de lipides à une valeur précise (valeur de référence, valeur de consigne ou *set point*). Les effecteurs sont la faim et la satiété, ce sont les états de motivation qui modulent la prise alimentaire. D'autres homéostats physiologiques reposant sur des bases métaboliques probables ont été évoqués : l'aminostat, qui participe au maintien du capital protéique et gouverne la satisfaction des besoins protéiques et le modèle ischymétrique, qui se fonde sur le stock d'énergie immédiatement disponible au travers du rapport entre ADP et ATP.

Dans la réalisation de son comportement alimentaire, le sujet humain de nos sociétés développées met rarement en jeu ses variables physiologiques et les mécanismes qui les sous-tendent. Ce sont plutôt des aspects psychosociologiques et cognitifs qui sont concernés. Depuis les études princeps sur les jumeaux et l'adoption, les généticiens ont diversifié leurs outils d'analyse et il est maintenant clairement établi qu'une part du contrôle du poids corporel d'un individu dépend de facteurs génétiques. Dans cette perspective, il semble que le développement d'études sur les relations « gènes et comportements, gènes et traits psychologiques » soit plus prometteur pour la compréhension des déterminants du comportement alimentaire que celles conduites sur le thème « gènes et métabolismes ». L'emprise de la communication sur nos sociétés et sur les individus, et notamment la communication distribuée, conduit chacun d'entre nous à « instrumentaliser » son comportement alimentaire dans ses rapports avec l'autre et la société. Nos conduites alimentaires deviennent alors des outils d'insertion ou de désinsertion sociale, comme ce qui est fréquemment observé dans les situations de précarité ou chez la personne âgée. De nombreux auteurs n'hésitent plus alors à poser les principes d'une homéostasie comportementale. Toutefois, la définition des « variables comportementales » par analogie aux « variables physiologiques » est loin d'être aboutie : on peut cependant citer certains aspects hédoniques comme les préférences alimentaires, les appétits spécifiques pour le salé, le sucré ou le gras. Sur des aspects cognitifs, on peut évoquer les tabous alimentaires, les prises rituelles ou superstitieuses d'aliments, les aspects punitifs et rédempteurs du jeûne.

74 C'est au niveau du cerveau que sont gérés les prises de décision et les conflits possibles entre homéostasie physiologique et homéostasie comportementale

(figure 4.1). Deux types de procédures sont mis en œuvre : une procédure de régulation, qui fixe les valeurs de référence des variables à spectre large des différents homéostats (glucostat, lipidostat, aminostat, ischymétrie, adipostat et pondérostat). Ces niveaux de référence sont maintenus constants par un second type de procédures qui regroupe les contrôles de la prise alimentaire : ceux-ci reposent sur les principes de l'homéostasie physiologique, concernant l'ensemble de l'organisme, ou comportementale, faisant alors référence aux interactions avec l'environnement et les congénères. Les neurosciences disposent de peu de données concernant ces différents domaines de régulation. La confrontation entre approches psychologique et neurobiologique n'est pas encore productive d'hypothèses mécanistiques, on ne dispose d'aucune donnée sur les structures nerveuses, les réseaux neuronaux, la cascade de médiateurs impliqués dans ces processus décisionnels.

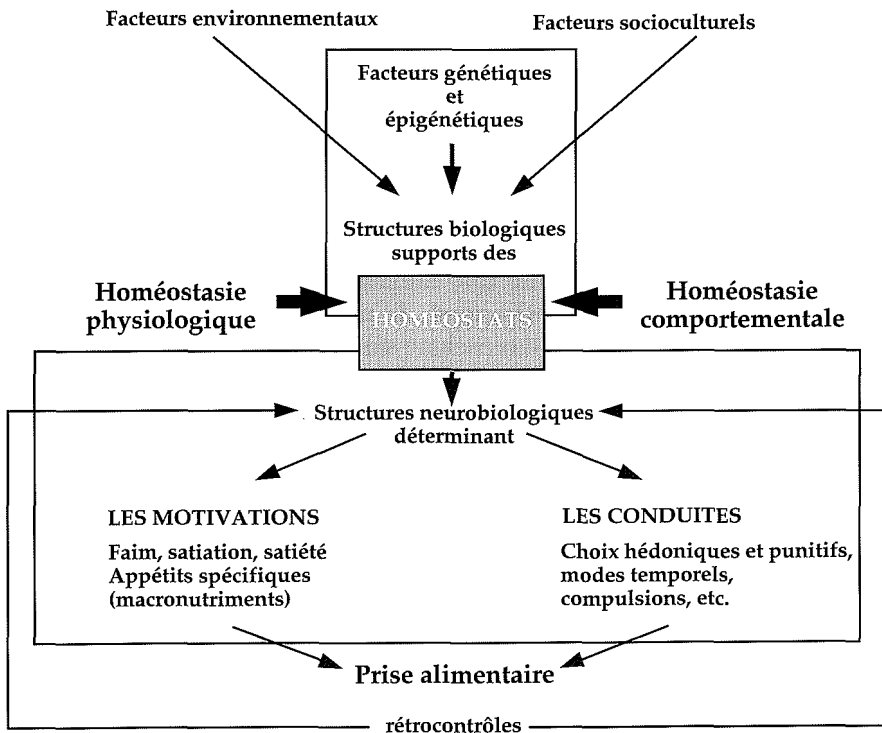


Figure 4.1 : Modélisation des comportements ingestifs.

CSF : liquide céphalo-rachidien.

L'autre intervention manifeste du système nerveux central se réalise dans la mise en place des procédures de la physiologie anticipatrice. Ce sont des mécanismes à court terme, tel le rassasiement (*satiété*) qui stoppe la prise alimentaire sur des informations liées à l'ingestion (sensorialité oropharyngée,

mécanoréception de la poche gastrique). Ce sont également des mécanismes à long terme comme ceux qui favorisent la constitution des tissus de réserve en prévision des saisons de faible disponibilité alimentaire ; dans ce domaine, les mécanismes de la récompense (*reward system*) facilitent et entretiennent la prise d'aliment à fort potentiel de stockage (sucres rapides et graisses).

Pondéostat et boucle leptine

L'hypothèse glucostatique du contrôle de la prise alimentaire s'est trouvée assez rapidement confortée grâce à un ensemble de données expérimentales et physiopathologiques, notamment dans le cadre de la maladie diabétique. L'utilisation sur des modèles animaux d'agonistes toxiques du glucose (2-désoxy-D-glucose, aurothiogluucose) a permis de développer le concept de neurone glucorécepteur ; ce sont des travaux électrophysiologiques, notamment ceux de Oomura (1976), qui en ont établi la crédibilité, le neurone étant à la fois le biocapteur du niveau des réserves cellulaires en glucides et l'effecteur capable d'initier la faim ou la satiété.

Le pondéostat est le modèle théorique qui s'est le plus imposé au regard du clinicien face au constat de l'échec relatif des techniques médicales d'amai-grissement, avec un retour progressif au poids de départ, voire au-delà. Tout se passe comme si la masse grasse était l'objet d'un rétrocontrôle asservi à une valeur de référence propre à chaque individu : le poids de confort. Toutefois, ce modèle a longtemps présenté une faiblesse tenant principalement à la méconnaissance du système intrinsèque de mesure de la masse grasse : par quel mécanisme le cerveau est-il renseigné sur le niveau d'adiposité de l'organisme ?

Dès 1978, des expériences de parabiose entre modèles génétiques de souris obèses de type ob/ob ou db/db conduisent Coleman à penser que le premier type d'obésité (ob/ob) est la conséquence d'une impossibilité génétique d'exprimer un facteur humoral, surexprimé dans le second type ; mais la souris db/db ne possède pas de récepteur pour ce facteur. Ce messenger chimique sanguin modulerait les deux aspects du bilan énergétique : il diminuerait la prise alimentaire et augmenterait les dépenses énergétiques.

Ce n'est qu'en 1994 que les généticiens et les biologistes moléculaires (Zhang et coll., 1994) ont identifié le gène muté chez la souris ob/ob et son homologue dans la souche sauvage. Ce gène code pour une protéine, l'Ob-protéine, biosynthétisée par les adipocytes et libérée dans le plasma et qui est également dénommée leptine. Sa concentration plasmatique est en corrélation avec la masse adipeuse du sujet (Stephens et Caro, 1998 pour revue) et varie en fonction du jeûne et de la renutrition. Le gène de son récepteur a également été identifié (Tartaglia et coll., 1995 ; Chen et coll., 1996) : il ne possède qu'un seul domaine transmembranaire et appartient à la famille des récepteurs aux cytokines. Il se présente sous deux isoformes, la forme courte du fait d'un domaine cytosolique réduit (ObRA) est présente sur les cellules à l'interface

entre le secteur plasmatique et le compartiment cérébral du liquide céphalo-rachidien. Il assure la translocation du messager chimique émis par les tissus adipeux, de la circulation systémique vers le tissu nerveux au travers notamment des plexus choroïdes. La leptine diffuse dans le cerveau, elle se lie à ses récepteurs longs (ObRB) dont le domaine cytosolique complètement développé assure la transduction du message dans le neurone cible. Ces récepteurs longs sont très fortement exprimés dans les sous-populations de neurones hypothalamiques intervenant dans la diminution de la prise alimentaire (Håkansson et coll., 1998 ; Huang et coll., 1996 ; Mercer et coll., 1996).

Les éléments du mécanisme *feed-back* du lipostat peuvent maintenant s'enchaîner dans une boucle (figure 4.2). Cependant, les raisons de la non-fonctionnalité de ces mécanismes chez les sujets humains obèses posent de nombreuses questions et font l'objet de travaux intensifs. Par ailleurs, les implications de cette « boucle leptine » dans les états de maigreur ne sont que très peu documentées.

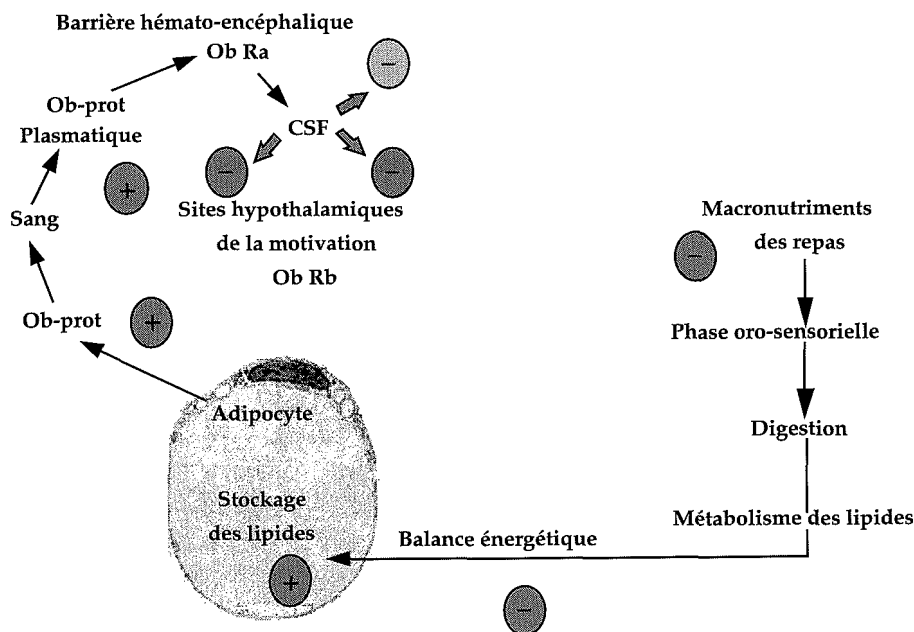


Figure 4.2 : Boucle de la leptine (Ob-protéine).

Ob-prot : Ob-protéine ; ObRa : forme courte du récepteur de la leptine ; ObRb : forme longue du récepteur de la leptine ; CSF : liquide céphalo-rachidien.

Neuromédiateurs et prise alimentaire

C'est à partir d'arguments cliniques (le syndrome hypothalamique latéral) et d'arguments expérimentaux de nature lésionnelle chez le rat que « aire hypothalamique latérale » (AHL) et « noyaux ventromédians de l'hypothalamus » (VMH) ont longtemps été qualifiés de centre de la faim et centre de la satiété, respectivement. Les neuroendocrinologues, par la multitude de travaux réalisés sur l'hypothalamus et la grande diversité technologique de leurs approches, ont mis en évidence une abondance de neuromédiateurs, le plus souvent peptidergiques, et une complexité morphofonctionnelle pour chacun des noyaux hypothalamiques actuellement impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire : noyaux arqués, noyaux suprachiasmatiques et noyaux paraventriculaires.

Noyaux paraventriculaires hypothalamiques : un rôle clé

Les noyaux paraventriculaires (NPV), formations paires de l'hypothalamus dorso-médian, sont une cible expérimentale et pharmacologique très souvent évoquée dans plusieurs modèles du comportement alimentaire.

Les NPV de rats sont composés d'environ 20 000 neurones, divisés en sous-populations sur :

- des critères de morphologie neuronale (parties magnocellulaire et parvocellulaire) ;
- des caractéristiques neurochimiques, en particulier les coexistences peptide/peptide ou peptide/neurotransmetteur ;
- une systématisation des afférences, vers des zones fonctionnelles neuroendocrines (neurohypophyse et plexus porte adénohypophysaire de l'éminence médiane), ou vers des zones neuromodulatrices mésencéphaliques, rhombencéphaliques et médullaires).

Ils reçoivent de très nombreuses afférences nerveuses délivrant leurs informations à l'aide d'une grande diversité de neuromédiateurs. Plus de vingt neuropeptides et neurotransmetteurs ont été identifiés dans les soma neuronaux et les afférences paraventriculaires, plusieurs d'entre eux étant cosynthétisés dans les mêmes neurones, ajoutant ainsi à la complexité des mécanismes neurobiologiques. Une moitié d'entre eux environ se trouve concernée par la prise alimentaire (tableau 4.I).

Les informations reçues et intégrées par les NPV sont de deux natures. Elles peuvent être humorales, en provenance des glandes endocrines elles-mêmes ou d'organes possédant des fonctions endocrines, comme le tissu adipeux qui biosynthétise et libère la leptine. Ces messagers chimiques sont véhiculés par les liquides interstitiels du cerveau, soit à partir de zones sans barrières hématoencéphaliques (noyaux hypothalamiques arqués), soit à partir de translocations plasma/liquide céphalorachidien, comme cela a été évoqué précédemment. Les informations peuvent également être d'origine nerveuse, ascendantes

Tableau 4.1 : Neuromédiateurs centraux contrôlant le comportement alimentaire, répartis suivant leurs effets anorexigène ou orexigène.

Inhibiteurs de la prise alimentaire	Stimulants de la prise alimentaire
Sérotonine	Dopamine
Corticolibérine	Noradrénaline
Neurotensine	Neuropeptide Y
Vasopressine	Hormone de mélanocortination (MCH)
Protéine Agouti	Orexines A et B
Hormone de mélanostimulation (MSH)	Endorphines, dynorphines
<i>Tumor necrosis factor α</i> (TNF α)	Galanine
<i>Cocaïne-amphétamine regulated (CAR) transcript</i>	Hormone stimulant l'hormone de croissance (GHRH)

en provenance du tronc cérébral (centres neurovégétatifs, informations sensorielles), intrahypothalamiques notamment à partir des noyaux arqués, intralimbiques de l'hippocampe, de l'amygdale ou descendantes en provenance des zones corticales et septales, et des zones de sensorialité olfactive.

Il est clair que l'hypothalamus, et plus particulièrement les NPV, sont des éléments de la voie finale commune qui met en œuvre la stratégie alimentaire décidée par l'individu.

Neuromédiateurs

La plupart des neurotransmetteurs (acétylcholine, catécholamines, indolamines, GABA, glutamate) sont identifiables dans les noyaux hypothalamiques concernés par la prise alimentaire. Ce sont dans les afférences qu'ils sont le mieux représentés. Dopamine, noradrénaline et sérotonine sont impliquées dans plusieurs mécanismes neurobiologiques déterminant soit la faim, soit la satiété. Il existe de nombreux travaux démontrant le rôle anorexigène des afférences sérotoninergiques dans l'hypothalamus.

Neuropeptides orexigènes

À l'heure actuelle, deux peptides, le neuropeptide Y (NPY) et la galanine (GAL), semblent plus particulièrement impliqués dans les mécanismes de préférence alimentaire pour les macronutriments.

Le neuropeptide Y est actuellement le plus puissant des peptides stimulant la prise alimentaire (Stanley, 1993). Lorsqu'il est injecté dans le noyau paraventriculaire hypothalamique (NPV) chez des animaux ayant un choix entre les trois sources de macronutriments purs supplémentés en vitamines et minéraux, il induit à faibles doses une très forte augmentation de la prise glucidique, et uniquement glucidique (Stanley et coll., 1985). Ceci est confirmé

lorsque le choix est proposé entre deux sources de macronutriments dont l'une est obligatoirement des glucides (Stanley et coll., 1985) ou entre deux régimes contrastés : soit très riche en glucides (amidon 68 %), soit très riche en lipides (huile + saindoux 68 %) (Morley et coll., 1987).

Un autre peptide orexigène, la galanine, injecté dans les mêmes conditions de choix entre les trois macronutriments, stimule préférentiellement la consommation de lipides (Tempel et coll., 1988). L'injection d'oligonucléotides antisens de la galanine dans le NPV induit une diminution de plus de 50 % de la consommation de lipides en situation de choix (Akabayashi et coll., 1994a). Cependant, cette spécificité d'action de la galanine sur les lipides a été discutée par d'autres équipes (Corwin et coll., 1995 ; Smith et coll., 1996), et il semble que la consommation basale de lipides de chaque animal ainsi que les conditions du choix proposé soient des facteurs qui interfèrent de façon importante dans l'effet de la galanine.

Des précisions intéressantes ont été apportées par des perfusions intracérébrales chroniques (répétées ou continues) de neuropeptide Y. Lorsque les injections sont répétées toutes les huit heures, une augmentation de la consommation de lipides est également enregistrée (Stanley et coll., 1989). Lorsque la perfusion est réalisée en continu pendant deux semaines grâce à l'utilisation de minipompes osmotiques de type Alzet (Beck et coll., 1992a) et que les animaux ont le choix entre un régime riche en glucides et un régime riche en lipides, la consommation de glucides est fortement stimulée pendant les neuf premiers jours de perfusion, alors que celle de lipides n'est augmentée que pendant les deux premiers jours de perfusion. La stimulation de la prise de lipides est donc saturable bien plus rapidement que celle de glucides.

Il existe un rétrocontrôle exercé par les macronutriments sur l'action et les taux des peptides. Ce point est particulièrement bien démontré pour le neuropeptide Y, que ce soit en situation aiguë, à court terme ou à long terme. À court terme (deux semaines), lorsque l'on augmente le rapport glucides/lipides dans un régime imposé, on observe une baisse des concentrations de NPY dans la partie parvocellulaire du noyau paraventriculaire. Si le régime n'est plus imposé et si l'on donne le choix à ces animaux entre un régime riche en lipides et un régime riche en glucides, cette relation est confirmée, le taux de neuropeptide Y dans ce noyau s'adaptant au choix alimentaire des animaux (Beck et coll., 1990, 1992b). À long terme, lorsque les animaux sont nourris avec ces régimes contrastés dès le sevrage et jusqu'à l'âge de 120 jours, on observe le même phénomène qu'à court terme. Le rétrocontrôle par le régime riches en glucides des taux de NPY dans le noyau paraventriculaire est également observé dans le noyau arqué (Beck et coll., 1994).

Il existe dans la littérature des arguments plus « spontanés » montrant le lien entre ces peptides et les préférences alimentaires. Le premier d'entre eux est d'ordre chronologique. Il s'agit des variations endogènes nycthémerales des peptides hypothalamiques associées au changement de préférences lors du cycle jour/nuite. Une augmentation importante des taux et de la libération de

NPY est observée dans le noyau paraventriculaire lors de la transition jour/nuit, qui est une période clé pour le déclenchement de la prise alimentaire (Jhanvar-Uniyal et coll., 1990 ; Stricker-Krongrad et coll., 1997). Des études parallèles ont montré que les premières heures de cette période, et surtout le premier repas nocturne, sont caractérisés par l'ingestion d'une très forte proportion de glucides lorsque les rats ont le choix entre les trois sources de macronutriments purs (Tempel et coll., 1989). De même, la consommation préférentielle de lipides en deuxième partie de période nocturne est associée à des taux élevés de galanine dans la partie médiodorsale de l'hypothalamus (Tempel et Leibowitz, 1990 ; Akabayashi et coll., 1994b).

Chez le rat Brattleboro qui a une préférence marquée pour les lipides, le *turn-over* de la galanine est augmenté au niveau du noyau paraventriculaire (Burllet et coll., 1996). Dans un groupe de rats Long-Evans normaux, parmi lesquels on a sélectionné des rats à préférence marquée pour les lipides et des rats à préférence marquée pour les glucides, on constate que les seules variations en neuropeptides hypothalamiques sont enregistrées au niveau du noyau paraventriculaire. Pour le neuropeptide Y, on retrouve le phénomène de régulation précédemment décrit, à savoir que les rats qui préfèrent les glucides ont des taux faibles de neuropeptide Y dans le noyau paraventriculaire. L'inverse est obtenu pour les rats qui ont une préférence marquée pour les lipides. La différence entre les deux groupes est de l'ordre de 30 %. Pour la galanine, un phénomène similaire est observé. Les rats à préférence marquée pour les lipides ont des concentrations dans le noyau paraventriculaire significativement plus faibles que celles des rats à préférence pour les glucides. Au vu de ces résultats, il semble donc que les préférences alimentaires résultent d'un équilibre entre neuropeptides hypothalamiques qui interagissent au niveau du noyau paraventriculaire (Horvath et coll., 1996).

Galanine et neuropeptide Y ne sont pas les seuls peptides impliqués dans les préférences alimentaires. Des peptides périphériques tels que la leptine ou l'insuline, qui sont également sensibles à la composition des régimes (Beck et coll., 1994 ; Masuzaki et coll., 1995) sont également modifiés chez les rats à préférence alimentaire marquée (Beck et coll., 1997). Ces peptides interagissent avec les systèmes de régulation hypothalamiques et en particulier avec le neuropeptide. Enfin, il ne faut pas oublier le rôle de peptides inhibiteurs de la prise alimentaire comme la cholécystokinine, l'entérostatine ou la neurotensine, fortement liés à la nature des ingesta (Beck, 1992 ; Erlanson-Albertsson et York, 1997) et peuvent contribuer à la détermination des choix alimentaires (Beck et coll., 1997).

Neuropeptides anorexigènes

Il paraît intéressant d'évoquer ici l'intervention d'un autre peptide qui semble jouer un rôle intégrateur dans le contrôle de la prise alimentaire, il s'agit de la corticolibérine (ou *corticotropin-releasing hormone* – CRH) qui est à la fois hormone et neuromodulateur. Hormone, elle l'est principalement en raison

de sa synthèse dans les neurones parvocellulaires des noyaux paraventriculaires hypothalamiques et de sa libération en direction de l'adénohypophyse, dans la circulation porte de l'éminence médiane. Substance neuromodulatrice, elle a pour origine les neurones des noyaux centraux de l'amygdale, ceux du lit de la strie terminale, des aires préoptiques et de l'hypothalamus latéral mais aussi, au niveau du tronc cérébral, les neurones de l'olive inférieure, des noyaux parabrachiaux, et des noyaux du tractus solitaire (Petrusz et Merchenthaler, 1992). La CRH humorale contrôle *in fine* la synthèse et la libération des glucostéroïdes. Elle est le pivot d'interactions comportementales et métaboliques qui modulent de façon majeure la prise alimentaire. Il faut cependant ajouter la CRH neuromodulatrice à la liste des neuropeptides centraux qui sont impliqués dans ce contrôle.

Peu d'années après l'isolement et l'identification de la CRH, une équipe américaine montre que l'injection d'une petite quantité de ce peptide diminue la prise alimentaire (Morley et Levine, 1982). Il est alors précisé que l'injection près des noyaux paraventriculaires hypothalamiques est la plus efficace, et qu'à l'effet sur la prise alimentaire s'ajoute une stimulation de l'activité générale qui est indépendante de l'activation de l'axe hypothalamo-adénocorticotrope (Britton et coll., 1986). Ces dernières expériences reprises chez le rat Zucker obèse ont confirmé l'indépendance de l'activation corticotrope et de la diminution de la prise alimentaire. Ainsi, l'injection aiguë intracérébroventriculaire de 5 µg de CRH de rat augmente significativement le taux d'hormone corticotrope dans le sang (ACTHémie), et diminue la taille du premier repas. L'injection de dexaméthasone (0,5 mg/kg par voie intrapéritonéale), stéroïde de synthèse à effet adénohypophysaire majeur, inhibe l'augmentation de l'ACTHémie induite par la CRH, tandis que la diminution de la prise alimentaire reste significative.

Le clonage des différents récepteurs centraux à la CRH est encore trop récent pour que la participation de chacun des sous-types de récepteurs à des régulations complexes soit largement argumentée. Il n'en reste pas moins intéressant de noter que l'ARN messager des récepteurs CRHR1 varie différemment au cours du jeûne chez le rat Zucker obèse et chez son homologue maigre (Timofeeva et Richard, 1997). Ajoutons encore l'identification d'un nouveau peptide, l'urocortine, qui possède comme la CRH un pouvoir anorexigène spécifique, et présente une meilleure affinité pour les récepteurs de type 2 de la CRH que la CRH elle-même (Spina et coll., 1996).

Il ne faut oublier dans les effets anorexigènes de la CRH ni les interactions avec d'autres neuropeptides centraux, ocytocine (Olson et coll., 1991) ou neuropeptide Y (Menzaghi et coll., 1993), ni celles avec différents neurotransmetteurs, la sétonine par exemple, ni celles avec des messagers de l'immunostimulation comme les interleukines. Il n'est donc pas déraisonnable de penser que les différentes sous-populations de neurones hypothalamiques, voire paraventriculaires, synthétisant la CRH participent à des aspects du

contrôle de la prise alimentaire qui restent à explorer et qui ne passent pas obligatoirement par la mise en jeu des glucostéroïdes.

En conclusion, à coté des fonctions primaires « manger » et « boire », l'individu affirme également son existence à travers ses fonctions cognitives et relationnelles. Ces registres ne sont pas indépendants les uns des autres et les contrôles réalisés dans le cadre de l'homéostasie physiologique de l'individu se complètent d'interactions assurant l'homéostasie comportementale. De nombreux neuromédiateurs et circuits nerveux, surtout localisés dans l'hypothalamus, le système limbique et le tronc cérébral, interviennent dans ces mécanismes. L'état pathologique, au travers de la communication entre les systèmes immunitaire et nerveux, peut entraîner la mise en jeu des systèmes neuronaux anorexigènes ou satiétants. Il est devenu important de prendre en compte l'évolution multifactorielle d'une dénutrition et de mettre en œuvre des réponses appropriées aux facteurs de nature socio-économique, culturelle, psychologique ou relationnelle.

BIBLIOGRAPHIE

- AKABAYASHI A, KOENIG JI, WATANABE Y, ALEXANDER JT, LEIBOWITZ SF. Galanin-containing neurons in the paraventricular nucleus : a neurochemical marker for fat ingestion and body weight gain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994a, **91** : 10375-10379
- AKABAYASHI A, ZAIA CTBV, KOENIG JI, GABRIEL SM, SILVA I, LEIBOWITZ SF. Diurnal rhythm of galanin-like immunoreactivity in the paraventricular and suprachiasmatic nuclei and other hypothalamic areas. *Peptides* 1994b, **15** : 1437-1444
- BECK B. Cholecystokinin, neurotensin and corticotropin-releasing factor - 3 important anorexic peptides. *Ann Endocrinol* 1992, **53** : 44-56
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET A, NICOLAS JP, BURLET C. Influence of diet composition on food intake and hypothalamic neuropeptide Y (NPY) in the rat. *Neuropeptides* 1990, **17** : 197-203
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, NICOLAS JP, BURLET C. Chronic and continuous intracerebroventricular infusion of neuropeptide Y in Long-Evans rats mimics the feeding behaviour of obese Zucker rats. *Int J Obesity* 1992a, **16** : 295-302
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET A, NICOLAS JP, BURLET C. Specific hypothalamic neuropeptide-Y variation with diet parameters in rats with food choice. *Neuroreport* 1992b, **3** : 571-574
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET A, MAX JP, MUSSE N et coll. Macronutrient type independently of energy intake modulates hypothalamic neuropeptide Y in Long-Evans rats. *Brain Res Bull* 1994, **34** : 85-91
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET C. Neurotensin as possible mediator of the inhibitory of leptin on food intake. *Soc Neurosci Abstr* 1997, **23** : 851
- BRITTON KL, VARELA M, GARCIA A, ROSENTHAL M. Dexamethasone suppresses pituitary-adrenal but not behavioral effects of centrally administered CRF. *Life Sci* 1986, **38** : 211-216

- BURLET A, ODORIZZI M, BECK B, MAX JP, FERNETTE B et coll. Hypothalamic expression of galanin varies with the preferential consumption of fat. *Soc Neurosci Abstr* 1996, **22** : 1685
- CHEN H, CHARLAT O, TARTAGLIA LA, WOOLF EA, ELLIS SJ et coll. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor : identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996, **84** : 491-495
- COLEMAN DL. Obese and diabetes : two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978, **14** : 141-148
- CORWIN RL, ROWE PM, CRAWLEY JN. Galanin and the galanin antagonist M40 do not change fat intake in a fat-chow choice paradigm in rats. *Am J Physiol* 1995, **38** : R511-R518
- ERLANSONALBERTSSON C, YORK D. Enterostatin - A peptide regulating fat intake. *Obes Res* 1997, **5** : 360-372
- HÅKANSSON ML, BROWN H, GHILARDI N, SKODA RC, MEISTER B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998, **18** : 559-572
- HORVATH TL, NAFTOLIN F, LERANTH C, SAHU A, KALRA SP. Morphological and pharmacological evidence for neuropeptide Y-galanin interaction in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1996, **137** : 3069-3077
- HUANG XF, KOUTCHEROV I, LIN S, WANG HQ, STORLIEN L. Localization of leptin receptor m-RNA expression in mouse brain. *Neuroreport* 1996, **7** : 2635-2638
- JHANWAR-UNIYAL M, BECK B, BURLET C, LEIBOWITZ SF. Diurnal rhythm of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the suprachiasmatic, arcuate and paraventricular nuclei and other hypothalamic sites. *Brain Res* 1990, **536** : 331-334
- MASUZAKI H, OGAWA Y, HOSODA K, KAWADA T, FUSHIKI T, NAKAO K. Augmented expression of the obese gene in the adipose tissue from rats fed high-fat diet. *Biochem Biophys Res Comm* 1995, **216** : 355-358
- MAYER J. Regulation of energy intake and the body weight – the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Am N Y Acad Sci* 1955, **633** : 15-42
- MENZAGHI F, HEINRICHS SC, MERLO-PICH E, WEISS F, KOOB G. The role of limbic and hypothalamic corticotropin -releasing factor in behavioral responses to stress. *Ann NY Acad Sci* 1993, **697** : 142-154.
- MERCER JG, HOGGARD N, WILLIAMS LM, LAWRENCE CB, HANNAH LT, TRAYHURN P. Localization of leptin receptor m-RNA and the long form splice variant (ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996, **387** : 113-116
- MORLEY JE, LEVINE AS. Corticotropin-releasing factor, grooming and ingestive behaviors. *Life Sci* 1982, **31** : 1459-1464
- MORLEY JE, LEVINE AS, GOSNELL BA, KNEIP J, GRACE M. Effect of neuropeptide Y on ingestive behaviors in the rat. *Am J Physiol* 1987, **252** : R 599-R 609
- OLSON BR, DRUTAROSKY MD, STRICKER EM, VERBALIS JG. Brain oxytocin receptors mediate corticotropin-releasing hormone-induced anorexia. *Am J Physiol* 1991, **260** : R448-R452

OOMURA Y. Significance of glucose, insulin and free fatty acids on the hypothalamic feeding and satiety neurons. In : *Hunger : basic mechanisms and clinical implications*. New York : Raven Press, 1976 : 145-158

PETRUSZ P, MERCHENTHALER I. The corticotropin-releasing factor system. In : *Neuroendocrinology*. Nemeroff CB Ed. Boca Raton : CRC Press, 1992 : 129-183

SMITH BK, YORK DA, BRAY GA. Effects of dietary preference and galanin administration in the paraventricular or amygdaloid nucleus on diet self-selection. *Brain Res Bull* 1996, **39** : 149-154

SPINA M, MERLO-PICH E, CHAN RKW, BASSO AM, RIVIER J et coll. Appetite-suppressing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. *Science* 1996, **273** : 1561-1563

STANLEY BG. Neuropeptide Y in multiple hypothalamic sites controls eating behavior, endocrine, and autonomic systems for body energy balance. In : *Biology of neuropeptide Y and related peptides*. Colmers WF, Wahlestedt C Eds. Totowa : Humana Press Inc, 1993 : 457-509

STANLEY BG, DANIEL DR, CHIN AS, LEIBOWITZ SF. Paraventricular nucleus injections of peptide YY and neuropeptide Y preferentially enhance carbohydrate ingestion. *Peptides* 1985, **6** : 1205-1211

STANLEY BG, ANDERSON KC, GRAYSON MH, LEIBOWITZ SF. Repeated hypothalamic stimulation with neuropeptide Y increases daily carbohydrate and fat intake and body weight gain in female rats. *Physiol Behav* 1989, **46** : 173-177

STEPHENS TW, CARO JF. To be lean or not to be lean. Is leptin the answer ? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1998, **106** : 1-15

STRICKER-KRONGRAD A, KOZAK R, BURLET C, NICOLAS JP, BECK B. Physiological regulation of hypothalamic neuropeptide Y release in lean and obese rats. *Am J Physiol* 1997, **273** : R2112-R2116

TARTAGLIA LA, DEMSKI M, WENG X, DENG N, CULPEPPER J et coll. Identification and expression cloning of leptin receptor, obR. *Cell* 1995, **83** : 1263-1271

TEMPEL DL, LEIBOWITZ SF. Diurnal variations in the feeding responses to norepinephrine, neuropeptide-Y and galanin in the PVN. *Brain Res Bull* 1990, **25** : 821-825

TEMPEL DL, LEIBOWITZ KJ, LEIBOWITZ SF. Effects of PVN galanin on macronutrient selection. *Peptides* 1988, **9** : 309-314

TEMPEL DL, SHOR-POSNER G, DWYER D, LEIBOWITZ SF. Nocturnal patterns of macronutrient intake in freely feeding and food-deprived rats. *Am J Physiol* 1989, **256** : R 541-R 548

TIMOFEEVA E, RICHARD D. Functional activation of CRH neurons and expression of the genes encoding CRH and its receptors in food-deprived lean (FA/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Neuroendocrinology* 1997, **66** : 327-340

ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, **372** : 425-432

5

Fonction immunitaire et dénutrition

Les relations entre nutrition et immunité ont été très étudiées. Malgré un nombre important de publications dans ce domaine, des inconnues persistent, liées à la complexité de la machinerie immunitaire et de sa régulation et à la difficulté d'appréhender les phénomènes nutritionnels. Mais le fait principal réside dans l'intrication profonde entre immunité et état nutritionnel : toute carence nutritionnelle profonde entraîne un déficit immunitaire, et toute stimulation immunitaire forte ou prolongée s'accompagne d'hypercatabolisme et de dénutrition sévère.

On peut se poser un certain nombre de questions :

- Peut-on passer des données expérimentales aux données humaines ?
- Quelles fonctions immunitaires dépendent de l'état nutritionnel ?
- Quelles carences interfèrent avec l'immunité, et à partir de quel seuil ?
- Quelles surcharges interfèrent avec les fonctions immunitaires ?
- Comment la stimulation immunitaire altère-t-elle l'état nutritionnel ?
- Peut-on distinguer l'effet protecteur de l'effet délétère ?
- Quand faut-il intervenir, et comment ?

Fonctions immunitaires et état nutritionnel

Le système immunitaire représente 1 % des cellules (Brostoff et coll., 1993 ; Revillard, 1994a). Au repos, il devrait donc consommer 1 % des apports. Mais le système immunitaire est-il jamais au repos ? Chez l'enfant, pendant l'apprentissage immunitaire, la stimulation immunitaire est permanente. Le système immunitaire de l'enfant apprend à reconnaître les antigènes de son environnement, en particulier les antigènes infectieux. Il apprend à reconnaître ses propres antigènes pour les tolérer (prolifération et apoptose intrathymique). Le système immunitaire de l'enfant est le plus sensible à la dénutrition (Leke et coll., 1996 ; Chandra et Kumari, 1994a ; Chandra et Sarchielli, 1993). Toute dénutrition chez l'enfant expose à un déficit immunitaire sévère. Chez l'adulte, les stimulations sont moindres, mais commencent les phénomènes de vieillissement. Quand ceux-ci sont évolués, le système immunitaire

se trouve stimulé en permanence (Assim, 1990a) : nouveaux antigènes par glycation des protéines, par souffrance cellulaire (ischémie, maladies dégénératives), sécrétion de cytokines. Le système immunitaire en activité (Revillard, 1994b) est fort consommateur de protéines, de nucléotides, de vitamines et d'oligo-éléments. Multiplication et maturation cellulaires sont intenses ; un lymphocyte stimulé peut donner naissance à 1 000 cellules filles par prolifération clonale en 3 jours et 10 mitoses. Les cellules multipliées se transforment en cellules matures, productrices de médiateurs (cytokines) ou de molécules de reconnaissance (immunoglobulines). Chaque lymphocyte B, au cours de sa multiplication, peut donc se transformer en un clone de 1 000 plasmocytes matures capables chacun de produire des milliards de molécules d'immunoglobulines portant toutes le même site récepteur anticorps. Les lymphocytes T et les macrophages sécrètent des médiateurs chimiques (cytokines) capables de stimuler la multiplication des macrophages, des neutrophiles (G-MCSF), eux-mêmes cellules aux activités de synthèse : complément, métabolites radicalaires. Bref, toute stimulation immunitaire consomme des réserves nutritionnelles, en particulier protéiques (Shronts, 1993).

Évaluation du déficit immunitaire lié à une dénutrition

Les tests dynamiques sont les plus sensibles, car ils suivent l'évolution de l'état immunitaire. Il faut distinguer les tests de dépistage routiniers, utilisables en clinique quotidienne, et les tests « explicatifs », utilisables en protocole de recherche (Chandra et Sarchielli, 1993 ; Krenitsky, 1996).

Dépistage

Le nombre absolu des lymphocytes est un marqueur très simple. Tout déficit par rapport à la norme de l'âge doit attirer l'attention. Les tests cutanés d'immunité cellulaire associant plusieurs antigènes (multitests®) donnent une réponse en 48 heures. Le déficit de réponse cellulaire est si étroitement lié à l'état nutritionnel que des équipes chirurgicales s'en servent comme témoin de l'état nutritionnel. De même, les tests nutritionnels simples (anthropométrie, MNA, albumine, préalbumine) (Lesourd, 1995) donnent une idée de l'état immunitaire.

Tests explicatifs

Toute la gamme des tests immunitaires a été utilisée (Chandra et Kumari, 1994b ; Lesourd, 1995 ; Santos, 1994) : prolifération lymphocytaire, production de cytokines, phagocytose, chimiotactisme, sous-populations lymphocy-

taires (Lee et Woodward, 1996). Une façon simple et utile de juger la réponse anticorps est d'étudier une réponse vaccinale (sauf si le vaccin utilise un germe vivant atténué) (Pozzetto et coll., 1993). Toutes les fonctions immunitaires ne sont pas égales dans leur sensibilité à la dénutrition (Krenitsky, 1996). En dehors du système immunitaire, les barrières (téguments, muqueuses digestives, bronchiques) sont très sensibles à la dénutrition. Leur lésion favorise le passage des germes, donc l'infection (Cantorna et coll., 1994, 1995 ; Leke et coll., 1996). Toutes les fonctions de maturation peuvent être altérées, particulièrement les fonctions thymiques (Schlesinger et coll., 1994, 1995), exposant l'enfant à un déficit majeur (Leke et coll., 1996), mais aussi l'équilibre des lymphocytes TH1 (responsables de l'immunité cellulaire et de la protection contre les virus, les mycoses, les bactéries intracellulaires, tuberculose, lèpre...)/TH2 (responsables de l'immunité humorale et de la production d'anticorps). Le déséquilibre se produit aux dépens des TH1 dans la plupart des carences (Santos, 1994), sauf celle en vitamine A (Cantorna et coll., 1994 ; Wiedermann et coll., 1996).

La réponse humorale sérique est relativement conservée (Rumore, 1993) ; en revanche, la réponse humorale sécrétoire (intestin, bronches, lait...) est constamment altérée par la dénutrition (Leke et coll., 1996). Les IgA sécrétoires sont donc diminuées (Chandra et Kumari, 1994b). Les mécanismes effecteurs, production de protéines du complément (Shronts, 1993), de cytokines (Hardin, 1993), d'anticorps (Chandra et Sarchielli, 1993) et de produits radicalaires et antiradicalaires, sont perturbés. Les polynucléaires, effecteurs de la réponse anticorps, ont leur fonction de cytotoxicité et de phagocytose altérée, rendant inefficaces les anticorps produits (Leke et coll., 1996). Le résultat clinique le plus constant est la très grande sensibilité de tous les dénutris à l'infection (Santos, 1994), en particulier les enfants sous-alimentés (Assim, 1990a). Cependant, d'autres fonctions sont résistantes à la dénutrition. Ainsi, la capacité de présentation de l'antigène est conservée : malgré un déficit, l'individu dénutri acquiert une immunité, même si celle-ci reste inefficace tant que les mécanismes effecteurs sont bloqués par l'insuffisance des disponibilités nutritionnelles (Redmond et coll., 1995). La mémoire immunitaire et les cellules mémoires (cellules non prolifératives) restent intactes, ainsi que les capacités de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (mécanisme indépendant de la multiplication cellulaire et de la synthèse protéique). Les taux d'immunoglobulines sériques sont conservés (Leke et coll., 1996), l'IgA étant augmentée (alors que l'IgA des sécrétions est abaissée). Ces fonctions TH2 « dépendantes » peuvent même être augmentées. La carence peut aussi jouer indirectement sur la réponse immunitaire par un relais hormonal : accroissement de la corticotrophine (ACTH) et du cortisol, déficit de l'hormone de croissance et de l'IGF1 (O'Leary et Coakley, 1996). Un relais par le système nerveux central et la noradrénaline peut aussi être mis en cause expérimentalement (Schlesinger et coll., 1995). Chez l'homme, on a pu observer l'évolution parallèle de tests de mémoire (Morley, 1994).

Carences alimentaires et immunité

Toute diminution de l'alimentation n'altère pas l'immunité. Chez l'animal, la restriction calorique équilibrée améliore les réponses immunitaires, augmente l'espérance de vie et retarde le vieillissement immunitaire (Brostoff et coll., 1993). Cependant, l'extrapolation à l'humain ne peut se faire puisque cette restriction, pour être efficace, doit commencer dès l'enfance ou l'adolescence. Elle consiste en fait à supprimer la suralimentation d'animaux nourris « *ad libitum* » pour la remplacer par une alimentation limitée proposée 2 ou 3 fois par jour, plus physiologique.

Chez l'enfant, toute carence protéique est une cause majeure de déficit de l'immunité cellulaire, et entraîne une mortalité infectieuse. Les maladies bénignes (par exemple la rougeole) chez les normonutris deviennent létales, en Afrique, chez les dénutris (Roebbothan et Chandra, 1994). Chez l'adolescent, le système immunitaire des anorexies mentales a été peu étudié (Chandra et Sarchielli, 1993). Les réponses de base ne sont pas modifiées. Cependant, l'infection sévère (septicémie) est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez l'anorexique mental (altération des barrières).

Le rôle de carences spécifiques dans l'altération de la fonction immunitaire a été étudié. Les modèles expérimentaux existants doivent cependant être critiqués, car il s'agit de carences extrêmes, par exemple pour la vitamine C (Leke et coll., 1996), la vitamine B6 (Rall et Meydani, 1993), le magnésium (Kubena et McMurray, 1996), la vitamine E (Liang et coll., 1996 ; Kubena et McMurray, 1996) ou le zinc (Krenitsky, 1996 ; Kubena et McMurray, 1996 ; Leke et coll., 1996). Les modèles purs de l'effet de la sous-alimentation globale (dénutrition protéino-énergétique) ou partielle (dénutrition protéique, carence en vitamine ou en oligo-éléments) manquent chez l'homme. La sous-alimentation de type marasmique (*starvation*) survient toujours dans des conditions d'hygiène exposant aux maladies infectieuses (Afrique tropicale, enfermement type goulag). Ainsi, à la dénutrition pure type « marasme » succède la dénutrition type « Kwashiorkor » où s'associent les effets de la carence d'apport et ceux de la stimulation immunitaire par l'infection, aggravant la dénutrition : l'augmentation des besoins nutritionnels s'ajoute alors à la carence des apports (Nicol, 1993). Dans le cas de déficits isolés, le plus fréquemment en fer (Leke et coll., 1996 ; Grimble, 1995 ; Hannigan, 1994), l'altération du système immunitaire n'est pas la manifestation la plus sévère de la carence.

En ce qui concerne l'existence éventuelle d'un seuil à partir duquel une carence alimentaire entraîne un déficit immunitaire, on peut dire que seules les carences protéiques massives (toujours accompagnées de carences vitaminiques et en oligo-éléments, par exemple le zinc) (Chandra et Kumari, 1994a) ont un retentissement clinique sur le système immunitaire (Shronts, 1993). Elles sont exceptionnelles sous nos climats. Le risque théorique concerne l'enfant issu d'un milieu très défavorisé, l'adolescente anorexique mentale et

le vieillard isolé et sans ressources. En fait, dans ce dernier cas, l'exposition infectieuse fait que, très tôt, la dénutrition, par hypercatabolisme, l'emporte sur la carence d'apport associée au déficit immunitaire. Il n'existe pas de modèle humain occidental où un déficit isolé en micronutriment soit à l'origine d'un déficit immunitaire patent. Dans certains modèles existant en Extrême-Orient (déficit en vitamine A) (Ross et Stephensen, 1996), les phénomènes immunitaires sont plus la conséquence de lésions des barrières muqueuses et cutanées favorisant l'infection, que celle du déficit en vitamine A proprement dit. Ce type de déficience est le seul connu où la carence favorise les réponses TH1 (immunité cellulaire) aux dépens de la réponse anticorps TH2 dépendante (Cantorna et coll., 1994, 1995 ; Semba, 1994 ; Rumore, 1993 ; Zhao et coll., 1994).

Réaction immunitaire et dénutrition

Toute réponse immunitaire à un stimulus peut altérer l'état nutritionnel si elle est suffisamment intense et/ou prolongée (suppuration, souffrance cellulaire par ischémie, nécrose, cancer...) (Cerra, 1994). La réponse immunitaire cellulaire (TH1) entraîne la production de médiateurs chimiques par les macrophages et les lymphocytes qui dévient le métabolisme protéique. L'objectif de cette réponse semble être de disposer des ressources nutritionnelles nécessaires à la multiplication des cellules inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires, macrophages), à leur maturation, et à la production de protéines inflammatoires.

Cytokines proinflammatoires agissant sur le métabolisme

La dérivation des ressources nutritionnelles passe par des médiateurs chimiques agissant sur le métabolisme (Hardin, 1993).

Tumor necrosis factor α (TNF α)

Ce médiateur d'origine macrophagique entraîne une néoglycogénèse et une protéolyse car il fait consommer les réserves musculaires de glycogène et d'acides aminés. Il provoque une fonte musculaire qui peut être extrêmement rapide en cas de sepsis. Il augmente la synthèse des metallo-protéines, donc la captation du fer et du zinc, dont les taux diminuent (Revillard, 1994a et b). Il augmente le métabolisme anaérobie. Les lipides sont aussi touchés, mais de façon moindre (augmentation des lipoprotéines de très haute densité (VHDL), de la lipoprotéines lipase, des triglycérides).

Interleukines

L'interleukine 1 (IL1), important régulateur de la fonction lymphocytaire T, a des effets voisins du TNF, mais d'une intensité moindre (Hardin, 1993).

L'interleukine 6 (IL6) augmente la production des immunoglobulines, mais aussi des protéines de phase aiguë (protéine C-réactive, haptoglobuline) aux dépens de celle des protéines de transport (albumine, préalbumine, *retinol-binding protein*...) dont la distribution est également largement modifiée par les phénomènes inflammatoires (extravasation) (Hardin, 1993). L'interleukine 2 (IL2), stimulant essentiel des lymphocytes TH1, augmente la consommation de protéines, de microéléments et de vitamines (Hardin, 1993).

Les interleukines agissent sur l'axe hypophysaire, et la sécrétion d'ACTH et de cortisol qui accentuent la perte protéique. Au cours de cette dénutrition inflammatoire, non seulement les réserves nutritionnelles de l'organisme sont consommées et parfois épuisées rapidement, mais les apports sont aussi altérés (Hannigan, 1994). L'anorexie est un accompagnant constant de ces phénomènes. Les cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6 et surtout TNF α) ont un effet important sur l'appétit (Weingarten, 1996). L'injection intraventriculaire chez l'animal de TNF α entraîne un arrêt total de l'alimentation. L'injection périphérique s'accompagne de cachexie et d'anorexie (Weingarten, 1996). Dans les situations cliniques inflammatoires, il s'agit d'un véritable dégoût alimentaire. Le TNF α paraît le principal responsable de l'anorexie au cours des épisodes fébriles et chez les patients cancéreux ou sidéens. L'IL1 est quant à elle responsable d'une élévation des taux de cholécystokinine.

Syndrome inflammatoire chronique

Quelle que soit la cause, infectieuse (sepsis, sida), cancer, ischémie chronique ou résorption de tissu nécrosé (accident vasculaire cérébral, polytraumatisme), l'organisme ne peut tenter d'éliminer cette agression qu'en déviant son métabolisme vers la production de cellules et de médiateurs permettant l'élimination de la cause. Les étapes successives en sont, de façon très simplifiée, les suivantes :

- lésion tissulaire : production de protéines de stress (HSP) ayant une activité de « superantigènes », c'est-à-dire stimulant de façon non spécifique le système immunitaire ;
- sepsis : accumulation de germes dont des toxines agissent également comme des superantigènes ;
- stimulation lymphocytaire polyclonale, production d'interféron γ , d'IL2 ;
- stimulation des macrophages ;
- production de radicaux libres ;
- stimulation macrophagique : cytokines de phase aiguë IL1, IL6, TNF α ;
- contrôle : cytokines régulatrices IL12, TGF β .

S'il y a persistance de la cause, on assiste à un « *wasting* », cachexie d'origine immunologique observée dans la maladie de la greffe contre l'hôte, modèle expérimental de cachexie immunitaire. La cachexie du sida est également étroitement liée à la sécrétion de cytokines (Hannigan, 1994 ; Santos, 1994). Une atrophie cutanée et muqueuse (translocation de germes digestifs) accompagne cette cachexie. Le déficit immunitaire s'accroît dans ce cercle vicieux :

aux mécanismes de rétro-inhibition de la réponse immunitaire, s'ajoutent les déficits nutritionnels multiples (par exemple en vitamine B6) (Rall et Meydani, 1993), liés à l'hypermétabolisme (protéines et micronutriments) et l'hypercortisolémie, facteurs majeurs de déficit immunitaire. Le rôle initial de protection de ce mécanisme ne doit pas être oublié ; en l'absence de réaction inflammatoire, une infection ne peut être contrôlée. Au stade d'épuisement des réserves de l'organisme, quand la production de cytokine s'épuise et n'entraîne plus de réponse (hypothermie au lieu de fièvre), la mort survient (Santos, 1994).

Thérapeutiques immuno-nutritionnelles

Pour ce qui est des carences d'apport, la compensation de la carence est la base du traitement. Il faut d'abord l'identifier. Le déficit immunitaire n'est au premier plan que lorsqu'il y a hypercatabolisme avec perte tissulaire, cachexie et anorexie (Leke et coll., 1996).

Traitement de la dénutrition liée à l'hypermétabolisme

Il ne peut y avoir de « nutriceutique » de la réponse immunitaire (Grimble, 1995). Le traitement nutritionnel n'est qu'un traitement adjuvant. Le principal est de traiter la cause, si elle est curable (sepsis, tuberculose, cancer), ou d'attendre la résorption du tissu nécrosé (accident vasculaire cérébral) en protégeant les fonctions du malade. Il semble utile (Cerra, 1994) de proposer un apport alimentaire enrichi en protéines, de façon modérée, mais aussi en vitamines et en oligo-éléments par voie orale si cela est possible, ou par voie entérale, voire parentérale dans les cas de syndrome hypercatabolique aigu (réanimation). Les modalités de ces traitements ne sont pas encore validées et aucune conduite ne peut être schématisée de façon simple en raison de l'extraordinaire complexité de ces situations (exemple du sida s'accompagnant de maladies infectieuses opportunistes et de lésions digestives). Ces situations cliniques se prêtent mal à l'essai contrôlé. Des pistes existent sur l'utilisation d'acides aminés (arginine, glutamine pour freiner la libération d'acides aminés d'origine musculaire ou épithéliale, α -cétoglutarate, nucléotides) (Gallagher et Daly, 1993 ; Cerra, 1994 ; O'Leary et Coakley, 1996 ; Leke et coll., 1996). La conduite thérapeutique doit être adaptée à chaque cas particulier. Les thérapeutiques nouvelles doivent être validées dans des protocoles démonstratifs avant d'être utilisées, aussi bien pour ces produits de substitution que pour les produits hormonaux.

Une prudence particulièrement critique doit être apportée vis-à-vis des produits qui visent non pas à compenser un déficit lié à une carence d'apport ou à un excès de consommation, mais à « traiter » le système immunitaire par des aliments :

- visant à réduire les conséquences de la réponse immunitaire : le système immunitaire tue les agents infectieux principalement par les radicaux oxygène libres produits par les cellules phagocytaires. Un produit antioxydant idéalement efficace aboutirait-il théoriquement à la mort par infection ? Les résultats publiés obtenus avec des nutriments sont contradictoires et doivent inciter à la méfiance, d'autant que les échecs sont rarement publiés ;
- prétendant stimuler la réponse immunitaire elle-même : un excès inutile de réponse immunitaire est potentiellement dangereux. L'amortissement physiologique de la réponse immunitaire est d'une précision remarquable. Tout supplément alimentaire qui serait un véritable immunostimulant entraînerait une série d'effets secondaires catastrophiques (asthme, eczéma, auto-immunité et cachexie).

Hypernutrition et hypercorrection

Tout excès alimentaire peut altérer la réponse immunitaire. L'effet de la restriction alimentaire équilibrée chez l'animal semble améliorer sa réponse immunitaire. Chez l'homme obèse, un déficit immunitaire modéré a été observé. Une restriction alimentaire sévère permet de normaliser l'état immunitaire. Les excès d'apports spécifiques peuvent aussi avoir leurs effets secondaires. Expérimentalement, une supplémentation en acides gras n-3 branchés peut diminuer les effets d'une réponse inflammatoire nocive, mais aussi d'une réponse inflammatoire anti-infectieuse efficace : toute supplémentation en acide gras essentiel non justifiée par un déficit peut être nocive (Meydani, 1996 ; Grimble, 1995 ; Cerra, 1994 ; Krenitsky, 1996). L'excès de fer peut augmenter les productions de cytokines, donc les réponses (Grimble, 1995) à ces médiateurs. L'excès de zinc est immunosupresseur (Leke et coll., 1996). L'excès de vitamine E accroît la réponse inflammatoire (Grimble, 1995). Une vaste étude sur une population de 10 000 sujets âgés de 25 à 74 ans comparant l'effet des supplémentations en micronutriments n'a montré aucun effet sur la mortalité (Kim et coll., 1993). À l'heure actuelle, en l'absence de carence, aucune supplémentation alimentaire spécifique ne peut être justifiée pour une indication immunologique.

Diabète et immunité

Le diabète insulino-dépendant est une maladie auto-immune liée à la destruction par l'immunité cellulaire des cellules productrices d'insuline des îlots de Langerhans (Assim, 1990b). L'hyperglycémie durable, notamment celle du diabète non insulino-dépendant, favorise la glycation spontanée des protéines (*Advanced glycation end (AGE) products*). Cette modification de la configuration des déterminants antigéniques produit de nouveaux motifs antigéniques, donc une immunisation, et une stimulation continue des macrophages et de la production des cytokines, et donc de protéines de phase aiguë. Chez les

diabétiques, les réponses TNF α sont accrues (Santos, 1994). Les cytokines modifient l'équilibre glycémique : l'interféron γ diminue la tolérance au glucose et la sensibilisation à l'insuline. Le TNF α augmente la glycolyse, la glycémie et la résistance à l'insuline. L'IL1 diminue la glycémie et augmente la sécrétion d'insuline. Ces effets contradictoires peuvent s'accumuler. Il est cependant fréquent d'observer, lors de syndromes inflammatoires avec dénutrition, une augmentation paradoxale de la glycémie qui cesse spontanément à la disparition du syndrome. Il importe de ne pas confondre cette hyperglycémie avec un diabète.

En conclusion, les carences alimentaires et l'hypercatabolisme ont des mécanismes et un retentissement différents sur le système immunitaire. Les connaissances sont encore grossières. En effet, les données expérimentales sont encore « naïves » : elles concernent des carences extrêmes et des corrections « bénéfiques » de la suralimentation. Les données humaines sont rendues complexes par l'intrication entre la dénutrition et les maladies, les secondes étant conséquences ou causes de la première. Cette complexité individuelle de chaque cas a rendu l'essai thérapeutique difficile d'accès, d'autant que les mécanismes compensatoires restent inconnus et que les effets bénéfiques et délétères de la réponse inflammatoire se superposent : l'amai-grissement permet la guérison malgré un apport nutritionnel insuffisant, la cachexie peut aboutir à la mort par perte des réserves. Toute carence d'apport alimentaire profonde altère la réponse immunitaire, mais la réponse inflammatoire liée à la stimulation immunitaire est la première cause de dénutrition chez l'homme occidental. La correction de la dénutrition passe alors par la guérison de la cause de la stimulation du système immunitaire.

BIBLIOGRAPHIE

- ASSIM. Immunologie clinique. Eds MEDSI, McGraw-Hill, 1990a, 85-90
- ASSIM. Immunologie clinique. Eds MEDSI, McGraw-Hill, 1990b, 262-263
- BROSTOFF J, SCADDING GK, MALE D, ROITT IM. Immunologie clinique. De Boeck-Université, Bruxelles, 1993, 1-8
- BUNKER VW, STANSFIELD MF, DEACON-SMITH R, MARZIL RA, HOUNSLOW A, CLAYTON BE. Dietary supplementation and immunocompetence in housebound elderly subjects. *Br Biomedical Sci* 1994, **51** : 128-135
- CANTORNA MT, NASHOLD FE, HAYES CE. In vitamin A deficiency multiple mechanisms establish a regulatory T helper cell imbalance with excess Th1 and insufficient Th2 function. *J Immunol* 1994, **152** : 1515-1522
- CANTORNA MT, NASHOLD FE, HAYES CE. Vitamin A deficiency results in a priming environment conducive for Th1 cell development. *Eur J Immunol* 1995, **25** : 1673-1679

- CERRA FB. Effect of manipulating dietary constituents on the incidence of infection in critically ill patients. *Semin Respir Infect* 1994, **9** : 232-239
- CHANDRA RK, SARCHIELLI P. Nutritional status and immune responses. *Clin Lab Med* 1993, **13** : 455-461
- CHANDRA RK, KUMARI S. Effects of nutrition on the immune system. *Nutrition* 1994a, **10** : 207-210
- CHANDRA RK, KUMARI S. Nutrition and immunity : an overview. *J Nutr* 1994b, **124** : 1433S-1435S
- GALLAGHER HJ, DALY JM. Malnutrition, injury, and the host immune response : nutrient substitution. *Curr Opin Gen Surg* 1993, 92-104
- GRIMBLE RF. Interactions between nutrients and the immune system. *Nutr Health* 1995, **10** : 191-200
- HANNIGAN BM. Diet and immune function. *Br J Biomed Sci* 1994, **51** : 252-259
- HARDIN TC. Cytokine mediators of malnutrition : clinical implications. *Nutr Clin Pract* 1993, **8** : 55-59
- KIM I, WILLIAMSON DF, BYERS T, KOPLAN JP. Vitamin and mineral supplement use and mortality in a US cohort. *Am J Public Health* 1993, **83** : 546-550
- KRENITSKY J. Nutrition and the immune system. *AACN Clin Issues* 1996, **7** : 359-369
- KUBENA KS, MCMURRAY DN. Nutrition and the immune system : a review of nutrient-nutrient interactions. *J Am Diet Assoc* 1996, **96** : 1156-1164
- LEE WH, WOODWARD BD. The CD4/CD8 ratio in the blood does not reflect the response of this index in secondary lymphoid organs of weanling mice in models of protein-energy malnutrition known to depress thymus-dependent immunity. *J Nutr* 1996, **126** : 849-859
- LEKE L, SAYGILI A, VURAL M, RISBOURG B. Malnutrition and immunodeficiency in children. *Arch Pediatr* 1996, **3** : 705-713
- LESOURD B. Protein undernutrition as the major cause of decreased immune function in the elderly : clinical and functional implications. *Nutr Rev* 1995, **53** : 86S-91S
- LIANG B, ARDESTANI S, CHOW HH, ESKELSON C, WATSON RR. Vitamin E deficiency and immune dysfunction in retrovirus-infected C57BL/6 mice are prevented by T-cell receptor peptide treatment. *J Nutr* 1996, **126** : 1389-1397
- MEYDANI SN. Effect of (n-3) polyunsaturated fatty acids on cytokine production and their biologic function. *Nutrition* 1996, **12** : 8S-14S
- MORLEY JE. Nutritional modulation of behavior and immunocompetence. *Nutr Rev* 1994, **52** : 6S-8S
- NICOL M. Vitamins and immunity. *Allerg Immunol* 1993, **25** : 70-73
- O'LEARY MJ, COAKLEY JH. Nutrition and immunonutrition. *Br J Anaesth* 1996, **77** : 118-27
- PETRO TM, SCHWARTZ KM, CHEN SS. Production of IL2 and IL3 in syngeneic mixed lymphocyte reactions of BALB/c mice are elevated during a period of moderate dietary protein deficiency. *Immunol Invest* 1994, **23** : 143-152

- POZZETTO B, ODELIN MF, BIENVENU J, DEFAYOLLE M, AYMARD M. Is there a relationship between malnutrition, inflammation, and post-vaccinal antibody response to influenza viruses in the elderly ? *J Med Virol* 1993, **41** : 39-43
- RALL LC, MEYDANI SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev* 1993, **51** : 217-225
- REDMOND HP, GALLAGHER HJ, SHOU J, DALY JM. Antigen presentation in protein-energy malnutrition. *Cell Immunol* 1995, **163** : 80-87
- REVILLARD JP. Immunologie. De Boeck-Université, Bruxelles, 1994a, 97-119
- REVILLARD JP. Immunologie. De Boeck-Université, Bruxelles, 1994b, 121-141
- ROEBOTHAN BV, CHANDRA RK. Relationship between nutritional status and immune function of elderly people. *Age Ageing* 1994, **23** : 49-53
- ROSS AC, STEPHENSEN CB. Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *FASEB J* 1996, **10** : 979-985
- RUMORE MM. Vitamin A as an immunomodulating agent. *Clinical Pharmacy* 1993, **12** : 506-514
- SANTOS JI. Nutrition, infection, and immunocompetence. *Infect Dis Clin North Am* 1994, **8** : 243-267
- SCHLESINGER L, MUNOZ C, AREVALO M, LOPEZ M, SIMON V et coll. Depressed immune response in malnourished rats correlates with increased thymic noradrenaline level. *Int J Neurosci* 1994, **77** : 229-236
- SCHLESINGER L, AREVALO M, SIMON V, LOPEZ M, MUNOZ C et coll. Immune depression induced by protein calorie malnutrition can be suppressed by lesioning central noradrenaline systems. *J Neuroimmunol* 1995, **57** : 1-7
- SEMBA RD. Vitamin A, immunity, and infection. *Clin Infect Dis* 1994, **19** : 489-499
- SHRONTS EP. Basic concepts of immunology and its application to clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 1993, **8** : 177-183
- WEINGARTEN HP. Cytokines and food intake : the relevance of the immune system to the student of ingestive behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1996, **20** : 163-170
- WIEDERMANN U, CHEN XJ, ENERBACK L, HANSON LA, KAHU H, DAHLGREN UI. Vitamin A deficiency increases inflammatory responses. *Scand J Immunol* 1996, **44** : 578-584
- ZHAO Z, MURASKO DM, ROSS AC. The role of vitamin A in natural killer cell cytotoxicity, number and activation in the rat. *Nat Imm* 1994, **13** : 29-41

II

Données cliniques

Introduction

De nombreux marqueurs cliniques et/ou biologiques ont été proposés pour aider à la reconnaissance de la dénutrition protéino-énergétique, à l'évaluation de sa gravité ainsi qu'au suivi de son traitement. Il peut s'agir tout d'abord d'évaluer la prise alimentaire par l'interrogatoire qui peut permettre de rechercher l'insuffisance d'apport en regard des besoins. Les méthodes anthropométriques rassemblent des mesures telles que le poids, la taille, l'index de masse corporelle qui sont relativement faciles à effectuer. Quant aux marqueurs biochimiques leur intérêt est d'aider au dépistage de la dénutrition à un stade infra-clinique et d'évaluer l'efficacité de la renutrition. Pour tenter de remédier au manque de spécificité et de sensibilité de chaque marqueur pris isolément, des index multifactoriels ont été proposés. Certains sont destinés plus précisément à l'évaluation de la dénutrition chez les patients hospitalisés, d'autres sont plus spécifiques de la personne âgée. Ainsi, le MNA (*mini-nutritional assessment*) développé en France s'inscrit dans le cadre de l'évaluation gériatrique globale et permet d'évaluer l'état nutritionnel avant même l'apparition de signes évidents de dénutrition. Il comprend une évaluation anthropométrique (IMC, perte de poids depuis plus de trois mois), une évaluation globale, des indices diététiques, une évaluation subjective.

Les personnes âgées sont particulièrement touchées par la dénutrition en raison des modifications physiologiques (vieillesse du tube digestif, modification des métabolismes) et en raison des changements dans le statut social (isolement, baisse du pouvoir d'achat). La sensation de satiété et de faim s'estompe avec l'âge de même que les sensations gustatives. Il faut donc proposer des plats plus assaisonnés, favoriser la diversité et adapter la texture à la denture. Enfin il faut proscrire tout régime restrictif au-delà de 80 ans. La dénutrition protéino-énergétique touche 3 % à 4 % des sujets âgés vivant à domicile et plus de 50 % des patients âgés hospitalisés. Les enquêtes alimentaires montrent que 12 % des hommes et 30 % des femmes de plus de 65 ans consomment moins de 1 500 calories, ce qui ne couvre ni les besoins énergétiques ni leurs besoins en micronutriments. D'après l'étude MIN-VIT-AOX, 76 % des personnes âgées vivant en institution auraient une déficience en au moins deux micronutriments (vitamine C, sélénium, cuivre). Il est cependant difficile d'évaluer les besoins réels en vitamines du sujet âgé.

En dehors de situations pathologiques précises, il semble difficile de préciser la prévalence de la dénutrition chez l'enfant. Certains rapports relèvent, comme celui de l'Inspection générale de l'Éducation nationale (IGEN), une chute de la fréquentation des cantines dans les lycées et les collèges en raison de l'augmentation de la précarité. Il apparaît urgent d'évaluer de façon rigoureuse l'impact de la précarité sur l'état nutritionnel de l'enfant.

À l'adolescence, les troubles des conduites alimentaires, l'anorexie mentale et à un degré moindre la boulimie représentent des causes graves de dénutrition. L'anorexie mentale est une affection à large prédominance féminine. Elle touche 1,5 % des adolescentes et peut avoir des conséquences sur la fertilité et entraîner un risque d'ostéoporose. Elle est également associée à un taux élevé de mortalité (7 % à 10 %) par dénutrition ou par suicide.

La dénutrition est fréquente chez tout sujet hospitalisé quel que soit son âge et la pathologie en jeu. En France, la prévalence de la dénutrition est estimée entre 30 % et 50 % chez les patients hospitalisés. Ces mêmes données sont retrouvées dans les études nord-américaines. La dénutrition peut avoir des conséquences importantes en termes de santé publique (temps d'hospitalisation plus long, complications). Des estimations des coûts supplémentaires causés par les conséquences d'une dénutrition ont été effectuées en particulier aux Etats-Unis. Le coût de l'hospitalisation est multiplié par quatre pour un patient dénutri présentant de ce fait une complication.

Dans certaines circonstances pathologiques, la dénutrition est présente avec différents degrés de gravité. Les situations les plus graves concernent les patients dits « agressés » comme lors d'un état important de brûlures, un sepsis, un traumatisme chirurgical. Toute agression entraîne une réponse métabolique caractérisée par une augmentation de la dépense énergétique, une mobilisation intense des réserves, une hyperglycémie avec insulino-résistance et une réorientation des synthèses protéiques. L'augmentation de la dépense énergétique est une conséquence de l'élévation de la température, de la vigilance, du tonus musculaire, de l'hyperkinésie. Dans d'autres pathologies, les sujets sont également à risque de dénutrition : malades atteints de malabsorptions digestives, d'amputation du grêle ; insuffisants respiratoires, cardiaques sévères, dialysés chroniques ; malades infectés sévères (sida, tuberculose) ; patients atteints de maladies inflammatoires chroniques (Crohn), mucoviscidose, cancers.

La dénutrition est une conséquence très fréquente de la cirrhose alcoolique, elle est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. Selon certaines études, la dénutrition peut être observée chez 30 % des malades. Elle semble s'accompagner de diverses carences dont il est important de tenir compte de manière précoce pour éviter des désordres neurologiques irréversibles.

Selon différents travaux et enquêtes nutritionnels, environ 30 % des malades hémodialysés en France présentent des signes de dénutrition plus ou moins sévères. Des stratégies de soins permettent soit de prévenir la dénutrition soit de la corriger par l'apport de traitements nutritionnels actifs au cours des dialyses. Des conseils et un suivi nutritionnel chez les patients qui débutent une insuffisance rénale peuvent permettre d'éviter un état de dénutrition par réduction spontanée de la consommation de protéines. Pendant la période de dialyse le suivi nutritionnel est très important pour adapter le régime alimentaire à l'état du patient.

La dénutrition est observée chez 20 % à 60 % des insuffisants respiratoires chez lesquels elle aggrave les troubles ventilatoires par diminution des performances des muscles respiratoires et diminue la survie de patients. La dénutrition augmente également l'incidence et la gravité des infections bronchopulmonaires et des infections nosocomiales. Cependant, une surcharge calorique peut aggraver les troubles ventilatoires.

En cas de dénutrition, la prescription de compléments doit être réservée à des indications précises évaluées par le médecin et ne doit pas se substituer à une alimentation normale. Certaines pathologies sont de fait prises en charge par l'assurance maladie en ce qui concerne la supplémentation nutritionnelle. Pour augmenter les apports en protéines, les médecins et les diététiciens ont à leur disposition des compléments diététiques oraux liquides ou semi-liquides. Le recours à l'alimentation entérale ne peut être envisagé qu'en cas d'apport impossible ou insuffisant par voie orale. Les comités de liaison alimentation-nutrition (CLAN) sont destinés à coordonner l'action de tous les intervenants du pôle alimentation nutrition et à assurer le suivi des actions entreprises à l'hôpital. Il conviendrait que cette prise en charge puisse se poursuivre lorsque le patient est de retour à son domicile. Il est également essentiel que la dénutrition puisse être mieux diagnostiquée au stade infraclinique en pratique de ville et fasse l'objet d'une prévention par un suivi des groupes à risque.

6

Marqueurs de la dénutrition

La dénutrition protéino-énergétique, qui sera la seule considérée dans ce chapitre, est secondaire à une inadéquation entre les apports et les besoins en protéines et/ou en énergie. Elle se caractérise par une mobilisation des réserves énergétiques dont l'importance varie en fonction de la durée et de l'amplitude du déséquilibre. Les pertes tissulaires qui en résultent s'accompagnent d'une baisse des performances physiques, intellectuelles, immunologiques et d'une diminution des capacités d'adaptation et de résistance aux agressions, qu'elles soient physiques, toxiques, infectieuses ou psychologiques. Les conséquences fonctionnelles de ces pertes tissulaires, surtout protéiques, sont telles que la mort survient lorsque les réserves énergétiques mobilisables sont déplétées, en l'absence d'intervention thérapeutique. Cette évolution est présentée dans la figure 6.1 (Heymsfield et Williams, 1988). Schématiquement, le décès intervient lorsque la perte protéique atteint environ 50 % de la masse protéique normale (Leiter et Marliss, 1982). Mais la survenue d'une complication favorisée par la dénutrition peut conduire au décès avant l'épuisement des réserves.

Compte tenu du rôle délétère que joue la dénutrition sur la morbidité et le pronostic vital des affections médico-chirurgicales (Torun et Viteri, 1988 ; Potter et coll., 1995 ; Naber et coll., 1997), de nombreux marqueurs cliniques et/ou biologiques ont été proposés pour aider à la reconnaissance de la dénutrition, à l'évaluation de sa gravité ainsi qu'au suivi de son traitement. Le but d'un marqueur de la dénutrition est de savoir où se trouve le patient sur le diagramme présenté dans la figure 6.1, dans quel sens il évolue et à quelle vitesse. Ce chapitre présente les différents marqueurs et associations de marqueurs de la dénutrition protéino-énergétique dont l'intérêt et la pertinence clinique sont grandement améliorés par la formation spécifique de tous les soignants qui y font appel (Cheskin et coll., 1996).

Marqueurs des apports protéino-énergétiques

Qu'il soit la cause exclusive d'une dénutrition protéino-énergétique chronique ou qu'il contribue à une dénutrition aiguë, un déficit d'apport peut être recherché par l'étude de la prise alimentaire.

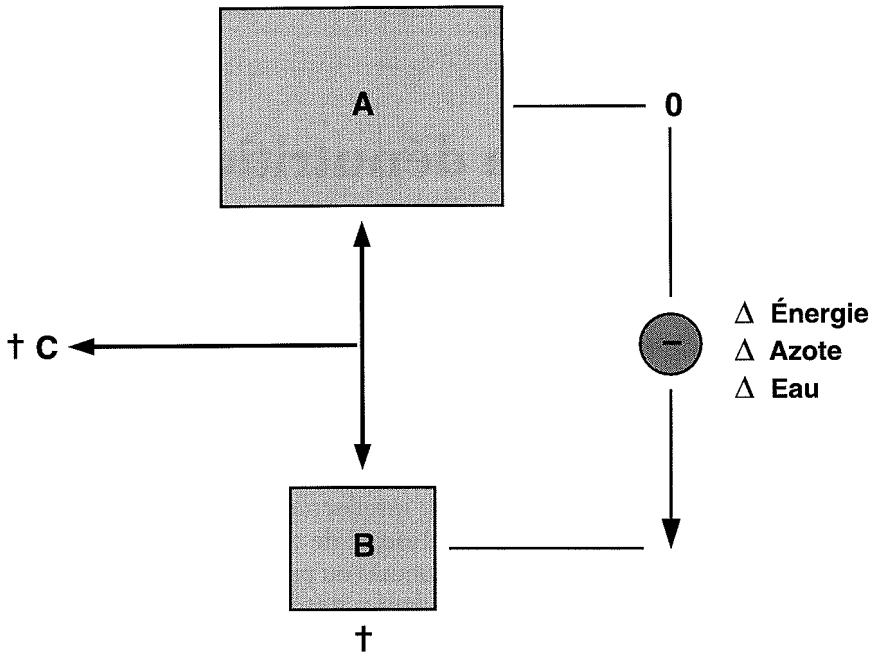


Figure 6.1 : Représentation schématique du changement des réserves corporelles induit par la dénutrition. A : État normal ; B : Réserves minimum en deçà desquelles le pronostic vital est en jeu ; C : Complications (d'après Heymsfield et Williams, 1988).

Évaluation de la prise alimentaire

Les méthodes d'évaluation sont largement utilisées en clinique médicale, en recherche et en épidémiologie. Toutes les méthodes présentent des limites liées à leur reproductibilité, leur validité, leur représentativité. Les méthodes utilisables ont fait l'objet de plusieurs rapports de synthèse (*First International Conference on Dietary Assessment Methods*, 1992 ; Lamisse, 1996). La fiabilité des informations recueillies croît avec l'expérience et le professionnalisme de l'enquêteur.

Le recours aux tables de composition des aliments est nécessaire pour transformer les données de consommation alimentaire en apport d'énergie et de nutriments. L'erreur intrinsèquement liée aux limites et imprécisions des tables de composition des aliments est d'autant plus importante que la diversité alimentaire s'appauvrit, comme c'est le cas en situation d'anorexie, de dégoût voire d'aversion. Toutefois cette erreur reste bien en deçà de celles induites par les oublis et autres difficultés d'appréciation des quantités réellement consommées (Visser et coll., 1995 ; Olinto et coll., 1995 ; Klipstein-Grobusch et coll., 1995 ; Livingstone et coll., 1990).

Les marqueurs biologiques de la prise alimentaire n'ont aucune pertinence en phase dynamique de dénutrition (Couet, 1996). Les perturbations hydro-électrolytiques souvent associées à la dénutrition aiguë ôtent tout intérêt à la recherche d'une adéquation entre l'osmolalité des urines de 24 heures et celle prédite à partir des apports alimentaires d'azote, de sodium et de potassium. L'azote urinaire des 24 heures n'est plus représentatif des apports protéiques en présence d'un catabolisme protéique accru et/ou de modifications récentes de l'alimentation et de l'activité physique. De même, la mesure des dépenses énergétiques chez un patient instable, hypermétabolique et dont la composition corporelle varie n'est pas un bon marqueur de la prise énergétique totale.

En l'absence d'évaluation précise des apports alimentaires, l'interrogatoire peut renseigner sur l'existence de modification récente ou ancienne de l'alimentation portant sur le nombre de repas, les volumes ingérés, la présence d'une anorexie, de troubles de la denture, d'anomalie de la déglutition, de douleurs abdominales et/ou troubles du transit. Ces éléments sont pris en compte dans plusieurs grilles d'évaluation clinico-biologique de l'état nutritionnel.

L'évaluation de la prise alimentaire n'est utile au diagnostic positif voire étiologique de la dénutrition protéino-énergétique que si elle permet d'affirmer l'insuffisance d'apports en regard des besoins. La connaissance des besoins est donc souhaitable.

Évaluation des besoins énergétiques

Les besoins énergétiques peuvent être estimés ou mesurés. De nombreuses équations de prédiction de la dépense énergétique de repos ont été proposées (Elia, 1992). Elles tiennent compte du poids, de la taille, de l'âge et, chez l'adulte, du sexe. Les équations de Harris et Benedict (Elia, 1992) revues par Roza et Shizgal en 1984 sont les plus utilisées chez l'adulte (tableau 6.1).

Tableau 6.1 : Estimation des dépenses énergétiques (kcal/j) de l'adulte sain au repos et à jeun.

Équations de Harris et Benedict (d'après Elia, 1992)	
Hommes	$DE = 13,7516 \times P + 500,33 \times T - 6,7550 \times a + 66,473$
Femmes	$DE = 9,5634 \times P + 184,96 \times T - 4,6756 \times a + 655,0955$
Équations de Harris et Benedict recalculées par Roza et Shizgal (1994)	
Hommes	$DE = 13,707 \times P + 492,3 \times T - 6,673 \times a + 77,607$
Femmes	$DE = 9,740 \times P + 172,9 \times T - 4,737 \times a + 667,051$

P : poids en kg ; T : taille en mètres ; A ; âge en années

La précision de la prédiction est de l'ordre de 10-15 % en l'absence de dénutrition. En revanche, ces équations sous-estiment les dépenses énergétiques d'environ 20 % chez le sujet dénutri stable (Roza et Shizgal, 1984). Chez le patient agressé, en phase dynamique de dénutrition, les dépenses énergétiques de repos sont majorées d'environ 10 % lors de la chirurgie réglée, de 10 % à 30 % en cas de polytraumatisme, de 30 % à 60 % lors d'une affection sévère et de 50 % à 110 % chez les patients victimes de brûlures du troisième degré touchant plus de 20 % de la surface corporelle (Delarue et coll., 1990 ; Lauvin et coll., 1996). Pour un même type d'agression, l'augmentation des dépenses énergétiques sera plus faible chez les patients préalablement dénutris que chez les non-dénutris (Delarue et coll., 1990). Les équations de prédiction ont également été développées chez l'enfant. Celles de Schofield (1985) sont les plus connues. Comme pour l'adulte, la précision de la prédiction décroît dès que le rapport poids/taille de l'enfant est inférieur à 80 % de la valeur normale pour l'âge (Elia, 1992). Le besoin énergétique peut être déterminé par la mesure des dépenses énergétiques. La technique utilisée est celle de la calorimétrie indirecte qui permet également de mesurer les quantités de substrats oxydés. L'interprétation des mesures est souvent difficile en raison du nombre important de facteurs d'ordre pratique, technique et métabolique qui influent sur les résultats. La comparaison entre les apports énergétiques et les dépenses énergétiques prédites ou mesurées permet d'apprécier l'ampleur du déséquilibre énergétique qui conduit à la dénutrition. Toutefois, des mécanismes adaptatifs interviennent pour réduire les dépenses énergétiques et limiter les pertes tissulaires en situation de dénutrition protéino-énergétique chronique (Shetty et coll., 1994).

Marqueurs de l'état des réserves énergétiques

Différents types de marqueurs et leurs associations sont disponibles pour évaluer la dénutrition protéino-énergétique dans divers contextes cliniques.

Méthodes anthropométriques

Les méthodes anthropométriques rassemblent des mesures relativement faciles à conduire, telles que celles du poids, de la taille, de l'index de masse corporelle, des plis cutanés et de la circonférence brachiale.

Poids et taille

Le poids corporel est le témoin le plus simple de l'état de réplétion des réserves énergétiques en l'absence de troubles de l'hydratation. Un poids anormalement faible peut être considéré comme un marqueur de dénutrition. Son interprétation doit cependant tenir compte de la taille du sujet et de son âge, surtout chez l'enfant. La précision des mesures dépend des conditions dans

lesquelles elles sont réalisées. Dans le meilleur des cas, la précision de la pesée est celle de la balance utilisée et l'effet observateur est faible. À l'inverse, les mesures du poids et de la taille sont particulièrement difficiles et peu précises chez un patient alité, grabataire ou réanimé. La pesée est parfois impossible à domicile, par exemple lorsque le patient visité ne dispose pas de sa propre balance. Tous les troubles de la statique, surtout rachidienne (scoliose, cyphose, déformation post-traumatique), influent sur la mesure de la taille. Il en va de même du vieillissement.

La taille du patient peut être prédite dans tous les cas où la mesure est impossible ou non valide. Plusieurs modalités de prédiction ont été proposées. La première nécessite la mesure de la hauteur de la jambe (Chumlea et coll., 1985). Le genou est plié à 90° et la hauteur de la jambe est mesurée en centimètres entre la partie fixe d'une toise pédiatrique placée sous le pied et la partie mobile appuyée au-dessus du genou au niveau des condyles. La hauteur est ensuite introduite dans une formule dont les termes varient en fonction du sexe. Les formules sont les suivantes :

Femme : taille (cm) = $64,19 - 0,40 \times \text{âge (ans)} + 2,02 \times \text{hauteur de la jambe (cm)}$

Homme : taille (cm) = $84,88 - 0,24 \times \text{âge (ans)} + 1,83 \times \text{hauteur de la jambe (cm)}$

Ces équations de prédiction sont tirées de mesures effectuées chez des hommes et des femmes âgés de 60 à 90 ans. Un nomogramme peut être utilisé pour une lecture rapide de la taille en fonction de la hauteur de la jambe.

Une seconde équation de prédiction a été développée à partir de la mesure de la longueur du membre supérieur. Cette mesure effectuée du côté non dominant se déroule en deux étapes. Le coude est placé dans un angle à 45° et la hauteur du bras est mesurée entre l'acromion et l'olécrane. Celle de l'avant-bras est mesurée entre l'olécrane et la styloïde radiale. La somme des deux mesures est ensuite effectuée puis introduite dans l'équation qui ne dépend pas du sexe. Cette équation, obtenue par régression entre la taille et la hauteur du bras mesurées chez 100 volontaires sains (50 hommes et 50 femmes) âgés de $26,4 \pm 4,2$ ans (Van Hoeyweghen et coll., 1992), est la suivante :

Taille (cm) = $0,4 \times \text{hauteur du membre supérieur (cm)} + 7,27$

Le poids étant dépendant de la taille, il est habituel de rapporter le poids corporel à la taille du sujet. Le rapport poids (kg)/taille (m) est le plus simple. Il varie de façon proportionnelle avec la masse cellulaire corporelle, mais il n'est pas utilisé en clinique car il n'est pas indépendant de la taille (Shetty et James, 1994). Dans un travail rétrospectif portant sur 1 194 enfants sévèrement dénutris du continent africain, le rapport poids (kg)/taille (m)^{1,74} apparaît comme un bon marqueur prédictif du risque de décès (Prudhon et coll., 1996). L'index de masse corporelle (IMC) est le rapport poids (kg) sur la taille (m²). Ce rapport varie de façon proportionnelle avec la masse grasse évaluée par densitométrie hydrostatique. Les coefficients de corrélation rapportés dans la littérature varient entre 0,7 et 0,95 (Shetty et James, 1994). De même, l'index de masse corporelle et la masse non grasse

sont liés par une corrélation positive ($r = 0,68$) (Shetty et James, 1994). Ces relations donnent à l'index de corpulence une valeur indicative de la composition corporelle et, en conséquence, de l'état des réserves énergétiques.

Sur la base de données anthropométriques colligées dans un grand nombre de populations et sur les relations entre la corpulence et la performance physique, une classification des dénutritions en fonction de l'index de masse corporelle a été proposée (Durnin, 1994 ; James et François, 1994 ; Shetty et James, 1994 ; Bailey et Ferro-Luzzi, 1995). Cette classification est présentée dans le tableau 6.II.

Tableau 6.II : Classification de la dénutrition en fonction de l'index de masse corporelle.

Index de masse corporelle (IMC)	Grade de dénutrition
18,4 à 17,0	I
16,9 à 16,0	II
15,9 à 13,0	III
12,9 à 10,0	IV
< 10,0	V

IMC : poids (kg)/taille² (m²)

La transposition de cette classification aux valeurs de masse corporelle obtenues chez un grand nombre (524 400) de sujets français des deux sexes, âgés de 20 à 90 ans, conduirait à penser que 0,1 % de cette population est à risque de dénutrition ($18,4 \geq \text{IMC} = 17 \text{ kg/m}^2$) et 0,5 % sont dénutris ($\text{IMC} \leq 16,9 \text{ kg/m}^2$). L'intérêt pratique de cette classification ne doit pas masquer ses limites. La présence d'œdèmes, d'ascite ou d'une hyperhydratation intracellulaire diminue la pertinence de l'index de masse corporelle pour le diagnostic de dénutrition. Un même index de corpulence recouvre des compositions corporelles variables. Enfin, des index de corpulence compris entre 16 et $18,5 \text{ kg/m}^2$ s'observent dans les maigreurs constitutionnelles, en dehors de toute dénutrition. Chez l'enfant, il est conseillé de se reporter aux courbes de croissance qui figurent dans le carnet de santé (Rolland-Cachera et coll., 1991). Une chute de l'index de corpulence en deçà d'une déviation standard doit être considérée comme un signe d'alerte chez l'enfant.

L'évaluation ponctuelle de l'index de masse corporelle et sa comparaison aux valeurs de référence peuvent être utilement complétées par des mesures répétées du poids à la recherche d'un amaigrissement. Dès 1936, Studley a montré qu'une perte de poids de 20 % ou plus était associée à une mortalité postopératoire de 33 % après gastrectomie. Cette mortalité n'était que de 4 % si la

perte pondérale était inférieure à 20 %. D'autres études ont confirmé l'association entre l'amaigrissement et l'augmentation de la mortalité et de la morbidité chez les patients dénutris. Plusieurs auteurs (Blackburn et coll., 1977 ; Detsky et coll., 1994 ; Hill, 1995) s'accordent pour fixer à 10 % le seuil de la perte de poids au-delà de laquelle morbidité/mortalité sont nettement aggravées, surtout lorsque s'y associe une atteinte fonctionnelle musculaire (Windsor, 1993). La rapidité d'installation de la perte de poids est également importante à considérer dans l'évaluation du risque. Selon Detsky et coll. (1987), une perte de poids qui s'accroît dans les deux semaines qui précèdent l'hospitalisation est un facteur de gravité. Pour leur part, Blackburn et coll. (1977) estiment qu'une perte de poids de 2 % en une semaine a la même valeur pronostique péjorative qu'une perte de 5 % en un mois ou de 10 % en 6 mois.

La recherche d'une dénutrition à partir de la taille et du poids ne dispense pas de la palpation des quadriceps et des deltoïdes à la recherche d'une fonte musculaire, d'une saillie inhabituelle des tendons et du squelette, en particulier au niveau de l'épaule. Les patients dont les tendons et les os sont proéminents à la palpation ont une déplétion des protéines corporelles totales supérieure à 30 % (Hill, 1995). De même, le pincement des plis cutanés renseigne sur l'état des réserves adipeuses sous-cutanées en l'absence d'infiltration œdémateuse superficielle.

Plis cutanés et circonférences

La mesure des plis cutanés et des circonférences est techniquement aisée (avec un minimum d'entraînement), peu coûteuse et réalisable au lit du malade. Elle complète, voire remplace (Nightingale et coll., 1996) les mesures du poids et de la taille lorsque celles-ci ne sont pas possibles ou peu pertinentes (présence d'œdèmes et/ou d'ascite, par exemple). Seuls un compas de plis et un mètre ruban non élastique sont nécessaires. La précision des mesures (± 1 mm) et leur reproductibilité (± 5 %) sont bonnes pour un examinateur entraîné. Les caractéristiques du compas idéal pour la mesure de l'épaisseur des plis cutanés ont été définies par Edwards et coll. (1955). La pression exercée par le compas doit être comprise entre 9 et 20 g/mm², quelle que soit l'épaisseur de la peau pincée. Cette pression ne doit pas varier de plus de 4 g par mm² entre les limites de mesure comprises entre 2 et 40 mm. Le compas de type Harpenden répond à ces spécifications. La surface d'application de chaque branche du compas correspond à un rectangle de 90 mm² avec une pression exercée de 10 g/mm². Les mesures sont généralement effectuées du côté droit et à trois reprises pour chaque pli mesuré. L'épaisseur retenue correspond à la moyenne des trois mesures effectuées. Une large surface de peau est pincée entre le pouce et l'index 1 cm au-dessus du site à mesurer avec le compas. Une traction franche est exercée sur le pli afin de ne pas pincer de tissu musculaire sous-jacent. La mesure est effectuée en relâchant complètement les ressorts du compas. Chaque tour de compas représente 20 mm et la précision de lecture est de l'ordre de 0,1 mm. La précision de la mesure décroît

lorsque l'épaisseur des plis dépasse 20 mm. L'expérience de l'examineur est un déterminant important de la fiabilité et de la reproductibilité des mesures. Le mètre ruban est utilisé pour mesurer la mi-distance acromion-olécrane, la circonférence brachiale et/ou celle du mollet.

Les quatre plis cutanés les plus souvent utilisés sont le pli cutané tricipital (PCT), le pli cutané bicipital (PCB), le pli cutané sous-scapulaire (PSS) et le pli cutané supra-iliaque (PSI). PCT et PCB sont mesurés à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane en regard des masses musculaires respectives. Le PSI est mesuré 1 cm au-dessus de la crête iliaque sur la ligne axillaire moyenne selon un axe de 45°. Le PSS est mesuré à 1 cm sous l'angle inférieur de l'omoplate, la peau étant pincée selon un axe de 45° pour respecter le plissement physiologique. La circonférence brachiale est mesurée à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane avec le mètre ruban posé et non tendu. Proposée comme marqueur chez la personne âgée (Conceicao et coll., 1994), la circonférence du mollet est mesurée sur une jambe pliée à 90°, du côté gauche et au niveau du périmètre maximum. Les plis cutanés sont exprimés en mm pour le calcul de la masse grasse et en cm pour le calcul de la circonférence musculaire brachiale (CMB). La circonférence brachiale est exprimée en cm pour la détermination de la masse maigre.

Des équations de prédiction de la masse grasse ont été développées à partir de ces mesures anthropométriques. Les plus utilisées sont celles de Durnin et Womersley (1974). Elles ont été établies par comparaison avec la densité corporelle mesurée par pesée hydrostatique chez 209 hommes et 272 femmes âgés de 16 à 72 ans. La méthode de calcul de la masse grasse à partir de l'épaisseur des quatre plis cutanés selon des équations de Durnin et Womersley est présentée dans le tableau 6.III. Des équations ont également été développées pour l'enfant (Brook, 1971 ; Deurenberg et coll., 1990a) et le vieillard (Deurenberg et coll., 1990b). La masse maigre est calculée par différence entre le poids corporel et la masse grasse. La précision obtenue par ces équations de prédiction de la masse grasse diminue à mesure que l'on s'éloigne de la normalité (Heymsfield et Williams, 1988), comme c'est le cas en présence d'une dénutrition sévère, d'un syndrome œdémateux et également d'une obésité importante. Pour leur part, Spurr et coll. (1981) ont comparé les résultats de masse grasse obtenus selon deux méthodes anthropométriques (Durnin et Womersley, 1974 ; Pascale et coll., 1956) à ceux issus de la mesure des compartiments hydriques corporels chez 49 hommes présentant une dénutrition chronique. Selon Constans et coll. (1987), les éléments que l'on peut retenir de cette analyse comparative sont les suivants :

- les masses grasses obtenues par anthropométrie ou par mesure de l'eau totale sont bien corrélées chez le sujet modérément dénutri. La puissance de la corrélation diminue avec l'aggravation de la dénutrition ;
- l'évaluation anthropométrique de la masse grasse donne des résultats inférieurs à ceux obtenus par mesure de l'eau totale ;

- les deux méthodes d'évaluation anthropométrique de la masse grasse utilisées dans ce travail ne diffèrent pas chez le patient modérément dénutri ;
- chez le sujet sévèrement dénutri, une renutrition de 2,5 mois ne suffit pas pour retrouver une bonne corrélation entre les évaluations anthropométriques et les mesures de l'eau totale.

Tableau 6.III : Calcul des masses grasse et maigre selon la méthode de Durnin et Womersley (1974).

1. Déterminer le poids (kg) et l'âge (années) du patient
2. Mesurer l'épaisseur (mm) des 4 plis bicipital, tricipital, sous-scapulaire et supra-iliaque
3. Faire la somme (Σ) des 4 plis (mm)
4. Calculer le logarithme décimal de la somme ($\log \Sigma$)
5. Appliquer les équations suivantes suivant l'âge et le sexe pour calculer la densité corporelle (D)

Âge (années)	Homme	Femme
17-19	$D = 1,1620 - 0,0630 \times (\log \Sigma)$	$D = 1,1549 - 0,0678 \times (\log \Sigma)$
20-29	$D = 1,1631 - 0,0632 \times (\log \Sigma)$	$D = 1,1599 - 0,0717 \times (\log \Sigma)$
30-39	$D = 1,1422 - 0,0544 \times (\log \Sigma)$	$D = 1,1423 - 0,0632 \times (\log \Sigma)$
40-49	$D = 1,1620 - 0,0700 \times (\log \Sigma)$	$D = 1,1333 - 0,0612 \times (\log \Sigma)$
≥ 50	$D = 1,1715 - 0,0779 \times (\log \Sigma)$	$D = 1,1339 - 0,0645 \times (\log \Sigma)$

6. Calculer la masse grasse = poids corporel (kg) $\times [4,95/D - 4,5]$
7. Calculer la masse maigre = poids corporel (kg) - masse grasse (kg)

La surface musculaire brachiale (SMB) peut également être calculée à partir de la circonférence brachiale et de l'épaisseur du pli cutané tricipital en admettant que le tour de bras est circulaire. Des facteurs de correction qui prennent en compte les surfaces de l'humérus et du paquet vasculo-nerveux du bras ont été proposés par Heymsfield et coll. (1982a). Les modalités de calcul sont résumées dans le tableau 6.IV. Les surfaces calculées par anthropométrie et celles mesurées par tomодensitométrie sont superposables (Heymsfield et coll., 1982a ; Constans et coll., 1985). La SMB est un reflet de la masse musculaire totale. En effet, il existe une bonne corrélation entre la surface musculaire brachiale et l'excrétion urinaire de créatinine (indicateur de la masse musculaire totale) chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans ($n = 14$; $r = 0,83$; $p < 0,001$) (Trowbridge et coll., 1982). De même, la surface musculaire brachiale corrigée et le rapport créatininurie/taille sont bien corrélés chez l'adulte ($n = 33$; $r = 0,95$; $P < 0,001$) (Heymsfield et coll., 1982a). Toutefois, la mesure de la créatininurie des 24 heures n'est pas sans difficulté ni limite (Heymsfield et coll., 1983).

Tableau 6.IV : Calculs des marqueurs anthropométriques de la masse maigre.

1. Mesurer la circonférence brachiale (CB, cm) et le pli cutané tricipital (PCT, cm)	
2. Calculer la circonférence musculaire brachiale (cm) $CMB = CB - [\pi \times PCT]$	
3. Calculer la surface musculaire brachiale (cm ²) $SMB = CMB^2/4\pi$	
4. Calculer la surface musculaire brachiale corrigée (cm ²) $SMBc$	
<i>Homme</i> $SMBc = SMB - 10$	<i>Femme</i> $SMBc = SMB - 6,5$
5. Calculer la masse musculaire totale (kg) = taille (cm) $\times [0,0264 + 0,0029 \times SMBc]$	

Une relation étroite et positive entre la masse maigre calculée à partir des données anthropométriques et l'azote corporel total a été démontrée chez les sujets sains ou malnutris des deux sexes (Hill et coll., 1978). L'équation de régression obtenue est la suivante :

$$\text{Azote corporel total} = 28,8 \times \text{masse maigre (kg)} + 228$$

La précision de cette régression est de l'ordre de 8,5 %. D'après ces calculs, la valeur moyenne du rapport azote corporel total/masse maigre est de 33,8 g par kg. Ceci est proche du résultat obtenu par analyse chimique directe (34 g/kg). Il faut toutefois rappeler que la masse maigre calculée par anthropométrie est bien corrélée aux modifications du pool potassique mais moins à celle du pool azoté. En effet, la dénutrition réduit proportionnellement plus l'azote total que le potassium total et, à l'inverse, la renutrition augmente proportionnellement plus le potassium total que l'azote total (Jeejeebhoy et coll., 1982).

L'objectif de ces mesures anthropométriques est d'informer le clinicien de l'importance des pertes tissulaires totales mais aussi du sens et de la vitesse de variation des réserves tissulaires. La sévérité de la dénutrition est généralement appréciée par comparaison à des valeurs de référence et/ou à des valeurs minimales en deçà desquelles le pronostic vital est en jeu. Les valeurs de référence sont issues de mesures effectuées sur un échantillon représentatif de la population générale en bonne santé. Des valeurs inférieures au 5^{ème} (Lanssey et coll., 1993) voire au 10^{ème} percentile (Daley et coll., 1994) sont considérées comme anormales. Des tables sont disponibles pour l'épaisseur du pli cutané tricipital et la circonférence brachiale. Elles ont été établies par Tanner et Whitehouse (1962) et Jelliffe et Jelliffe (1969) pour la Grande-Bretagne et par Frisancho (1984) pour la population nord-américaine. Il n'existe pas de véritables tables de référence utilisables pour l'ensemble de la population française, même si des valeurs ont été proposées pour les sujets âgés (Vellas et coll., 1992 ; Delarue et coll., 1994). Ceci est d'autant plus regrettable que les références ne sont pas directement transposables d'une population à l'autre, comme l'illustre le tableau 6.V (Constans et coll., 1990 ; Thuluvath et Triger, 1995). De plus, les différences interrégionales (Delarue et coll., 1994) observées au sein de deux populations de même âge ajoutent une difficulté supplémentaire au choix des valeurs de référence.

Tableau 6.V : Sensibilité et spécificité des critères anthropométriques de dénutrition selon les valeurs de référence établies par Jelliffe et Jelliffe (1969) par comparaison à celles de Frisancho (1984) prises pour référence « étalon ».

	Pli cutané tricipital	Circonférence musculaire brachiale
Sensibilité (%)	85	73
Spécificité (%)	71	72
VPP (%)	22	53
VPN (%)	98	86

Sensibilité : (vrais positifs)/(vrais positifs + faux négatifs) ; spécificité : (vrais négatifs)/(vrais négatifs + faux positifs) ; VPP : valeur prédictive positive : (vrais positifs)/(vrais positifs + faux positifs) ; VPN : valeur prédictive négative : (vrais négatifs)/(vrais négatifs + faux négatifs)

Les valeurs seuil en deçà desquelles le pronostic vital est en jeu ne sont pas connues pour l'épaisseur des différents plis cutanés. Il en va de même pour la masse grasse. Chez l'homme, le poids minimum de survie est compris entre 48 % et 55 % du poids idéal et, à ce stade, la masse grasse correspond à moins de 5 % du poids corporel (Leiter et Marliss, 1982). Les valeurs seuil pour la circonférence brachiale ont été établies sur la base de données épidémiologiques à moins de 170 mm chez l'homme et moins de 160 mm chez la femme. De telles valeurs sont associées à un index de masse corporelle de 10 kg/m² environ, ce qui correspond au grade V de dénutrition (Ferro-Luzzi et James, 1996 ; Collins, 1996). La valeur minimale pour la surface musculaire brachiale corrigée est de l'ordre de 9 à 11 cm² (Heymsfield et coll., 1982b), ce qui témoignerait d'une masse musculaire minimale de 6 à 8 kg environ chez l'adulte. Chez l'enfant, la survie est compromise pour des pertes tissulaires proportionnellement plus faibles (Cunningham, 1995).

Impédancemétrie bioélectrique

L'impédancemétrie est une technique non invasive permettant d'évaluer la composition corporelle de façon simple et répétée, tant au lit du malade que dans un cabinet médical. Les principes physiques sur lesquels repose cette technique et les problèmes posés par l'interprétation biologique des paramètres physiques mesurés (résistance, réactance) ont fait l'objet de revues générales (Boulier et coll., 1994 ; Foster et Lukaski, 1996 ; Lukaski, 1996). Des appareils à fréquences multiples et au minimum double doivent être préférés. Les balances impédancemètres sont inadaptées. Le volume d'eau extracellulaire, le volume d'eau totale, le volume d'eau intracellulaire, la masse maigre et la masse grasse sont calculées à partir des mesures réalisées chez le patient et les résultats sont immédiatement disponibles pour peu que les calculs soient informatisés.

Les mesures s'effectuent chez un patient en décubitus après 10 à 15 minutes de repos. Deux électrodes de surface sont collées l'une sur le dessus d'un pied,

l'autre sur le dos de la main homo-latérale. Le courant imposé est de faible intensité (100 à 800 mA), sous quelques volts, ce qui rend l'examen indolore et sans danger. Les causes d'erreur sont peu nombreuses et la reproductibilité de la mesure est très bonne (coefficient de variation de l'ordre de 4 %) (Chertow et coll., 1995). Les appareils mono-fréquence ont tendance à surestimer le volume d'eau corporel total (Simons et coll., 1995 ; Beshyah et coll., 1995), sauf si des équations spécifiques à partir des mesures de résistance et de réactance sont utilisées (Kotler et coll., 1996) ou chez le patient hémodialysé (Chertow et coll., 1995).

La répétition des mesures à intervalles relativement courts permet une approche cinétique de la dénutrition (Pencharz et Azcue, 1996 ; Kotler et coll., 1996). Placée dans des mains expertes, l'impédancemétrie permet de détecter des variations de la masse cellulaire active ou de la masse maigre dès que les variations atteignent ou dépassent 5 % (Kotler et coll., 1996).

Cette technique d'évaluation de la composition corporelle et son utilisation en situation de dénutrition sont encore en plein développement. Les appareils à fréquences multiples ont sensiblement amélioré la précision des mesures. Ils permettent également d'effectuer des mesures segmentaires, ce qui rend ces appareils utilisables chez les amputés. La précision de l'ordre de 10 % est suffisante pour permettre à cette technique d'entrer prochainement dans la routine clinique. Toutefois, la validation des équations utilisées dans les calculs en fonction de l'état pathologique considéré fait toujours l'objet de débats passionnés.

Les valeurs de référence pour la population française sont à déterminer. Des références locales sont utilisées par les équipes médicales qui ont recours à cette technique (Boulier et coll., 1990). D'une façon générale, l'augmentation du rapport entre le volume d'eau extracellulaire et le volume d'eau intracellulaire au-delà de 1 témoigne d'une réduction de la masse cellulaire : ainsi, un rapport égal ou supérieur à 1 peut être considéré comme un marqueur de dénutrition.

Autres méthodes

D'autres méthodes d'évaluation de la composition corporelle sont, pour des raisons pratiques, techniques et/ou analytiques, difficilement utilisables en ambulatoire et réservées à des structures hospitalières et/ou de recherche. Plusieurs revues générales sont disponibles sur ce sujet (Lukaski, 1987 ; Shenkin et coll., 1996).

Densitométrie hydrostatique

La densitométrie hydrostatique est la méthode la plus citée dans la littérature. Elle est généralement considérée comme le « *gold standard* ». Toutefois, sa fiabilité diminue dans toutes les situations susceptibles de modifier la densité de la masse maigre, comme c'est le cas en situation de dénutrition importante.

Ses conditions de réalisation sont si contraignantes pour le patient (immersion plus ou moins complète voire répétée, expiration forcée et mesure du volume résiduel pulmonaire) que cette méthode est difficile, sinon impossible, à utiliser dans la majorité des situations cliniques associées à une dénutrition aiguë et sévère.

Mesure de l'eau corporelle

La mesure de l'eau corporelle totale effectuée par dilution d'un traceur est une méthode relativement simple permettant d'évaluer la masse maigre et, par différence avec le poids corporel, la masse grasse. Les traceurs utilisés sont le plus souvent des isotopes stables tels le deutérium ou l'oxygène 18. Il faut remarquer que ces traceurs ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché, ce qui en limite l'utilisation clinique. Les difficultés résident dans l'analyse des échantillons biologiques réalisée par spectrométrie de masse ou infrarouge. Les corrections sont appliquées pour tenir compte des échanges isotopiques. La masse maigre est calculée en postulant que son facteur d'hydratation est égal à 0,732. Ce facteur d'hydratation peut varier avec l'âge et au cours de la dénutrition (Heymsfield et coll., 1982c), ce qui affecte les calculs. La mesure de l'eau extracellulaire par dilution d'un sel de brome, par exemple, peut compléter la mesure de l'eau corporelle totale. Le plus souvent, la mesure des différents compartiments hydriques est réalisée pour comparaison avec les données de l'impédancemétrie bioélectrique. Le recours aux isotopes stables permet de répéter les mesures et d'utiliser cette technique chez l'enfant et la femme enceinte.

Absorptiométrie biphotonique

L'absorptiométrie biphotonique est une méthode non invasive. L'appareillage est disponible dans un grand nombre de centres et la faible irradiation que l'examen entraîne permet de le répéter. Cette technique suppose néanmoins le déplacement du patient jusqu'à l'appareil de mesure. L'examen nécessite une immobilité totale pendant des périodes comprises entre 15 et 30 min. Ces deux conditions sont souvent difficiles à réunir. En plus des mesures des masses maigre et grasse, l'absorptiométrie biphotonique quantifie la masse minérale osseuse et autorise une analyse topographique de la masse grasse. Son utilisation pour le diagnostic de dénutrition n'est cependant pas très répandue. La reproductibilité des mesures est bonne. Le coefficient de variation de la mesure de la densité osseuse est de l'ordre de 1 %. Celle de la masse grasse est de l'ordre de 2 % à 3 % (Tothill, 1995 ; Rochat et coll., 1994 ; Couet et coll., 1997). Par comparaison avec d'autres méthodes (activation neutronique, potassium 40), l'évaluation de la composition corporelle par absorptiométrie biphotonique est à la fois précise et fiable (Wang et coll., 1992 ; Slosman et coll., 1992). Cette méthode a été utilisée avec succès pour mettre en évidence une réduction de la masse maigre et/ou de la masse grasse chez les patients atteints de mucoviscidose (Rochat et coll., 1994 ; Slosman et coll.,

1992), d'insuffisance respiratoire par broncho-pneumopathie obstructive et restrictive (Pichard et coll., 1997) et du sida (Wang et coll., 1992 ; Slosman et coll., 1992).

Tomodensitométrie

L'étude de la composition corporelle totale par tomodensitométrie nécessite une irradiation importante et n'est donc pas recommandée. Utilisée de façon ciblée, elle permet d'évaluer la taille d'un organe et de faire la part entre graisse abdominale et graisse superficielle.

Potassium corporel total

La masse cellulaire active qui correspond aux compartiments corporels métaboliquement actifs de l'organisme peut être évaluée par détermination du potassium corporel total. Le potassium total est déterminé à partir de la mesure de la radioactivité corporelle émise par l'isotope radioactif ^{40}K . Cet isotope naturel du potassium est présent en très faible quantité et dans un rapport fixe par rapport à son équivalent stable, le ^{39}K (0,012 %). En admettant que la quasi-totalité du potassium est contenue dans le secteur intracellulaire (98 à 99 %), que la concentration intracellulaire de potassium ne varie pas, et que les cellules contiennent environ 25 % de protéines avec un rapport potassium/azote de 3, on peut calculer la masse cellulaire active selon la formule suivante :

Masse cellulaire active (kg) = $8,33 \times$ potassium corporel total (mol)

Il est également possible de calculer la masse maigre en postulant que la teneur en potassium total de la masse maigre est de 68,1 mmol/kg chez l'homme et de 64,2 mmol/kg chez la femme avec une très bonne précision chez le sujet sain (Burkinshaw et coll., 1981). Les valeurs de référence qui tiennent compte du poids, de la taille, de l'âge et du sexe de l'adulte ont été publiées (Bruce et coll., 1980). La technique de mesure est non-invasive. Elle nécessite l'isolement du patient pour une durée de 45 minutes environ dans une chambre blindée disposant de compteur à scintillation. Le très faible nombre d'installations disponibles rend son utilisation confidentielle. De plus, et au-delà des variations liées à l'âge, il n'est pas certain que le taux de potassium par kilo de masse maigre demeure constant dans des situations pathologiques qui s'accompagnent de mouvements hydriques, comme c'est le cas dans la grande dénutrition.

Activation neutronique ou photonique

Les techniques d'activation neutronique ou photonique permettent une véritable dissection chimique de l'organisme en quantifiant les contenus corporels de l'azote, du carbone, de l'oxygène et du calcium. La mesure de la composition corporelle par activation neutronique a été validée par comparaison avec l'analyse chimique de deux cadavres humains (Knight et coll., 1986). Cette technique, qui permet une mesure directe de la masse protéique avec une

précision de l'ordre de 4 % (Morgan et Burkinshaw, 1983), n'est pas utilisée en France en raison de l'irradiation qu'elle procure au sujet.

La résonance magnétique nucléaire

Cette technique repose sur les propriétés magnétiques naturelles de certains atomes (^1H , ^{13}C , ^{31}P) et leur alignement spontané lorsqu'ils sont soumis à un champ magnétique (Shenkin et coll., 1996). L'absence d'irradiation est un avantage propice à la répétition des mesures chez le même patient mais son coût, la durée des mesures et la complexité des calculs en confinent l'utilisation à la recherche.

Marqueurs biochimiques de la dénutrition

Un grand nombre de marqueurs biochimiques ont été proposés pour évaluer l'état nutritionnel. Leur intérêt clinique est d'aider au dépistage de la dénutrition à un stade infraclinique et d'évaluer l'efficacité de la renutrition.

Créatininurie des 24 heures et index créatininurie/taille

La créatinine représente le produit final de la créatine et de la phosphocréatine musculaire dont elle est issue par déshydrogénation non enzymatique et irréversible. Elle est éliminée par filtration glomérulaire et par une faible excrétion tubulaire proximale. La créatininurie est considérée comme un reflet fidèle de la masse musculaire et la plupart des auteurs admettent que l'excrétion urinaire de 1 g de créatinine correspond à la présence de 16 à 20 kg de muscles (Shenkin et coll., 1996 ; Heymsfield et Williams, 1988). Plusieurs travaux ont rapporté une corrélation positive entre la créatininurie et la masse maigre. Ces corrélations ont permis à Forbes et Bruining (1976) de développer une équation de prédiction de la masse maigre en fonction de la créatininurie des 24 heures. Cette équation est la suivante :

$$\text{Masse maigre (kg)} = 29,08 \times \text{créatininurie des 24 h (g/j)} + 7,38$$

Plus récemment, Wang et coll. (1996) ont observé chez 12 hommes jeunes (32 ± 8 ans) en bonne santé, et recevant une alimentation dépourvue de créatine, une relation entre la masse musculaire et la créatininurie des 24 heures répondant aux deux équations suivantes :

$$\text{Masse musculaire (kg)} = 21,8 \times \text{créatininurie des 24 h (g/j)}$$

$$\text{Masse musculaire (kg)} = 18,9 \times \text{créatininurie des 24 h (g/l)} + 4,1$$

Ces équations suggèrent que l'excrétion de 1 g de créatinine correspond à 21,8 kg de muscle chez l'homme adulte sain. Ces équations restent à valider en fonction de l'âge, du sexe et de l'état nutritionnel.

Dans la mesure où la taille corporelle est un déterminant majeur de la masse musculaire, il est proposé de rapporter la créatininurie des 24 heures à la taille

du sujet. Ce rapport est appelé index créatininurie/taille. Des valeurs normales ont été proposées pour l'adulte âgé de 54 ans ou moins (Heymsfield et Williams, 1988) et sont présentées dans le tableau 6.VI.

Tableau 6.VI : Excrétion urinaire normale de créatinine en fonction de la taille et du sexe chez l'adulte âgé de moins de 54 ans¹ (d'après Heymsfield et Williams, 1988).

Hommes		Femmes	
Taille (cm)	Créatininurie (g/j)	Taille (cm)	Créatininurie (g/j)
157,5	1,29	147,3	0,782
160,0	1,32	149,9	0,802
162,5	1,36	152,4	0,826
165,1	1,39	154,9	0,848
167,6	1,43	157,5	0,872
170,2	1,47	160,0	0,894
172,7	1,51	162,6	0,923
175,3	1,55	165,1	0,950
177,8	1,60	167,6	0,983
180,3	1,64	170,2	1,010
182,9	1,69	172,7	1,040
185,4	1,74	175,3	1,080
188,0	1,78	177,8	1,110
190,5	1,83	180,3	1,140
193,0	1,89	182,9	1,170

¹: Diminuer de 10 % par décade la valeur de la créatininurie des 24 heures à partir de l'âge de 55 ans

Ces valeurs doivent être diminuées de 10 % par décade au-delà de 54 ans. Un autre index relativement insensible aux effets de l'âge peut être utilisé. Il consiste à rapporter la créatininurie des 24 heures à la longueur du bras. Des valeurs considérées comme normales ont été rapportées en fonction de l'âge (Van Hoeyweghen et coll., 1992). On peut considérer que des valeurs comprises entre 50 % et 90 % des valeurs de référence témoignent d'une fonte musculaire modérée et que les valeurs inférieures à 50 % sont le reflet d'une fonte musculaire critique.

L'apparente simplicité de cet index ne doit pas masquer les difficultés pratiques auxquelles il se heurte. Ces difficultés commencent avec le recueil des urines de 24 heures et il est conseillé d'obtenir trois recueils de 24 heures et d'utiliser le résultat moyen. L'alimentation doit être dépourvue de créatinine ou au minimum assurer un apport protidique constant car l'excrétion urinaire

de créatinine varie selon l'apport carné. La créatininurie des 24 heures perd sa signification en présence d'une insuffisance rénale. Le stress émotionnel, le changement d'activité physique, la chimiothérapie et toute situation hypermétabolique augmentent la créatininurie indépendamment de la masse musculaire (Aussel et Cynober, 1998). Il existe une augmentation physiologique de la créatininurie de 10 % à 15 % en seconde partie de cycle chez la femme. Enfin le stockage prolongé à température ambiante des urines favorise l'interconversion créatine-créatinine.

3-méthylhistidine urinaire

La 3-méthylhistidine est un produit du catabolisme des protéines myofibrillaires, l'actine et la myosine. Cet acide aminé n'est ni réutilisé ni métabolisé par l'organisme (minime acétylation par le foie) et il est excrété exclusivement dans les urines avec une faible réabsorption tubulaire (Young et Munro, 1978). La contribution des protéines viscérales et en particulier intestinales à l'excrétion urinaire de 3-méthylhistidine est négligeable lors des états d'agression (Sjolin et coll., 1989).

L'excrétion urinaire de 3-méthylhistidine est rapportée à la créatininurie des 24 heures, reflet de la masse musculaire. Ce rapport est un index du catabolisme musculaire quotidien évalué chez l'adulte sain à environ 1 % par jour (Young et Munro, 1978). L'augmentation de ce rapport témoigne d'une mobilisation des protéines musculaires observées lors des processus hypercataboliques (Wright, 1980). La 3-méthylhistidine urinaire augmente à la phase initiale d'une dénutrition chronique par carence d'apport puis décroît secondairement, ce qui témoigne d'une adaptation visant à épargner le capital musculaire (Munro et Crim, 1988). Dans ce cas, la réascension de la 3-méthylhistidinurie sous renutrition témoigne d'une bonne efficacité thérapeutique (Munro et Young, 1978 ; Munro et Crim, 1988). Inversement, la 3-méthylhistidinurie augmente considérablement dans les situations hypercataboliques et sa chute sous renutrition est un signe favorable.

L'intérêt clinique du dosage de la 3-méthylhistidinurie passe par le respect d'un certain nombre de conditions méthodologiques qui ne sont pas toutes faciles à remplir. Le recueil des urines de 24 heures doit être complet pendant plusieurs jours en raison des fluctuations quotidiennes de l'excrétion urinaire de 3-méthylhistidine. Les viandes doivent être exclues de l'alimentation au moins 2 voire 3 jours avant le dosage, car elles sont sources de 3-méthylhistidine exogène. Le respect de cette condition peut être déterminé par le dosage concomitant de la 1-méthylhistidine issue des protéines animales. Enfin, le dosage de la 3-méthylhistidinurie passe par une séparation chromatographique (liquide ou en phase gazeuse). Le matériel nécessaire à cette séparation n'est pas disponible dans tous les laboratoires.

Balance azotée

La balance azotée reflète l'équilibre entre les apports et les pertes d'azote. Schématiquement, la balance est positive en situation de rétention azotée ; elle est négative en situation de perte nette d'azote, par carence d'apport, par pertes accrues ou par les deux. La détermination des apports et des pertes est nécessaire au calcul de la balance azotée. Les conditions de réalisation et d'interprétation sont de complexité variable selon la précision souhaitée mais, en tout état de cause, cette technique n'est pas utilisable en ambulatoire. Des informations méthodologiques détaillées sont disponibles dans plusieurs articles (Shenkin et coll., 1996 ; Scrimshaw, 1996 ; Aussel et Cynober, 1998). Par comparaison avec la mesure *in vivo* de l'azote total par activation neutronique, la technique de la balance azotée apparaît très précise, mais également plus sujette à des erreurs systématiques qui conduisent à des interprétations erronées (King et coll., 1988). Expression d'un équilibre relatif entre les apports et les pertes d'azote, la balance azotée ne permet pas d'évaluer ponctuellement un état nutritionnel. Son évaluation répétée à intervalles réguliers permet d'apprécier le sens et la vitesse d'évolution du déséquilibre. À ce titre, elle peut contribuer à l'évaluation de l'efficacité de la renutrition.

Protéines circulantes

La baisse des concentrations plasmatiques des protéines circulantes est considérée comme un indicateur de dénutrition si elle témoigne d'une diminution de synthèse par carence d'apports en acides aminés. La chute des concentrations plasmatiques de ces protéines sera détectable d'autant plus rapidement que leur demi-vie est brève. L'albumine (demi-vie : 20 jours), la transferrine (demi-vie : 8 jours), la transthyrétine ou préalbumine (demi-vie : 2 jours) et la protéine vectrice du rétinol ou RBP (demi-vie : 12 heures) sont les quatre protéines les plus utilisées. Aucune n'est réellement spécifique de l'état nutritionnel et de nombreuses conditions pathologiques sont susceptibles de faire chuter les taux plasmatiques de ces protéines en dehors de toute dénutrition. C'est le cas des insuffisances hépatocellulaires, où le défaut de synthèse n'est pas lié à un manque de substrats, et des syndromes inflammatoires au cours desquels la synthèse de ces protéines décroît au profit des protéines de l'inflammation (Carpentier et coll., 1982 ; Muscaritoli et coll., 1995). Lors des syndromes néphrotiques, des entéropathies exsudatives et des brûlures étendues, la réduction des concentrations plasmatiques des protéines circulantes est liée à des pertes importantes qui ne sont pas compensées par une augmentation suffisante de leur synthèse (Shenkin et coll., 1996 ; Spiekerman, 1993). Enfin, les changements de perméabilité capillaire modifient la répartition de ces protéines entre les secteurs intra- et extravasculaires de l'eau extracellulaire. En dehors de ces situations générales et de quelques circonstances particulières à chacune d'elles, ces quatre protéines plasmatiques peuvent apporter des informations utiles à l'évaluation de la dénutrition et de la renutrition.

Albumine

Le dosage de l'albumine plasmatique est le plus utilisé. Les transfusions de sang ou d'albumine ôtent tout intérêt à son dosage. Les concentrations plasmatiques sont de l'ordre de 42 ± 3 g et restent supérieures à 38 g/l même si le sujet est très âgé (90 ans et plus) (Keller, 1993). Compte tenu de sa demi-vie prolongée, la baisse des concentrations plasmatiques d'albumine (< 35 g/l) est le témoin d'une malnutrition sévère et prolongée à l'exception de la dénutrition de type marasmique pure au cours de laquelle l'albuminémie est normale. Plusieurs études montrent que l'hypoalbuminémie s'accompagne d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients hospitalisés. Pour Seltzer et coll. (1979), une hypoalbuminémie inférieure à 35 g/l associée à une réduction du nombre des lymphocytes circulants augmente d'un facteur 4 le risque relatif de complications et d'un facteur 6 celui de la mortalité chez 500 patients hospitalisés pour une affection médico-chirurgicale. Des résultats similaires ont été obtenus par la même équipe chez des patients hospitalisés dans un service de soins intensifs (Seltzer et coll., 1981). Sur une série de 2 060 militaires hospitalisés, il a été montré que la mortalité atteignait 24,6 % chez les 509 patients dont l'albuminémie était < 34 g/l. La mortalité atteignait 62 % dans le sous-groupe de cinquante patients dont l'albuminémie était < 20 g/l (Reinhardt et coll., 1980). Des constatations similaires ont été établies chez les patients de soins intensifs, brûlés et traumatisés crâniens (Boosalis et coll., 1989). Une augmentation du risque de décès chez les patients incapables d'augmenter leur concentration d'albumine sous renutrition a été rapportée (Shenkin et coll., 1996).

Une classification de la dénutrition sur la base du seul dosage de l'albumine a été proposée. Une albuminémie inférieure à 25 g/l témoignerait d'une dénutrition sévère. La dénutrition est considérée comme modérée pour des taux d'albumine compris entre 25 et 32 g/l. Une albuminémie supérieure à 32 g/l n'a aucune signification eu égard à la présence ou à l'absence d'une dénutrition. Une telle classification semble applicable en pédiatrie (Goldsmith, 1996). La valeur discriminante de ce marqueur n'est pas améliorée lorsqu'on l'exprime en fonction des concentrations plasmatiques de phospholipides, au moins chez l'enfant (Ogunkeye et coll., 1996). Dans une étude prospective incluant des patients âgés (en moyenne 83 ans) hospitalisés pour des raisons médicales ou chirurgicales, la prévalence de l'hypoalbuminémie (inférieure à 35 g/l) était de 99 % à l'entrée et/ou en cours d'hospitalisation. Le taux le plus bas n'était observé à l'entrée des patients dans le service de soins que dans 12 % des cas. Ceci signifie que l'albuminémie a continué à décroître en cours d'hospitalisation chez pratiquement 9 patients sur 10. Une hypoalbuminémie sévère (moins de 20 g/l) observée dans les 3 à 4 premiers jours qui suivent l'entrée dans le service était associée à une augmentation du risque relatif de mortalité de 4,1 et d'une augmentation de la durée de l'hospitalisation (risque relatif : 5,2) (Ferguson et coll., 1993). D'autres travaux confirment cette tendance (Constans et coll., 1991)

Transferrine

En raison de la demi-vie plus courte de la transferrine, son dosage dans le plasma est considéré comme un marqueur plus sensible de la dénutrition que l'albuminémie. Les valeurs normales rapportées dans la littérature sont de l'ordre de 2 à 4 g/l chez l'adulte, de 2,2 à 3,5 g/l de 1 à 3 ans et de 2,3 à 3,6 g/l entre 7 et 9 ans. Il n'y a pas de différence entre les sexes (Shenkin et coll., 1996). Sa synthèse est inversement liée au statut martial, ce qui ajoute encore à son manque de spécificité. Les concentrations plasmatiques de transferrine sont sensibles à l'administration de certains antibiotiques et fongicides tels que les aminoglycosides, les tétracyclines et certaines céphalosporines qui font chuter la transferrinémie (Spiekerman, 1993). La transferrinémie est plus élevée lors du dernier trimestre de la grossesse et jusqu'à l'accouchement. Une concentration plasmatique inférieure à 1,7 g/l augmente le risque relatif de décès d'un facteur de 2,5 chez les patients hospitalisés ainsi que le risque de complications septiques (Lamisse, 1995). Pour certains, l'augmentation de 10 % des concentrations plasmatiques de transferrine sous renutrition est associée à une diminution d'un facteur 5 de la mortalité postopératoire (*in* Melchior, 1995). Toutefois, l'intérêt de la transferrinémie dans l'évaluation de l'efficacité de la renutrition diffère d'une étude à l'autre (Roza et coll., 1984 ; Flechter et coll., 1987).

Transthyréline et protéine vectrice du rétinol

La transthyréline et la protéine vectrice du rétinol (RBP) sont liées entre elles et circulent dans un rapport équimolaire sous la forme d'un complexe macromoléculaire (Spiekerman, 1993). Les concentrations plasmatiques normales de transthyréline sont de l'ordre de 300 ± 50 mg/l. Celles de la RBP sont de l'ordre 60 ± 10 mg/l (Shenkin et coll., 1996). Ces deux protéines, de demi-vie courte, voient leurs concentrations plasmatiques diminuer lors de la carence en zinc et augmenter en présence d'une hyperthyroïdie.

La RBP ne se complexe pas avec la transthyréline lorsqu'elle est dépourvue de vitamine A. Elle est filtrée par le glomérule et réabsorbée par les cellules tubulaires dans lesquelles elle subit un catabolisme. Ceci explique l'augmentation des concentrations plasmatiques de RBP lors des insuffisances rénales chroniques avancées (Spiekerman, 1993). La carence en vitamine A diminue les concentrations plasmatiques de RBP.

La transthyréline et la RBP sont considérées comme très sensibles aux carences protéiques (Ingenbleek et coll., 1972, 1975) et protéino-énergétiques (Shetty et coll., 1979). Toutefois la carence énergétique isolée (800 kcal/j ; 1,57 g de protéine/kg de poids idéal/jour) et prolongée (35 jours) ne s'accompagne pas d'une baisse significative des concentrations plasmatiques de ces deux protéines chez l'obèse (Lamisse et coll., 1984). Chez le sujet âgé, une diminution sévère des concentrations de transthyréline (< 170 mg/l) est associée à un allongement de la durée d'hospitalisation (risque relatif : 3,2) mais

indépendant de la mortalité (Ferguson et coll., 1993). Dans une étude rétrospective portant sur 545 patients médico-chirurgicaux, Bernstein et Pleban (1996) concluent que la transthyrétine est un meilleur marqueur de la dénutrition protéino-énergétique que l'albumine. D'une façon générale, des concentrations de transthyrétine inférieures à 100 mg/l témoigneraient d'une dénutrition protéino-énergétique sévère (Mears, 1996) en dehors des situations d'intense catabolisme. Inversement, la chute observée lors des agressions aiguës (traumatisme crânien, brûlures, infection) témoignerait plus de la sévérité et du pronostic de l'affection causale que de l'état nutritionnel du patient (Boosalis et coll., 1989 ; Clark et coll., 1996).

Acides aminés plasmatiques

La mesure des concentrations plasmatiques d'acides aminés occupe une place modeste dans la batterie des marqueurs de la dénutrition. Les fluctuations rapides de ces concentrations en réponse à la prise alimentaire et au gré de nombreuses variables de confusion (infection, traumatisme, diarrhée...) en sont les principales raisons. L'augmentation du rapport acides aminés non essentiels/acides aminés essentiels est une caractéristique de la dénutrition chronique. Ce rapport augmente au-dessus de 3 dans la dénutrition protéique (type Kwashiorkor) chez l'enfant et reste en dessous de 2 chez l'enfant normal ou victime d'une dénutrition protéino-énergétique, de type marasmique (Shenkin et coll., 1996). L'intérêt diagnostique et pronostique du dosage spécifique de la phénylalanine, dont les concentrations plasmatiques augmentent en situation hypercatabolique et diminuent en phase de résolution, n'a pas été évalué à grande échelle (Aussel et Cynober, 1998).

Insulin growth factor-1 ou somatomédine-C

La somatomédine-C (SMC) est un peptide monocaténaire dont la synthèse tissulaire, essentiellement hépatique, est stimulée par l'hormone de croissance. La quasi-totalité de la SMC (> 99 %) circule sous forme liée à plusieurs protéines spécifiques. La forme liée a une demi-vie plasmatique de 2 à 4 heures et les concentrations plasmatiques de SMC ne sont pas sujettes à des variations nyctémérales ni influencées de façon aiguë par le stress, le sommeil, l'exercice physique ou les concentrations plasmatiques de substrats (Spiekerman, 1993). À ce titre, la SMC peut être considérée comme un index plus sensible des changements de l'équilibre azoté que l'albumine, la transferrine et la transthyrétine (Clemmons et coll., 1985b ; Hawker et coll., 1987 ; Mattox et coll., 1988). La présence d'une insuffisance hépatocellulaire et/ou rénale, d'une maladie auto-immune, voire d'une grossesse, fausse l'interprétation des dosages de SMC en raison des interférences avec les protéines de transport. Dans ces situations pathologiques et physiologiques, l'extraction des protéines de transport par chromatographie acide est un préalable au dosage radio-immunologique de la SMC. Des valeurs de référence dépendant

de l'âge et du sexe sont disponibles (Landin-Wilhelmsen et coll., 1994). Elles sont issues de dosages réalisés chez 392 Suédois (197 hommes et 195 femmes) âgés de 25 à 64 ans participant au projet WHO MONICA. Les concentrations plasmatiques de SMC diminuent chez l'adulte soumis à un jeûne (Clemmons et coll., 1985a), chez les patients atteints d'une maladie de Crohn (Clemmons et coll., 1985b) ainsi qu'en situation de dénutrition aiguë (Hawker et coll., 1987 ; Mattox et coll., 1988) ou chronique (Minuto et coll., 1989). La diminution de la SMC en deçà d'un taux inférieur à 100 µg/ml est également un marqueur de la dénutrition chez les patients insuffisants rénaux dialysés, pour peu que l'extraction des protéines de transport ait été réalisée par chromatographie acide avant le dosage de la SMC (Sanaka et coll., 1994). Dans une étude prospective réalisée chez 110 patients d'une clinique gériatrique âgés de 58 à 100 ans, un taux faible de SMC plasmatique apparaît comme un élément prédictif fort de la survenue de complications aiguës susceptibles de compromettre la survie. Dans cette cohorte, la sensibilité de ce marqueur est de 75 % avec une spécificité de 76 % et une valeur prédictive positive de l'ordre de 76 % (Sullivan et Carter, 1994). L'augmentation secondaire de la SMC apparaît comme un témoin de l'efficacité de la renutrition (Unterman et coll., 1985 ; Minuto et coll., 1989 ; Spiekerman, 1993). Chez l'enfant dénutri et dont la croissance est bloquée, les concentrations plasmatiques de SMC augmentent dès le premier jour de renutrition (Spiekerman, 1993). Une dissociation entre l'évolution des concentrations plasmatiques de SMC et les modifications de la masse protéique a été rapportée chez le patient agressé (Clark et coll., 1996).

Fibronectine

La fibronectine est une opsonine de nature glycoprotéique considérée comme la protéine majeure de régulation de la phagocytose. Le foie, mais également les cellules du système réticulo-endothélial, synthétisent la fibronectine (Spiekerman, 1993). Elle est capable d'adhérer à des agrégats de fibrine, de collagène, de débris tissulaires, de fragments du complément et au staphylocoque doré, ce qui contribue à la diminution de la fibronectinémie en situation de choc, d'infection, de brûlures ou de traumatisme.

L'alimentation restrictive et *a fortiori* le jeûne s'accompagnent d'une chute de la fibronectinémie chez l'obèse ou chez le sujet sain volontaire. Les valeurs se normalisent après 5 jours de renutrition (Spiekerman, 1993). Toutefois, la remontée est transitoire chez les malades aigus (Aussel et Cynober, 1998). La dénutrition chronique s'accompagne également chez l'enfant d'une chute de la fibronectinémie. Son administration intraveineuse à la dose de 7,5 mg/kg/j pendant 4 jours améliore le taux de survie en situation de dénutrition sévère chez l'enfant (Sandberg et coll., 1990). Des effets positifs de l'infusion de fibronectine sont également documentés chez l'adulte en état d'agression aiguë (chirurgie, traumatisme et brûlure) (Saba et coll., 1986).

Il n'est pas clairement démontré que la fibronectine, lorsqu'elle est considérée isolément, soit plus pertinente et plus spécifique que les autres protéines à demi-vie courte dans l'évaluation du diagnostic, du pronostic et du traitement de la dénutrition. Cependant, elle pourrait être intéressante à considérer comme un marqueur de risque septique et de cicatrisation (Saba, 1986 ; Aussel et Cynober, 1998).

Évaluation de la fonction musculaire

La force de la contraction musculaire diminue avec la fonte musculaire (Lopes et coll., 1982 ; Jeejeebhoy, 1993). La force musculaire peut être évaluée en clinique par la dynamométrie. Les appareils disponibles permettent de mesurer la force musculaire développée lors d'une contraction maximale effectuée à l'aide de la main (le plus souvent dominante). La mesure est effectuée à trois reprises et la moyenne est utilisée. Chaque mesure est séparée par un intervalle de temps d'une minute et la contraction de la main est demandée avec un avant-bras formant avec le bras un angle de 90°. Le coefficient de variation de la mesure dépend beaucoup de l'expérience dont dispose l'examineur. Il est compris entre 5 % et 10 %. Les valeurs normales varient selon le sexe et l'âge (Lennmarken et coll., 1985). Elles sont de 100 à 200 kg pascal pour l'homme et 50 à 100 kg pascal pour la femme. Une relation positive entre la force musculaire et le pool protéique mesurée par activation neutronique a été observée chez 80 patients porteurs d'une pathologie gastro-intestinale et 87 volontaires sains (Windsor et Hill, 1988a).

L'étude de la contraction musculaire maximale semble être particulièrement intéressante pour distinguer la dénutrition de la maigreur constitutionnelle chez les adultes dont l'index de masse corporelle est inférieur à 18,5 kg/m² (Vaz et coll., 1996). La force musculaire est normale lors des maigreurs constitutionnelles. Elle est diminuée chez le dénutri. L'âge, le génome et le niveau d'entraînement physique sont autant de facteurs qui ajoutent à la difficulté d'interprétation des valeurs de contraction musculaire volontaire. Les valeurs de référence et les valeurs seuil restent à déterminer. Webb et coll. (1989) ont établi leur propres références à partir de mesures réalisées chez 247 volontaires sains des deux sexes âgés de 16 à 95 ans. Ces auteurs ont montré que la réduction de la force musculaire en dessous de 85 % de la valeur normale pour l'âge et pour le sexe était un bon facteur prédictif de complications postopératoires (74 % des complications prédites). La prise en compte de l'âge dans la valeur de référence améliore nettement la spécificité de ce test. De même, la force musculaire s'améliore sous l'effet d'une renutrition avant toute augmentation de la masse protéique totale (Christie et Hill, 1990).

Association de marqueurs

Pour tenter de remédier au manque de spécificité et/ou à l'insuffisance de sensibilité de chaque marqueur de la dénutrition pris isolément (Bernstein, 1995 ; Ham, 1994 ; Lupo et coll., 1993), des index associant plusieurs marqueurs ont été proposés. Ces index multifactoriels s'adressent à des patients ambulatoires ou à des patients hospitalisés dans des services de soins, voire à domicile (Barrocas et coll., 1995b ; Nagel, 1993 ; Labbe et Veldee, 1993). Parmi ces nombreux index multifactoriels, certains sont dévolus plus particulièrement à l'évaluation de la dénutrition chez les personnes âgées et d'autres chez les patients hospitalisés.

Évaluation de la dénutrition chez la personne âgée

Cinq tests principaux peuvent être utilisés chez la personne âgée.

« *Nutrition Screening Initiative* » test ou autoévaluation nutritionnelle

Cet autoquestionnaire a été mis au point dans le but d'identifier et de traiter les problèmes nutritionnels avant la dégradation de l'état de santé et de la qualité de vie des personnes âgées (Dwyer et coll., 1993 ; Lipschitz, 1994 ; Barrocas et coll., 1995a). Il comprend des questions portant sur l'existence d'une maladie évolutive, le nombre de repas et le type d'aliments ingérés, les conditions de la prise alimentaire, le degré d'autonomie, les possibilités financières, la perte de poids et la prise de médicaments. La grille d'évaluation est présentée dans le tableau 6.VII. Le risque nutritionnel est évalué en proportion du score établi au terme du questionnaire. Ce test a été utilisé dans une cohorte de plus de 20 000 personnes âgées et a permis de mettre en évidence que 27 % d'entre elles étaient à haut risque de malnutrition. Le risque était modéré pour 32 % des participants et faible pour 40 % (Vailas et Nitzke, 1995). Cet test est également utilisé avec succès pour surveiller l'état nutritionnel des personnes bénéficiant d'une distribution de repas à domicile (Herndon, 1995). En considérant le score de 6 comme la valeur seuil, la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive de ce test ont été respectivement évaluées à 36 %, 85 % et 38 % (Reuben et coll., 1995).

Index de risque nutritionnel (NRI)

Cet index développé par Wolinski et coll. (1990) à partir de l'étude NHANES de 1977 comprend 16 items. Cependant, sa reproductibilité est trop faible pour rendre son utilisation acceptable même pour les études de population (Reuben et coll., 1995).

Mininutritional assessment (MNA)

Ce test a été conçu pour évaluer l'état nutritionnel dans la population âgée (Guigoz et coll., 1996 ; Lauque et coll., 1996) avec une bonne reproductibilité

Tableau 6.VII : Autoévaluation de l'état nutritionnel chez le sujet âgé - Nutrition Screening Initiative (d'après Lipschitz, 1994).

Entourer le chiffre dans la colonne « oui » si l'affirmation vous concerne	Oui
J'ai une maladie ou un état qui m'oblige à modifier la quantité ou le type de mon alimentation	2
Je mange moins de 2 fois par jour	3
Je consomme peu de fruits ou de légumes ou de produits lactés	2
Je consomme plus de 3 verres de bière, de vin ou de digestifs par jour	2
J'ai des problèmes de dents ou de bouche qui me gênent pour manger	2
Je n'ai pas toujours les moyens de m'acheter à manger	4
Je mange seul la plupart du temps	1
Je dois prendre au moins 3 médicaments par jour	1
De façon involontaire, j'ai perdu ou pris au moins 5 kg depuis les derniers 6 mois	2
Je n'ai pas toujours la force physique de faire mes courses, la cuisine ou de manger	2
Faites le total des chiffre entourés	...
<i>Total Interprétation</i>	
0-2	Bien. Refaites votre test dans six mois.
3-5	Vous avez un petit risque nutritionnel. Envisagez ce que vous pouvez faire pour améliorer vos habitudes alimentaires ou votre style de vie. Votre centre de santé et les programmes de nutrition peuvent vous aider. Refaites votre test dans 3 mois.
6	Vous avez un risque nutritionnel élevé. Apportez ce questionnaire à votre médecin, votre diététicienne ou le service social lors de votre prochaine visite. Discuter avec eux des problèmes que vous avez. Demandez une aide pour améliorer votre état nutritionnel.

et une bonne acceptabilité par les patients. Il comporte une évaluation anthropométrique sur la base de paramètres simples (IMC, circonférence brachiale, circonférence du mollet et perte de poids récente), une évaluation rapide des apports alimentaires, des questions globales à la recherche d'un facteur de risque de malnutrition tel que le mode de vie, le degré de dépendance, l'existence de pathologie ou la prise médicamenteuse, ainsi qu'une autoévaluation subjective de l'état de santé (tableau 6.VIII). Ce test d'évaluation nutritionnelle a été validé par plusieurs études réalisées chez les sujets âgés présentant une grande hétérogénéité (Guigoz et coll., 1996).

Échelle d'évaluation du risque nutritionnel (Risk assessment scale)

Les items recueillis par cette échelle concernent les troubles gastro-intestinaux, l'existence d'une pathologie chronique douloureuse, la mobilité, les changements de poids corporel, l'appétit, les troubles de la prise alimentaire, les désordres cognitifs ou émotionnels, les thérapeutiques, la consommation de tabac et d'alcool et la situation sociale. Les douze questions posées

Tableau 6.VIII : Grille d'évaluation de l'état nutritionnel selon le test du *Mini nutritional assessment* (d'après Guigoz et coll., 1996).

Nom :	Prénom :	Sexe :	Date :
Âge :	Poids (kg) :	Taille (cm) :	Hauteur du genou (cm) :

<p>I. Évaluation anthropométrique</p> <p>1. Index de masse corporelle, IMC = poids/taille (kg/m²) 0 = IMC < 19 1 = 1 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23 <input type="checkbox"/></p> <p>2. Circonférences branchiales, CB (cm) 0,0 = CB < 21 9,5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1,0 = CB > 22 <input type="checkbox"/></p> <p>3. Circonférence du mollet, Cm (cm) 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31 <input type="checkbox"/></p> <p>4. Perte récente de poids (< 3 mois) 0 = perte > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids <input type="checkbox"/></p> <p>II. Évaluation globale</p> <p>5. Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ? 0 = non 1 = oui <input type="checkbox"/></p> <p>6. Prend-il plus de 3 médicaments ? 0 = oui 1 = non <input type="checkbox"/></p> <p>7. Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois ? 0 = oui 1 = non <input type="checkbox"/></p> <p>8. Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile <input type="checkbox"/></p> <p>9. Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique <input type="checkbox"/></p> <p>10. Escarres ou plaies cutanées ? 0 = oui 1 = non <input type="checkbox"/></p> <p>III. Évaluation diététique</p> <p>11. Combien de véritables repas le patient prend-il par jour (petit déjeuner, déjeuner, dîner > 2 plats) ? 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas <input type="checkbox"/></p>	<p>12. Consomme-t-il... Une fois par jour au moins des produits laitiers ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui <input type="checkbox"/></p> <p>13. Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes ? 0 = oui 1 = non <input type="checkbox"/></p> <p>14. Présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il moins mangé ces trois derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutination ? 0 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie <input type="checkbox"/></p> <p>15. Combien de verres de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait, vin, bière...) 0,0 = au moins 3 0,5 = de 3 à 5 1,0 = plus de 5 verres <input type="checkbox"/></p> <p>16. Manière de se nourrir 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté <input type="checkbox"/></p> <p>IV. Autoévaluation subjective</p> <p>17. Le patient se considère-t-il bien nourri ? (problèmes nutritionnels) 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problèmes de nutrition <input type="checkbox"/></p> <p>18. Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ? 0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure <input type="checkbox"/></p> <p>Total (maximum 30 points)</p> <p>≥ 24 points Etat nutritionnel satisfaisant 17 à 23,5 points Risque de malnutrition < 17 points Mauvais état nutritionnel</p>
--	--

sont cotées de façon binaire et le score maximum de 12 indique un risque élevé de dénutrition. Cette grille d'évaluation a été développée et validée chez 126 patients âgés de 82 ans en moyenne, admis dans un hôpital gériatrique (Nikolaus et coll., 1995). Cette étude montre que la valeur seuil au-delà de laquelle une personne âgée doit être considérée comme dénutrie est de 4.

Index « Nutrix »

Cet index a été développé par une équipe italienne (Frisoni et coll., 1994) dans le but d'évaluer le risque de mortalité chez les patients âgés hospitalisés à domicile. À partir d'une analyse multivariée, l'index obtenu est le suivant :

$$\text{Nutrix} = 3,17 \times [190 - \text{cholestérol (mg/dl)}] - 77,7 \times [\text{lymphocytes (1000/ml)}] - 7,04 \times [\text{circonférence brachiale (cm)}] - 15,44 \times [\text{hémoglobine (g/dl)}] + 6,17 \times [\text{âge (ans)}] - 67,78 \times [\text{sexe (F = 0, H = 1)}] - 97$$

Dans cette étude prospective, aucun patient dont le score était inférieur à -200 n'est décédé dans les 18 mois de suivi alors qu'un score d'environ 160 était associé à un taux de 0,06 décès par personne et par mois d'observation. La sensibilité de ce test est de l'ordre de 80 %, sa spécificité de 78,4 %. La valeur prédictive positive a été évaluée à 60 % et la valeur prédictive négative à 91 % dans cette étude.

Index de risque mortel (mortality risk index)

Proposé par Rudman et coll. (1989), cet index a été développé pour prédire la mortalité à un an chez les personnes âgées institutionnalisées (Rudman et coll., 1989) ou hospitalisées à domicile (Rudman et Feller, 1989). Il repose sur deux paramètres biologiques, le cholestérol sanguin et l'hématocrite. Il se calcule selon l'équation suivante :

$$\text{MRI} = 0,1 \times \text{cholestérol (mg/dl)} + \text{hématocrite (\%)}$$

Chez les personnes âgées sans pathologie psychiatrique, le taux de mortalité à un an croît progressivement de 11 % à 86 % lorsque cet index varie de plus de 65 à moins de 50. La spécificité est de 85 % et la sensibilité de l'ordre de 90 % (Rudman et coll., 1989).

Évaluation de la dénutrition chez le malade hospitalisé

Sept tests décrits ci-dessous peuvent être utilisés.

Évaluation globale subjective

Cet index a été proposé par Detsky et coll. en 1987. Il repose sur des informations cliniques appréciées objectivement ou de façon subjective. Les éléments pris en compte sont l'anamnèse (sur 6 mois) et l'évolution récente (15 jours) du poids, le niveau des apports alimentaires (normaux ou réduits, depuis combien de temps et sous quelle forme), l'existence de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, anorexie), le degré de mobilité (de normal

Tableau 6.IX : Détermination clinique subjective du statut nutritionnel (d'après Detsky et coll., 1987).

Historique

Modification du poids

• Perte totale : dans les 6 derniers mois (kg)

En pourcentage du poids avant la maladie (%)

• Modification du poids pendant les 2 dernières semaines
 gain de poids pas de changement perte de poids

Modification des apports diététiques

non oui

• Si oui durée : semaines

type diète solide sous-optimale diète liquide exclusive

liquides hypocaloriques aucun apport oral

Symptômes gastro-intestinaux

non oui

(d'une durée supérieure à 2 mois) :

nausée vomissement diarrhée anorexie

Capacité fonctionnelle : dysfonction

non oui

• Si oui : durée semaines

type capacité sous-optimale de travail suivi à l'hôpital de jour hospitalisé

Maladie

Diagnostic primaire :

• Stress métabolique Aucun Léger Modéré Sévère

• Stress physique Perte de graisse sous-cutanée Non Oui

Perte musculaire Non Oui

Œdème des chevilles Non Oui

Œdème du sacrum Non Oui

Ascite Non Oui

132 **État nutritionnel** Normal Modérément dénutri Sévèrement dénutri

à l'alitement), l'appréciation clinique d'un stress métabolique (de aucun à sévère), l'appréciation subjective de l'état des réserves adipeuses et des masses musculaires, enfin, la présence d'œdèmes des chevilles et/ou du sacrum, voire d'une ascite (tableau 6.IX).

Au terme de cette évaluation, le clinicien classe le patient en trois catégories (A : bien nourri ; B : modérément dénutri ; C : sévèrement dénutri).

Cette évaluation subjective a fait l'objet d'une analyse comparative avec des mesures objectives de la composition corporelle (anthropométrie, mesure de l'azote total corporel par activation neutronique et de la masse cellulaire active par le ^{40}K) et des paramètres biologiques (index créatininurie/taille, albuminémie, transferrinémie, comptage lymphocytaire et sensibilité cutanée retardée) (Baker et coll., 1982). Le classement des patients en trois groupes ne diffère pas selon que l'on considère l'évaluation subjective ou objective. La reproductibilité inter-observateur était de l'ordre de 81 %. Le score nutritionnel était significativement associé à la morbidité clinique évaluée sur l'incidence des infections, l'utilisation des antibiotiques et la durée d'hospitalisation. Ce score nutritionnel est également prédictif de la survenue de complications postopératoires (Detsky et coll., 1994). C'est également le cas dans un travail portant sur 395 patients chirurgicaux et dénutris (*the Veterans affairs total parenteral nutrition cooperative study group*, 1991). Ce travail indique également que l'évaluation globale subjective pourrait permettre d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une assistance nutritionnelle préopératoire.

Indice nutritionnel pronostique (Prognostic nutritional index- INP)

Cet indice est dérivé d'une analyse discriminante conduite chez 161 patients, chez lesquels l'état nutritionnel a été évalué de façon prospective avant un acte chirurgical réalisé à froid (Mullen et coll., 1979). Conçu comme un indice d'évaluation du risque de morbidité et de mortalité, il est calculé à partir du dosage de l'albumine plasmatique et de la transferrine, de la mesure de l'épaisseur du pli cutané tricipital (PCT) et de l'étude de la sensibilité cutanée retardée à l'un des trois antigènes suivants : antigène ourlien, streptokinase-streptodornase ou *Candida*. La sensibilité cutanée est cotée 0 en l'absence de réaction, 1 si l'induration est < 5 mm et 2 si l'induration est = 5 mm. Cet indice se calcule de la façon suivante :

$$\text{INP (\% du risque)} = 158 - 16,6 \times \text{albumine (g/dl)} - 0,78 \times \text{PCT (mm)} - 0,20 \times \text{transferrine (mg/dl)} - 5,8 \times \text{sensibilité cutanée retardée}$$

Cet indice permet de classer les patients en trois groupes. Lorsque l'INP est inférieur à 40, l'état nutritionnel est normal. L'état nutritionnel est moyennement détérioré pour un indice compris entre 40 et 49. L'état nutritionnel est mauvais lorsqu'il est supérieur à 50. L'INP a été validé de façon prospective chez 100 patients hospitalisés dans un service de chirurgie gastro-intestinale (Buzby et coll., 1980). Trente trois pour cent des patients dont l'INP était supérieur à 50 sont décédés en cours d'hospitalisation, contre 3 % lorsque

l'INP était inférieur à 40. D'une façon générale, toutes les complications étaient significativement augmentées dans le groupe à haut risque. En utilisant une valeur seuil supérieure ou égale à 50, la sensibilité de l'INP a été évaluée à 86 % et sa spécificité à 69 % dans l'évaluation du risque mortel au cours de l'hospitalisation. Lorsque la valeur seuil est supérieure à 40, la sensibilité et la spécificité de cet indice sont respectivement de 93 % et 44 % (Dempsey et Mullen, 1987).

Indice de risque nutritionnel (IRN)

Cet indice fait appel aux dosages de l'albumine plasmatique et au rapport poids actuel/poids théorique (P/PTh). Cet indice est égal à :

$$\text{IRN} = 1,519 \times \text{albuminémie (g/dl)} + 0,417 \times \text{P/PTh}$$

L'équipe de Buzby et coll. (1980) propose de classer les patients selon cet indice de risque nutritionnel en trois classes. Les patients sont considérés comme peu dénutris et à faible risque lorsque l'IRN est supérieur à 97,5 %. Ils sont modérément dénutris lorsque l'IRN est compris entre 97,5 % et 83,5 %. Enfin ils sont très dénutris et à très haut risque lorsque cet indice est inférieur à 83,5 %. Cet indice apparaît pertinent pour reconnaître les patients pouvant relever d'une dénutrition périopératoire (*The Veterans affairs total parenteral nutrition cooperative study group*, 1991).

Index pronostique nutritionnel et inflammatoire (PINI)

Cet index a été proposé en 1985 par Ingenbleek et Carpentier. Il associe la mesure de deux protéines de l'inflammation (la C-réactive protéine et l'orosomucoïde ou α 1-glycoprotéine acide) et de deux protéines de la nutrition (albuminémie et transthyréline), selon le rapport suivant :

$$\text{PINI} = [\text{orosomucoïde (mg/l)} \times \text{C-réactive protéine (mg/l)}] / [\text{albumine (g/l)} \times \text{transthyréline (mg/l)}].$$

Cet indice permet de classer les patients en cinq groupes : PINI < 1 : patient non infecté, non dénutri ; PINI = 1 à 10 : patient à faible risque ; PINI = 11 à 20 : risque modéré ; PINI = 21 à 30 : haut risque de complication ; PINI > 30 : risque vital. Il semble également utile en pédiatrie (Pressac et coll., 1990) et facilement réalisable dans la mesure où les dosages effectués par microméthode ne requièrent que 46 ml de sérum.

Indice pronostique d'hospitalisation (hospital prognostic index)

Cet indice est dérivé d'un travail conduit chez 282 patients hospitalisés en milieu médical et chirurgical ayant justifié un avis nutritionnel pour des raisons métaboliques ou thérapeutiques (Harvey et coll., 1981). Cet indice qui prend en compte les concentrations plasmatiques d'albumine, le délai de réponse aux tests de sensibilité cutanée, la présence ou l'absence d'une infection et d'un cancer a une valeur prédictive de mortalité en cours d'hospitalisation de 72 %, une sensibilité de 74 % et une spécificité de 66 %.

Indice de Maastricht

Décrit en 1985 (De Jong et coll., 1985), cet indice prend en considération l'albuminémie, la transthyrétinémie, le nombre de lymphocytes circulants et le poids idéal, selon les tables établies par la *Metropolitan life insurance company*. Il se calcule de la façon suivante :

Index de Maastricht = $20,68 - [0,24 \times \text{albuminémie (g/l)}] - [19,21 \times \text{transthyrétinémie (g/l)}] - [1,86 \times \text{lymphocytes (106/l)}] - [0,04 \times \text{poids idéal}]$

Cet indice permet de classer les patients en deux catégories : dénutris lorsque l'index est supérieur à zéro, et non dénutris lorsqu'il est inférieur ou égal à zéro. Selon ses concepteurs, l'indice de Maastricht permet de classer correctement 93 % des patients avec une sensibilité de 93 % et une spécificité de 94 %. Dans une analyse multivariée portant sur 155 patients hospitalisés en médecine interne et prenant en compte la nature et la sévérité de la maladie, le risque relatif de complications s'élevait à 2,4 lorsque l'indice de Maastricht était supérieur à zéro à l'entrée du patient (Naber et coll., 1997).

Perte de poids et fonction musculaire

Cet indice développé par Windsor et Hill (1988b) repose sur la perte pondérale et la diminution de la force musculaire. Sa valeur prédictive de la survenue de complications postopératoires a été établie chez 102 patients hospitalisés pour chirurgie majeure. La force musculaire a été évaluée par dynamométrie manuelle et par mesure de la pression développée par les muscles respiratoires au cours d'explorations fonctionnelles. Les patients qui présentaient à la fois une perte pondérale supérieure à 10 % de leur poids habituel et une diminution de la force musculaire avaient plus de complications postopératoires (en particulier septiques) et avaient une durée d'hospitalisation plus longue. Aucune différence de mortalité n'était observée entre les groupes. Les patients très dénutris et relevant d'une renutrition préopératoire étaient exclus de cette évaluation. D'autres études manquent pour affirmer l'intérêt de ces deux mesures dans l'évaluation de la dénutrition et de ses risques morbides et mortels.

Indice de McClave

Cet indice (McClave et coll., 1992) permet de classer les patients dans trois groupes de dénutrition protéino-énergétique : une forme hypoalbuminémique correspondant à la phase aiguë de l'agression et aux états de stress ; une forme marasmique par carence d'apport protéino-énergétique et une forme mixte. Le diagnostic de dénutrition hypoalbuminémique repose sur l'association d'au moins trois critères parmi les quatre suivants : albuminémie < 30 g/l, transferrinémie < 2,2 g/l, transthyréte < 170 mg/l et nombre de lymphocytes totaux < 1 250 par mm³. Une albuminémie < 20 g/l et une transferrinémie < 1 g/l sont considérées comme des critères majeurs qui à eux seuls suffisent pour classer le patient dans la forme hypoalbuminémique de dénutrition. La forme marasmique est définie par un poids < 80 % du poids idéal sans

perturbation biologique. La forme mixte associe perte de poids et anomalie biologique. Sur 180 patients inclus dans cette étude, 45 % présentaient une forme hypoalbuminémique de dénutrition et 25 % une forme marasmique. La forme hypoalbuminémique était plus fréquente dans le sexe féminin que dans le sexe masculin. La forme hypoalbuminémique augmentait la durée d'hospitalisation de 29 % et le coût de la renutrition de 42 %. Le risque relatif de décès était multiplié par 4 dans la forme hypoalbuminémique et le risque de complications septiques par 2,5. La forme marasmique n'a aucune conséquence sur la mortalité, la survenue des complications septiques et la durée d'hospitalisation. Toutefois, elle exerce un effet additif sur l'allongement de l'hospitalisation et le coût de l'assistance nutritionnelle lorsqu'elle est associée à la forme hypoalbuminémique.

En conclusion, les marqueurs de la dénutrition choisis selon le contexte clinique permettent de la reconnaître et d'apprécier sa gravité. Ils permettent également d'en suivre l'évolution. En dehors des situations caricaturales dont nos sociétés occidentales ne sont pas totalement dépourvues et compte tenu de l'extrême diversité et complexité des facteurs étiologiques en cause, aucun marqueur pris isolément ne dispose d'une sensibilité et d'une spécificité suffisantes pour répondre à l'ensemble des questions que soulève la dénutrition en clinique ambulatoire et hospitalière. De plus, l'intérêt clinique d'un marqueur de la dénutrition passe par sa comparaison avec des valeurs de référence et par la définition de seuils pathologiques. De telles valeurs et de tels seuils restent à établir sur la base de données scientifiques (Anonymous, 1996) pour de nombreux marqueurs aujourd'hui disponibles. L'association de marqueurs cliniques (troubles digestifs, anorexie, isolement...), anthropométriques (poids, index de corpulence, circonférence brachiale...), biologiques (créatininurie des 24 heures, albumine plasmatique...) et/ou immunologiques (comptage lymphocytaire, sensibilité cutanée retardée...) est proposée dans un grand nombre de situations. Le choix des associations dépend de l'objectif (dépistage, évaluation du risque de morbidité/mortalité, décision d'une thérapeutique nutritionnelle adaptée), du contexte clinique et technique dans lequel se déroule l'évaluation de l'état nutritionnel (domicile, cabinet médical, hôpital...), du degré d'urgence thérapeutique et de l'expérience de l'évaluateur, qu'il soit praticien ou diététicien. Des grilles d'évaluation multifactorielle ont été élaborées et parfois validées. L'association de marqueurs est également nécessaire à l'étude de nouveaux marqueurs et/ou techniques de mesure de la composition corporelle. C'est dans ce registre que l'impédancemétrie pourrait occuper demain une place de choix dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des dénutritions. Le dépistage de la dénutrition, l'appréciation de sa gravité et l'évaluation de l'efficacité de son traitement justifient la répétition des mesures. Le rythme est déterminé par la sensibilité des marqueurs choisis et la situation clinique.

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYMOUS. Summary of WIC nutrition risk criteria : a scientific assessment. Committee on Scientific Evaluation of WIC Nutrition Risk Criteria Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. *J Am Diet Assoc* 1996, **96** : 925-930
- AUSSEL C, CYNOBER L. Marqueurs biochimiques d'une dénutrition et de l'efficacité de la renutrition. In : Exploration de l'état nutritionnel. CYNOBER L, AUSSEL C Eds. Editions Médicales Internationales, Cachan, 1998, 75-98
- BAILEY KV, FERRO-LUZZI A. Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status. *Bull World Health Organ* 1995, **73** : 673-680
- BAKER JP, DETSKY AS, WESSON DE, WOLMAN SL, STEWART S et coll. Nutritional assessment : a comparison of clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med* 1982, **306** : 969-972
- BARROCAS A, BISTRAN BR, BLACKBURN GL, CHERNOFF R, LIPSCHITZ DA et coll. Appropriate and effective use of the NSI checklist and screens. An update on caring for the elderly by preventing malnutrition. *J Am Diet Assoc* 1995a, **95** : 647-648
- BARROCAS A, BELCHER D, CHAMPAGNE C, JASTRAM C. Nutrition assessment practical approaches. *Clin Geriatr Med* 1995b, **11** : 675-713
- BERNSTEIN LH. Relationship of nutritional markers to length of hospital stay. *Nutrition* 1995, **11** : 205-209
- BERNSTEIN L, PLEBAN W. Prealbumin in nutrition evaluation. *Nutrition* 1996, **12** : 255-259
- BESHYAH SA, FREEMANTLE C, THOMAS E, PAGE B, MURPHY M, JOHNSTON DG. Comparison of measurements of body composition by total body potassium, bioimpedance analysis, and dual-energy X-ray absorptiometry in hypopituitary adults before and during growth hormone treatment. *Am J Clin Nutr* 1995, **61** : 1186-1194
- BLACKBURN GL, BISTRAN BR, MAINI BS, SCHLAMN HT, SMITH MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J Parenter Enteral Nutr* 1977, **1** : 11-22
- BOOSALIS MG, OTT L, LEVINE AS, SLAG MF, MORLEY JE et coll. Relationship of visceral proteins to nutritional status in chronic and acute stress. *Crit Care Med* 1989, **17** : 741-747
- BOULIER A, AUBERT R, APFELBAUM M. Bioelectrical impedance : from Thomasset method to multifrequencies. *Age Nutrition* 1994, **5** : 83-89
- BOULIER A, FRICKER J, THOMASSET AL, APFELBAUM M. Fat-free mass estimation by the two-electrode impedance method. *Am J Clin Nutr* 1990, **52** : 581-585
- BROOK CG. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child* 1971, **46** : 182-184
- BRUCE A, ANDERSON M, ARVIDSSON B, ISAKSSON B. Body composition. Prediction of normal body potassium, body water and body fat in adults on the basis of body height, body weight and age. *Scand J Clin Lab Invest* 1980, **40** : 461-473

BUURKINSHAW L, MORGAN DB, SILVERTON NP, THOMAS RD. Total body nitrogen and its relation to body potassium and fat-free mass in healthy subjects. *Clin Sci* 1981, **61** : 457-462

BUYUKGEBIZ B, EROGLU Y, BUYUKGEBIZ A. Anthropometric and nutritional evaluation of short statured children from low socio-economic class. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996, **9** : 189-192

BUZBY GP, MULLEN JL, MATTHEWS DC, HOBBS CL, ROSATO EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980, **139** : 160-167

BUZBY GP, KNOX LS, CROSBY LO, EISENBERG JM, HAAKENSEN CM et coll. Study protocol : a randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients. *Am J Clin Nutr* 1988, **47** : 366-381

CARPENTIER YA, BARTHEL J, BRUYNS J. Plasma protein concentration in nutritional assessment. *Proc Nutr Soc* 1982, **41** : 405-417

CHERTOW GM, LOWRIE EG, WILMORE DW, GONZALEZ J, LEW NL et coll. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995, **6** : 75-81

CHESKIN LJ, FONTAINE KR, LASNER LA, STRIDIRON C, KATZ PO. Improved detection of malnutrition by medical housestaff following focused-teaching intervention. *J Gen Intern Med* 1996, **11** : 548-550

CHRISTIE PM, HILL GL. Effect of intravenous nutrition on nutrition and function in acute attacks of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990, **99** : 730-736

CHUMLEA WC, ROCHE AF, STEINBAUGH ML. Estimating stature from knee height for persone 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1985, **33** : 116-120

CLARK MA, HENTZEN BHT, PLANK LD, HILL GL. Sequential changes in insulin-like growth factor 1, plasma proteins, and total body protein in severe sepsis and multiple injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1996, **20** : 363-370

CLEMMONS DR, SEEK MM, UNDERWOOD LE. Supplemental essential amino acids augment the somatomedin-C/insulin-like growth factor 1 response to refeeding after fasting. *Metabolism* 1985a, **34** : 391-395

CLEMMONS DR, UNDERWOOD LE, DICKERSON RN, BROWN RO, HAK LJ et coll. Use of plasma somatomedin-C/insulin-like growth factor 1 measurements to monitor the response to nutritional repletion in malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 1985b, **41** : 191-198

COLLINS S. Using middle upper arm circumference to assess severe adult malnutrition during famine. *JAMA* 1996, **276** : 391-395

COMERCI GD. Setting standards of care for diagnosis and treatment of adolescents with eating disorders. *J Adolesc Health* 1995, **16** : 416-417

CONCEICAO J, VELLAS B, GHISOLFI-MARQUE A, SUC I, LAUQUE S et coll. Étude des marqueurs anthropométriques au sein d'une population de 224 sujets âgés vivant en maison de retraite. *L'Année Gériatologique* 1994, **8** : 157-164

CONSTANS T, GUILMOT JL, CHOUTET P, LOUBRIEU G, GARRIGUE MA, COUET C, LAMISSE F. Évaluation anthropométrique et biologique de 44 patients présentant une malnutrition protéino-énergétique. *Rev Med Interne* 1985, **6** : 19-26

CONSTANS T, BACQ Y, COUET C, LASFARGUES G, LAMISSE F L'évaluation de la malnutrition protéino-énergétique. *Sem Hôp Paris* 1987, **63** : 515-524

CONSTANS T, BACQ Y, BERTRAND P, BEAUGERIE A, BABAULT C et coll. The anthropometric norms are not suitable to assess the nutritional status of a French population. *Clin Nutr* 1990, **9** : 168-171

CONSTANS T, BRUYERE A, RAPIN CH, MENSI N. Serum proteins as mortality index in elderly patients. *Am J Clin Pathol* 1991, **96** : 554-555

COUET C. Utilisation des marqueurs biologiques dans la validation des enquêtes alimentaires : l'apport énergétique. *Dossier Scientifique de l'IFN* 1996, **8** : 63-65

COUET C, DELARUE J, RITZ P, ANTOINE JM, LAMISSE F Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obesity* 1997, **21** : 637-643

CUNNINGHAM JJ. Body composition and nutrition support in pediatrics : what to defend and how soon to begin. *Nutr Clin Pract* 1995, **10** : 177-182

DALEY BJ, MALIAKKAL RJ, DREESEN EB, DRISCOLL DE, BISTRIAN BR. Rapid clinical assessment of kidney function based on arm muscle circumference and serum creatinine. *Nutrition* 1994, **10** : 128-131

DE JONG PC, WESDROP RI, VOLOVICS A, ROUFFART M, GREEP JM, SOETERS PB. The value of objective measurements to select patients who are malnourished. *Clin Nutr* 1985, **4** : 61-66

DELARUE J, COUET C, CONSTANS T, LAMISSE F Modifications des métabolismes énergétique, glucidique, protéique et lipidique au cours de l'agression aiguë. *Gastroenterol Clin Biol* 1990, **14** : 41-50

DELARUE J, CONSTANS T, MALVY D, PRADIGNAC A, COUET C, LAMISSE F Anthropometric values in an elderly French population. *Br J Nutr* 1994, **71** : 295-302

DEMPSEY DT, MULLEN JL. Prognostic value of nutritional indices. *J Parenter Enteral Nutr* 1987, **11** : 109S-114S

DETSKY AS, MCLAUGHLIN JR, BAKER JP, JOHNSTON N, WHITTAKER S et coll. What is subjective global assessment of nutritional status ? *J Parenter Enteral Nutr* 1987, **11** : 8-13

DETSKY AS, SMALLLEY PS, CHANG J. Is this patient malnourished ? *JAMA* 1994, **271** : 54-58

DEURENBERG P, PIETERS JJ, HAUTVAST JG. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *Br J Nutr* 1990a, **63** : 293-303

DEURENBERG P, VAN DER KOOY K, HAUTVAST JG. The assessment of the body composition in the elderly by densitometry, anthropometry and bioelectrical impedance. *Basic Life Sci* 1990b, **55** : 391-393

DURNIN JV, WOMERSLEY J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness : measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974, **32** : 77-97

DURNIN JV. Low body mass index, physical work capacity and physical activity levels. *Eur J Clin Nutr* 1994, **48** : S39-S43

DWYER JT, GALLO JJ, REICHEL W. Assessing nutritional status in elderly patients. *Am Fam Physician* 1993, **47** : 613-620

EDWARDS DA, HAMMOND WH, HEALY MJR, TANNER JM, WITHEHOUSE RH. Design and accuracy of calipers for measuring subcutaneous tissue thickness. *Br J Nutr* 1955, **9** : 133-143

ELIA M. Energy expenditure in the whole body. In : Energy metabolism : tissue determinants and cellular corollaries. KINNEY JM, TUCKER HN, Eds. Raven Press, New York, 1992, 19-59

FANELLI FR. Biochemical indices may not accurately reflect changes in nutritional status after allogeneic bone marrow transplantation. *Nutrition* 1995, **11** : 433-436

FERGUSON RP, O'CONNOR P, CRABTREE B, BATCHELOR A, MITCHELL J, COPPOLA D. Serum albumin and prealbumin as predictors of clinical outcomes of hospitalized elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1993, **41** : 545-549

FERRO-LUZZI A, JAMES WP. Adult malnutrition : simple assessment techniques for use in emergencies. *Br J Nutr* 1996, **75** : 3-10

FIRST INTERNATIONAL CONFERENCE ON DIETARY ASSESSMENT METHODS. Assessing Diets to improve World Health. *Am J Clin Nutr* 1992, **59** : 143S-280S

FLETCHER JP, LITTLE JM, GUEST PK. A comparison of serum transferrin and serum prealbumin as nutritional parameters. *J Parenter Enteral Nutr* 1987, **11** : 144-147

FORBES GB, BRUINING GJ. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 1976, **29** : 1359-1366

FOSTER KR, LUKASKI HC. Whole-body impedance : what does it measure ? *Am J Clin Nutr* 1996, **64** : S388-S396

FRANCOIS PJ, JAMES WP. An assessment of nutritional factors affecting the BMI of a population. *Eur J Clin Nutr* 1994, **48** : S110-S114

FRISANCHO AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984, **40** : 808-819

FRISONI GB, FRANZONI S, ROZZINI R, FERRUCCI L, BOFFELLI S, TRABUCCHI M. A nutritional index predicting mortality in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1994, **42** : 1167-1172

GOLDSMITH B. Nutritional assessment in pediatric patients : how can the laboratory help ? *Pediatr Pathol Lab Med* 1996, **16** : 1-7

GUIGOZ Y, VELLAS B, GARRY PJ. Assessing the nutritional status of the elderly : The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996, **54** : S59-S65

HAM RJ. The signs and symptoms of poor nutritional status. *Prim Care* 1994, **21** : 33-54

HARVEY KB, MOLDAWER LL, BISTRAN BR, BLACKBURN GL. Biological measures for the formulation of a hospital prognostic index. *Am J Clin Nutr* 1981, **34** : 2013-2022

HAWKER FH, STEWART PM, BAXTER RC, BORKMANN M, TAN K et coll. Relationship of somatomedin-C/insulin-like growth factor I levels to conventional nutritional indices in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987, **15** : 732-736

HERNDON AS. Using the Nutrition Screening Initiative to survey the nutritional status of clients participating in a home delivered meals program. *J Nut Elderly* 1995, **14** : 15-29

HEYMSFIELD SB, MCMANUS C, SMITH J, STEVENS V, NIXON DW. Anthropometric measurement of muscle mass : revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982a, **36** : 680-690

HEYMSFIELD SB, MCMANUS C, STEVENS V, SMITH J. Muscle mass : reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome. *Am J Clin Nutr* 1982b, **35** : 1192-1199

HEYMSFIELD SB, TEVENS V, NOEL R, MCMANUS C, SMITH J, S NIXON DW. Biochemical composition of muscle in normal and semistarved subjects : relevance to anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1982c, **36** : 131-142

HEYMSFIELD SB, ARTEAGA C, MCMANUS C, SMITH J, MOFFITT S. Measurement of muscle mass in humans : validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983, **37** : 478-494

HEYMSFIELD SB, WILLIAMS PJ. Nutritional Assessment by Clinical and Biochemical Methods. In : Modern Nutrition in Health and Disease. 7th Edition. SHILS ME, YOUNG VR Eds, Lea and Febiger, Philadelphia, 1988, 817-860

HILL GL, BRADLEY JA, COLLINS JP, MCCARTHY I, OXBY CB, BURKINSHAW L. Fat-free body mass from skinfold thickness : a close relationship with total body nitrogen. *Br J Nutr* 1978, **39** : 403-405

HILL GL. The clinical assessment of adult patients with protein energy malnutrition *Nutr Clin Pract* 1995, **10** : 129-130

INGENBLEEK Y, DE VISSCHER M, DE NAYER P. Measurement of prealbumin as index of protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1972, **2** : 106-109

INGENBLEEK Y, VAN DEN SCHRIECK HG, DE NAYER P, DE VISSCHER M. The role of retinol-binding protein in protein-calorie malnutrition. *Metabolism* 1975, **24** : 633-641

INGENBLEEK Y, CARPENTIER YA. A pronostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vit Nutr Res* 1985, **55** : 91-101

JAMES WP, FRANCOIS PJ. The choice of cut-off point for distinguishing normal body weights from underweight or 'chronic energy deficiency' in adults. *Eur J Clin Nutr* 1994, **48** : S179-S184

JEEJEEBHOY KN, BAKER JP, WOLMAN SL, WESSON DE, LANGER B et coll. Critical evaluation of the role of clinical assessment and body composition studies in patients with malnutrition and after total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1982, **35** : 1117-1127

JEEJEEBHOY KN. Muscle function and energetics. In : Metabolic support of the critically ill patients. WILMORE DW, CARPENTIER YA Eds. Berlin, Springer-Verlag. 1993, **17** : 46-62

JELLIFFE EF, JELLIFFE DB. The arm circumference as a public health index of protein-calorie of early childhood. Current conclusions. *J Trop Pediatr* 1969, **15** : 179-188

KELLER HH. Use of serum albumin for diagnosing nutritional status in the elderly – is it worth it ? *Clin Biochem* 1993, **26** : 435-437

KING RFGJ, MCMAHON MJ, BURKINSHAW L, LAUGHLAND A, ALMOND DJ, YEUNG CK, SMITH RC. A comparison of changes in body nitrogen measured by in vivo neutron activation analysis and urinary nitrogen balance. *Clin Nutr* 1988, **7** : 231-236

KLIPSTEIN-GROBUSCH K, REILLY JJ, POTTER J, EDWARDS CA, ROBERTS MA. Energy intake and expenditure in elderly patients admitted to hospital with acute illness. *Br J Nutr* 1995, **73** : 323-334

KNIGHT GS, BEDDOE AH, STREAT SJ, HILL GL. Body composition of two human cadavers by neutron activation and chemical analysis. *Am J Physiol* 1986, **250** : E179-E185

KOTLER DP, BURASTERO S, WANG J, PIERSON RN JR. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis : effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* 1996, **64** : S489-S497

LABBE RF, VELDEE MS. Nutrition in the clinical laboratory. *Clin Lab Med* 1993, **13** : 313-327

LAMISSE F, CONSTANS T, RIVOL M, BRECHOT JF, GARRIGUE MA, LE MARCHAND P, COUET C, VALAT C. Régime hypocalorique et hyperprotidique chez l'obèse : variations de la masse maigre. *Rev Méd Interne* 1984, **5** : 191-199

LAMISSE F. Evaluation de l'état nutritionnel péri-opératoire. *Cah Nutr Diet* 1995, **30** : 278-282

LAMISSE F. Evaluation de la prise alimentaire. In : *Traité de Médecine*. 3^{ème} Édition. GODEAU P, HERSON S, PETTE JC Eds. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1996, 1414-1417

LANDIN-WILHELMSSEN K, WILHELMSSEN L, LAPPAS G, ROSEN T, LINDSTEDT G et coll. Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women : relation to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin Endocrinol* 1994, **41** : 351-357

LANSEY S, WASLIEN C, MULVIHILL M, FILLIT H. The role of anthropometry in the assessment of malnutrition in the hospitalized frail elderly. *Gerontology* 1993, **39** : 346-353

LAUQUE S, FAISANT C, BOURDILLE S, VELLAS B, ALBAREDE JL. Nutritional evaluation of the elderly patient. A much used test : the mini-nutritional assessment (MNA). *Soins Gériatrie* 1996, **25**-27

LAUVIN R, PICOT D, BOUCQ C, HELLEGOUARC'H R. Measurement of energy expenditure at rest in nutritional disorders. Study in 229 patients. *Rev Méd Interne* 1996, **17** : 535-540

LEITER LA, MARLISS EB. Survival during fasting may depend on fat as well as protein stores. *JAMA* 1982, **248** : 2306-2307

LENNMARKEN C, BERGMAN T, LARSSON J, LARSSON LE. Skeletal muscle function in man : force, relaxation rate, endurance and contraction time-dependence on sex and age. *Clin Physiol* 1985, **5** : 243-255

LIPSCHITZ DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994, 21 : 55-67

LIVINGSTONE MB, PRENTICE AM, STRAIN JJ, COWARD WA, BLACK AE et coll. Accuracy of weighed dietary records in studies of diet and health. *Br Med J* 1990, 300 : 708-712

LOPES J, RUSSELL D, WHITWELL J. Skeletal muscle function in malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1982, 36 : 602-610

LUKASKI HC. Method for the assesement of human body composition : traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987, 46 : 537-556

LUKASKI HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996, 64 : 397S-404S

LUPO L, PANNARALE O, ALTOMARE D, MEMEO V, RUBINO M. Reliability of clinical judgement in evaluation of the nutritional status of surgical patients. *Br J Surg* 1993, 80 : 1553-1556

MATTOX TW, BROWN RO, BOUCHER BA, BUONPANE EA, FABIAN TC, LUTHER RW. Use of fibronectin and somatomedin-C as markers of enteral nutrition support in traumatized patients using a modified amino acid formula. *J Parenter Enteral Nutr* 1988, 12 : 592-596

MCCLAVE SA, MITORAJ TE, THIELMEIER KA, GREENBURG RA. Differentiating subtypes (hypoalbuminemic vs marasmic) of protein-calorie malnutrition : incidence and clinical significance in a university hospital setting. *J Parenter Enteral Nutr* 1992, 16 : 337-342

MCWILLIAM DB. Relationship of somatomedin-C/insulin-like growth factor 1 levels to conventional nutritional indices in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987, 15 : 732-736

MEARS E. Outcomes of continuous process improvement of a nutritional care program incorporating serum prealbumin measurements. *Nutrition* 1996, 12 : 479-484

MELCHIOR JC. Comment évaluer l'état nutritionnel préopératoire ? *Ann Fr Anesth Réanim* 1995, 14 : 19-26

MINUTO F, BARRECA A, ADAMI F, FIORTINI P, DELMONTE P et coll. Insulin-like growth factor 1 in human malnutrition : relationship with some body composition and nutritional parameters. *J Parenter Enteral Nutr* 1989, 13 : 392-396

MORABIA A, DONATH A. Assesement of whole-body composition with dual-energy x-ray absorptiometry. *Radiology* 1992, 185 : 593-598

MORGAN DB, BURKINSHAW L. Estimation of non-fat body tissues from measurements of skinfold thickness, total body potassium and total body nitrogen. *Clin Sci* 1983, 65 : 407-414

MULLEN JL, BUZBY GP, WALDMAN MT, GERTNER MH, HOBBS CL, ROSATO EF. Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment. *Surg Forum* 1979, 30 : 80-82

MUNRO HN, YOUNG VR. The urinary excretion of NT-methylhistidine : a tool to study metabolic responses in relation to nutrient and hormonal status in health and disease in man. *Am J Clin Nutr* 1978, 31 : 1608-1616

- MUNRO HN, CRIM MC. The proteins and amino acids. *In* : Modern Nutrition in Health and Disease. SHILLS ME, YOUNG VR Eds. 7th edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1998, 1-37
- MUSCARITOLI M, CONVERSANO L, CANGIANO C, CAPRIA S, LAVIANO A, ARCESE W, FANELLI FR. Biochemical indices may not accurately reflect changes in nutritional status after allogeneic bone marrow transplantation. *Nutrition* 1995, **11** : 433-436
- NABER THJ, SCHERMER T, DE BREE A, NUSTELING K, EGGINK L et coll. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997, **66** : 1232-1239
- NAGEL MR. Nutrition screening : identifying patients at risk for malnutrition. *Nutr Clin Pract* 1993, **8** : 171-175
- NIGHTINGALE JM, WALSH N, BULLOCK ME, WICKS AC. Three simple methods of detecting malnutrition on medical wards. *J R Soc Med* 1996, **89** : 144-148
- NIKOLAUS T, BACH M, SIEZEN S, VOLKERT D, OSTER P, SCHLIERF G. Assessment of nutritional risk in the elderly. *Ann Nutr Metab* 1995, **39** : 340-345
- OGUNKEYE OO, IGHOGBOJA SI, ADENIYI KO. Does serum albumin/phospholipid index better reflect overall protein status in man ? *Int J Food Sci Nutr* 1996, **47** : 209-211
- OLINTO MTA, GOMES VICTORA C, BARROS FC, PETRUCCI GIGANTE D. Twenty-four-hour recall overestimates the dietary intake of malnourished children. *J Nut* 1995, **125** : 880-884
- PASCALÉ LR, GROSSMAN MI, SLOANE HN, FRANKEL T. Correlations between thickness of skinfolds and body density in 88 soldiers. *Human Biol* 1956, **28** : 165-176
- PENCHARZ PB, AZCUE M. Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1996, **64** : 485S-488S
- PICHARD C, KYLE UG, JANSSENS JP, BURDET L, ROCHAT T et coll. Body composition by x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance in chronic respiratory insufficiency patients. *Nutrition* 1997, **13** : 952-958
- POTTER J, KLIPSTEIN K, REILLY JJ, ROBERTS M. The nutritional status and clinical course of acute admissions to a geriatric unit. *Age Ageing* 1995, **24** : 131-136
- PRESSAC M, VIGNOLI L, AYMARD P, INGENBLEEK Y. Usefulness of a prognostic inflammatory and nutritional index in pediatric clinical practice. *Clin Chim Acta* 1990, **188** : 129-136
- PRUDHON C, BRIEND A, LAURIER D, GOLDEN MHN, MARY JY. Comparison of weight- and height-based indices for assessing the risk of death in severely malnourished children. *Am J Epidemiol* 1996, **144** : 116-123
- REINHARDT GE, MYSCOFSKI JW, WILKENS DB, DOBRIN PB, MANGAN JE JR, STANNARD RT. Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. *J Parenter Enteral Nutr* 1980, **4** : 357-359
- REUBEN DB, GREENDALE GA, HARRISON GG. Nutrition screening in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995, **43** : 415-425
- ROCHAT T, SLOSMAN DO, PICHARD C, BELLI DC. Body composition analysis by dual-energy x-ray absorptiometry in adults with cystic fibrosis. *Chest* 1994, **106** : 800-805

- RODRIGUES ME, MELO MC, REIS FJ, PENNA FJ. Concentration of electrolytes in the sweat of malnourished children. *Arch Dis Child* 1994, **71** : 141-143
- ROLLAND-CACHERA MF, COLE TJ, SEMPE M, TICHET J, ROSSIGNOL C, CHARRAUD A. Body mass index variations : centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991, **45** : 13-21
- ROZA A, SHIZGAL H. The Harris-Benedict equation reevaluated : resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr* 1984, **40** : 168-182
- ROZA AM, TUITT D, SHIZGAL HM. Transferrin-a poor measure of nutritional status. *J Parenter Enteral Nutr* 1984, **8** : 523-528
- RUDMAN D, MATTSON DE, FELLER AG, NAGRAJ HS. A mortality risk index for men in a Veterans Administration extended care facility. *J Parenter Enteral Nutr* 1989, **13** : 189-195
- RUDMAN D, FELLER AG. Protein-calorie undernutrition in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1989, **37** : 173-183
- SABA TM, BLUMENSTOCK FA, SHAH DM, LANDABURU RH, HRINDA ME, DENO DC et coll. Reversal of opsonic deficiency in surgical, trauma, and burn patients by infusion of purified human plasma fibronectin. Correlation with experimental observations. *Am J Med* 1986, **80** : 229-240
- SABA TM. Plasma fibronectin. *Br J Hosp Med* 1986, **36** : 364
- SANAKA T, SHINOBE M, ANDO M, HIZUKA N, KAWAGUCHI H, NIHEI H. IGF-I as an early indicator of malnutrition in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 1994, **67** : 73-81
- SANDBERG LB, OWENS AJ, VANREKEN DE, HOROWITZ B, FREDELL JE et coll. Improvement in plasma protein concentrations with fibronectin treatment in sever malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1990, **52** : 651-656
- SCHOFIELD WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985, **39** : 5-41
- SCRIMSHAW NS. Criteria for valid nitrogen balance measurement of protein requirements. *Eur J Clin Nutr* 1996, **50** : Suppl 1 : S196-S197
- SELTZER MH, BASTIDAS JA, COOPER DM, ENGLER P, SLOCUM B, FLETCHER HS. Instant nutritional assessment. *J Parenter Enteral Nutr* 1979, **3** : 157-159
- SELTZER MH, FLETCHER HS, SLOCUM BA, ENGLER PE. Instant nutritional assessment in the intensive care unit. *J Parenter Enteral Nutr* 1981, **5** : 70-72
- SHENKIN A, CEDERBLAD G, ELIA M, ISAKSSON B. International federation of clinical chemistry. Laboratory assessment of protein-energy status. *Clin Chim Acta* 1996, **253** : S5-59
- SHETTY PS, WATRASIEWICZ KE, JUNG RT, JAMES WP. Rapid-turnover transport proteins : an index of subclinical protein-energy malnutrition. *Lancet* 1979, **2** : 230-232
- SHETTY PS, JAMES WP. Body mass index. A measure of chronic energy deficiency in adults. *FAO Food Nutr Pap* 1994, **56** : 1-57
- SHETTY PS, SOARES MJ, JAMES WP. Body mass index : its relationship to basal metabolic rates and energy requirements. *Eur J Clin Nutr* 1994, **48** : S28-S37

SIMONS JP, SCHOLS A, WESTERTERP KR, TEN VELD GPM, WOUTERS E. The use of bioelectrical impedance analysis to predict total body water in patients with cancer cachexia. *Am J Clin Nutr* 1995, **61** : 741-745

SJOLIN J, STERNSTROM H, HENNEBERG S, ANDERSON EG, FRIMAN G, LARSON J. Exchange of 3-methylhistidine in the splanchnic region in human infection. *Am J Clin Nutr* 1989, **50** : 1407-1414

SLOSMAN DO, CASEZ JP, PICHARD C, ROCHAT T, FERY F et coll. Assessment of whole-body composition with dual-energy x-ray absorptiometry. *Radiology* 1992, **185** : 593-598

SPIEKERMAN AM. Proteins used in nutritional assessment. *Clin Lab Med* 1993, **13** : 353-369

SPURR GB, BARAC-NIETO M, LOTERO H, DAHNERS HW. Comparisons of body fat estimated from total body water and skinfold thicknesses of undernourished men. *Am J Clin Nutr* 1981, **34** : 1944-1953

STUDLEY HO. Percentage of weight loss : a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936, **106** : 458-460

SULLIVAN DH, CARTER WJ. Insulin-like growth factor I as an indicator of protein-energy undernutrition among metabolically stable hospitalized elderly. *J Am Coll Nutr* 1994, **13** : 184-191

TANNER JM, WHITEHOUSE RH. Standards for subcutaneous fat in British children. Percentiles for thickness of skinfolds over triceps and below scapula. *Br J Nutr* 1962, **1** : 446-450

THE VETERANS AFFAIRS TOTAL PARENTERAL NUTRITION COOPERATIVE STUDY GROUP. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Eng J Med* 1991, **325** : 525-532

THULUVATH PJ, TRIGER DR. How valid are our reference standards of nutrition ? *Nutrition* 1995, **11** : 731-733

TORUN B, VITERI FE. Protein-energy malnutrition. In : *Modern Nutrition in Health and Disease*. 7th Edition. SHILS ME, YOUNG VR Eds. Lea and Febiger, Philadelphia, 1988, 746-773

TOTHILL P. Review : Dual-energy X-ray absorptiometry for the measurement of bone and soft tissue composition. *Clin Nutr* 1995, **14** : 263-268

TROWBRIDGE FL, HINER CD, ROBERTSON AD. Arm muscle indicators and creatinine excretion in children. *Am J Clin Nutr* 1982, **36** : 691-696

UNTERMAN TG, VAZQUEZ RM, SLAS AJ, MARTYN PA, PHILLIPS LS. Nutrition and somatomedin. XIII. Usefulness of somatomedin-C in nutritional assessment. *Am J Med* 1985, **78** : 228-234

VAILAS LI, NITZKE SA. Screening for risk of malnutrition in Wisconsin's elderly. *Wis Med J* 1995, **94** : 495-499

VAN HOEYWEGHEN RJ, DE LEEUW IH, VANDEWOUDE MFJ. Creatinine arm index as alternative for creatinine height index. *Am J Clin Nutr* 1992, **56** : 611-615

VAZ M, THANGAM S, PRABHU A, SHETTY PS. Maximal voluntary contraction as a functional indicator of adult chronic undernutrition. *Br J Nutr* 1996, **76** : 9-15

VELLAS B, CHUMLEA WC, BEZIAT F, GHISOLFI-MARQUE A, GUO S et coll. Étude des normes anthropométriques dans une population française de 492 personnes âgées en bonne santé et vivant à domicile. *L'Année Gériatrique* 1992, 203-217

VISSER M, DE GROOT LC, DEURENBERG P, VAN STAVEREN WA. Validation of dietary history method in a group of elderly women using measurements of total energy expenditure. *Br J Nutr* 1995, 74 : 775-785

WANG J, KOTLER DP, RUSSEL M, BURASTERO S, MAZARIEGOS M et coll. Body-fat measurement in patients with acquired immunodeficiency syndrome : which method should be used ? *Am J Clin Nutr* 1992, 56 : 963-967

WANG ZM, GALLAGHER D, NELSON ME, MATTHEWS DE, HEYMSFIELD SB. Total-body skeletal muscle mass : evaluation of 24-h urinary creatinine excretion by computerized axial tomography. *Am J Clin Nutr* 1996, 63 : 863-869

WEBB AR, NEWMAN LA, TAYLOR M, KEOGH JB. Hand grip dynamometer as a predictor of postoperative complications : reappraisal using age standardized grip strengths. *J Parenter Enteral Nutr* 1989, 13 : 30-33

WINDSOR JA, HILL GL. Grip strength : a measure of the proportion of protein loss in surgical patients. *Br J Surg* 1988a, 75 : 880-82

WINDSOR JA, HILL GL. Weight loss with physiologic impairment. A basic indicator of surgical risk. *Ann Surg* 1988b, 207 : 290-296

WINDSOR JA. Underweight patients and the risks of major surgery. *World J Surg* 1993, 17 : 165-172

WOLINSKY FD, COE RM, MCINTOSH WA, KUBENA KS, PRENDERGAST JM et coll. Progress in the development of a nutritional risk index. *J Nutr* 1990, 120 : 1549-1553

WRIGHT RA. Nutritional assessment. *JAMA* 1980, 244 : 559-560

YOUNG VR, MUNRO HN. N^T-methylhistidine (3-methylhistidine) and muscle protein turnover : an overview. *Fed Proc* 1978, 37 : 2291-2300

7

Épidémiologie de la dénutrition

Sous le terme « dénutrition », il est possible d'englober des situations très différentes et la lecture de la littérature médicale recèle un nombre important d'exemples. La dénutrition peut toucher à la fois le sujet âgé cachectique, parce que malade, ou le sujet jeune, qui présente une anorexie. Elle peut également atteindre un sujet en apparente bonne santé dont le comportement alimentaire n'assure pas la couverture des besoins en macro- ou en micronutriments (vitamines ou oligo-éléments). Quand ils décrivent un cas de scorbut en France, Durand-Gasselín et coll. (1995) montrent ainsi que le risque carenciel en vitamines ou en oligo-éléments peut aboutir à des situations pathologiques réelles.

Il n'est pas simple de caractériser un état de dénutrition. Mesurer le contenu alimentaire des prises pourrait paraître le moyen le plus direct. Cependant, les résultats d'enquêtes alimentaires (Lyons et Trulson, 1956 ; Crooke et coll., 1963 ; Fry et coll., 1963 ; Campbell et Dodds, 1967 ; Macleod, 1972 ; Steen et coll., 1977 ; Mwonya et coll., 1987 ; Nelson et coll., 1989 ; Hartman et coll., 1990 ; Fischer et coll., 1991 ; Breslow et Sorkin, 1993 ; Van Staveren et coll., 1996 ; Frongillo et coll., 1997), quelle que soit la méthodologie de celles-ci, ne peuvent caractériser qualitativement et quantitativement des états nutritionnels avec fiabilité que dans le cas de protocoles très précis. Ces résultats doivent par ailleurs être interprétés avec précaution. De par les contraintes qu'impose la méthode choisie, les résultats de l'enquête alimentaire sont toujours entachés de biais. Si l'enquête se fait par « rappel », le rôle de la mémoire est fondamental : se souvenir de ce que l'on a mangé, en quantité puis en qualité, procède d'un exercice périlleux qui ne peut être mené à bien qu'avec l'aide de diététiciens entraînés. Si l'enquête est faite par « enregistrement », la présence d'un observateur ou la simple contrainte du recueil de l'information peuvent s'accompagner de changements comportementaux entraînant des modifications dans le contenu de l'acte alimentaire, et donc dans les résultats recherchés. Par ailleurs, une ambiguïté est souvent présente dans la littérature lorsque l'on utilise la notion d'apports recommandés ou d'apports alimentaires conseillés. Il convient d'en rappeler ici la définition empruntée à Dupin et Herberg (1985) : ce sont des valeurs choisies par un groupe d'experts qui tiennent compte non seulement des données scientifiques concernant les besoins nutritionnels, mais aussi de l'absorption du nutriment, de sa

biodisponibilité et des motivations et habitudes alimentaires des personnes concernées, dans la mesure où ces habitudes ne sont pas nuisibles à la santé. Les apports nutritionnels conseillés sont calculés pour satisfaire les besoins, variables, de la grande majorité des individus (au moins 95 % des personnes du groupe considéré) : ils sont donc majorés par les besoins plus élevés d'une partie de la population et sont supérieurs aux besoins réels pour une grande partie des individus. En ce sens, il est courant de noter des apports inférieurs aux recommandations, qui ne s'accompagnent pas forcément d'un risque de carence réel.

D'une manière similaire, la diversité des marqueurs biologiques contribue à rendre difficile la comparaison entre différentes études. L'analyse de la littérature épidémiologique souffre de l'hétérogénéité des critères d'évaluation.

De nombreuses études ont été effectuées dans le principal groupe à risque de dénutrition, les personnes âgées. L'analyse de ces travaux permet d'évaluer l'ampleur du phénomène et ses conséquences en termes de morbidité et de mortalité.

Groupes à risque en matière de dénutrition

La dénutrition peut être globale, et l'on parle volontiers de dénutrition protéino-énergétique, ou partielle, et dans ce cas toucher préférentiellement un ou plusieurs nutriments, en particulier micronutriments.

Une enquête a été réalisée en France sur un échantillon de 510 829 sujets (250 576 hommes et 260 253 femmes) affiliés à la Caisse nationale d'assurance maladie¹. Les index de masse corporelle (*body mass index* - BMI), rapport entre le poids en kilogrammes d'un sujet et du carré de sa taille en mètre, ont été relevés chez tous les sujets ayant, au cours de l'année 1996, fréquenté les centres français de médecine préventive. La répartition par âge et sexe de cet échantillon est reportée sur la figure 7.1.

La tableau 7.I montre la répartition des sujets ayant un BMI faible, inférieur ou égal à 18 (kg/m²). Il apparaît à l'évidence que :

- la proportion de sujets présentant un BMI faible diminue dans l'âge adulte puis ré- augmente avec l'âge à partir de 70 ans ;
- le phénomène est beaucoup plus marqué chez les femmes que chez les hommes, même s'il est net dans les deux sexes.

¹ Résultats communiqués par Mr Gueguen, responsable des données statistiques au centre technique d'appui et de formation des centres d'examen de santé, avec l'aimable autorisation du docteur Benech, médecin conseil national à la caisse d'assurance maladie des travailleurs salariés.

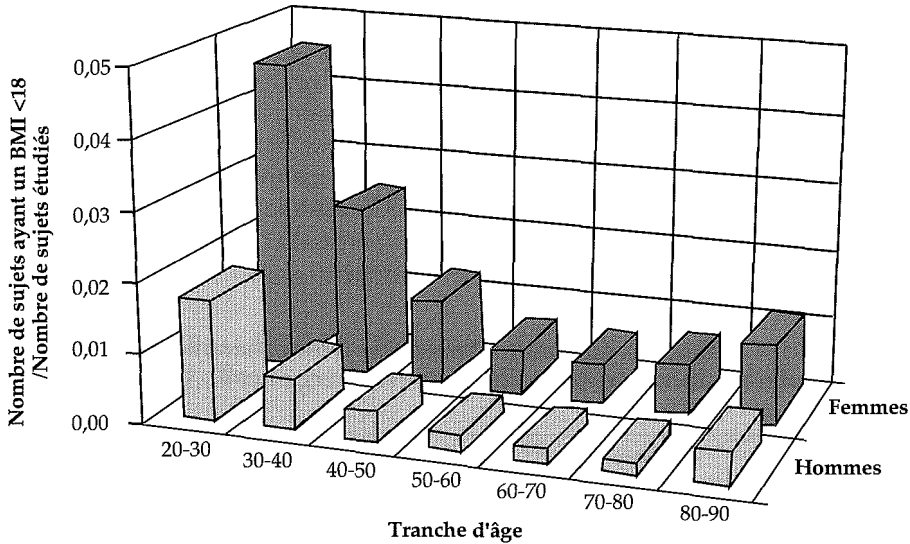


Figure 7.1 : Répartition des BMI inférieurs à 18 kg/m² dans l'échantillon des sujets ayant fréquenté les centres de médecine préventive en 1996 (données CETAF).

Tableau 7.1 : Répartition par âge et par sexe de l'échantillon des sujets ayant fréquenté les centres de médecine préventive en 1996 (données CETAF).

Sexe	Âge (années)							Total
	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	
Masculin	38 568	58 662	65 979	49 355	31 722	5 674	616	250 576
Féminin	48 836	60 456	64 819	47 318	32 636	5 573	615	260 253

Toutefois, cet échantillon n'est pas représentatif de la population française, dans la mesure où seuls les sujets affiliés à la CNAMTS et volontaires consultent dans ces centres, avec une fréquentation inégale sur le territoire métropolitain. Par ailleurs, ces données ne permettent pas, à elles seules, d'envisager la valeur de l'incidence de la dénutrition dans la mesure où, par définition, les centres de médecine préventive n'accueillent pas les personnes « malades ». Les jeunes filles, d'une part, et les personnes âgées, d'autre part, constituent deux groupes dans lesquels le risque de dénutrition est le plus important, pour des raisons étiologiques différentes. La classe des jeunes femmes constitue ainsi un groupe à risque par suite de la fréquence non négligeable de l'anorexie mais aussi, beaucoup plus simplement, pour des raisons de pression sociale vis-à-vis de l'image corporelle et pondérale.

Le travail de l'équipe d'Herberg (1993) sur le statut minéral et vitaminique d'un échantillon représentatif de la population du Val-de-Marne illustre un autre aspect de la malnutrition induite par une dénutrition. Ce travail, réalisé en 1988, visait à évaluer le statut minéral et vitaminique d'un échantillon incluant 1 039 sujets âgés de 6 à 97 ans. Le statut biochimique sanguin en minéraux et vitamines a été évalué en même temps qu'une enquête alimentaire était menée et analysée. Le tableau 7.II résume les résultats de cette étude : des déficiences ont été observées, en particulier pour les vitamines du groupe B, et pour la vitamine C chez les hommes.

Tableau 7.II : Évaluation du statut vitaminique d'un échantillon représentatif de la population du Val-de-Marne (d'après Herberg et coll., 1993).

Micronutriment	Déficiência majeure ¹	Risque modéré de déficiência ²
Vitamine A	Aucune	1 % à 3 %
Vitamine E	Aucune	Quelques cas chez les sujets jeunes
Vitamine C	Hommes : 7 à 12 % Femmes : 3 à 5 %	Hommes : 10 % à 46 % Femmes : 3 % à 15 %
Folates érythrocytaires	Rare	Fréquent chez les adolescents et les jeunes adultes
Vitamine B1	Enfants et adolescents : 8 % Adultes : 22 %	Fréquent
Vitamine B2	Hommes : 8 à 22 % Femmes : 14 à 31 %	Fréquent
Vitamine B6	Hommes : 3 à 76 % Femmes : 8 à 25 %	Fréquent

¹ : Déficiência évaluée à partir de la mesure de paramètres biochimiques ; ² : Déficiência proposée à partir de l'enquête alimentaire.

Les risques de déficiência en fer, évalués à partir de quatre indicateurs (ferritine sérique, protoporphyrine érythrocytaire, coefficient de saturation de la transferrine et volume globulaire moyen) restent préoccupants à certaines périodes de la vie : chez les enfants en croissance rapide, les adolescentes et les femmes de la puberté à la ménopause, et particulièrement lorsqu'elles sont enceintes. Ainsi, 7 % à 30 % des enfants (Herberg et coll., 1985), 14 % des adolescentes (Galan et coll., 1998) et de 60 % à 77 % des femmes enceintes (Herberg et coll., 1985 ; De Benaze et coll., 1989) présenteraient des signes biologiques de déficiência en fer.

Traditionnellement, les auteurs s'alarment également sur le risque de carence calcique, en particulier dans les populations sensibles constituées par les femmes enceintes et les adolescentes, et les personnes âgées, d'autre part.

Le risque de carence est souvent lié à la pratique de suivi de restriction alimentaire spontanée sans surveillance nutritionnelle particulière. Ainsi, dans les habitudes alimentaires françaises, un apport quotidien de 2 000 kcal

assure un apport en calcium d'environ 1 000 mg et un apport en fer de 12 mg, valeurs les plus fréquentes des apports nutritionnels conseillés en ces nutriments. Toute réduction alimentaire va entraîner une baisse d'apports en ces nutriments et donc induire un risque carenciel.

Les personnes âgées constituent le groupe le plus à risque de malnutrition, et donc de dénutrition protéino-énergétique et de carences en vitamines et minéraux.

Prévalence de la dénutrition chez les personnes âgées

La fréquence de la dénutrition varie considérablement chez les personnes âgées selon qu'elles vivent en institution ou non. Dans cet esprit, il convient de considérer deux types de populations : les sujets âgés (de plus de 70 ans) vivant hors des institutions spécialisées et les sujets âgés vivant en institution spécialisée, médicalisée ou non, ou hospitalisés.

Sujets non institutionnalisés

Aux États-Unis, les différentes étapes de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES I et II) et de la *Nationwide Food Consumption Survey* (NFCS) ont fourni des données très fiables sur la prévalence de la dénutrition en population générale (Koehler et Garry, 1993). Ces enquêtes nationales montrent que l'apport énergétique chez les adultes âgés est inférieur à celui des jeunes. En comparaison avec les chiffres obtenus chez les personnes âgées de plus de 65 ans (tableau 7.III), l'étude NHANES II rapporte que les femmes et les hommes âgés de 35 à 44 ans ont un apport énergétique quotidien de 1 579 et 2 424 kcal/j, respectivement.

Tableau 7.III : Apports énergétiques et caloriques chez les personnes âgées de plus de 65 ans dans les enquêtes NHANES et NFCS (d'après Koehler et Garry, 1993).

Etude	n (sexe)	Âge (ans)	Apport énergétique (kcal/j)	Apport protéique (g/j)
NHANES I (1971-1974)	1 822 F	65-74	1 307 ± 522	53,1 ± 23,9
	1 657 H		1 805 ± 738	71,6 ± 32,6
NHANES II (1976-1980)	1 416 F	65-74	1 295 ± 640	51,0 ± 26,3
	1 199 H		1 828 ± 831	73,0 ± 34,6
NFCS (1977-1978)	346 F	65-74	1 453 ± 449	61,8 ± 21,0
	270 H		1 932 ± 600	80,4 ± 25,9
	173 F	> 75	1 372 ± 444	55,6 ± 18,9
	114 H		1 878 ± 695	76,2 ± 25,6

La *Baltimore longitudinal study of aging* montre que l'apport calorique baisse d'environ 25 % entre 30 et 80 ans (McGandy et coll., 1986). Ces apports chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont inférieurs aux RDA (*Recommended dietary allowances*) (tableau 7.IV). Il est toutefois possible que les apports aient été en partie sous-estimés par les sujets interrogés, en raison de leur mémoire défaillante. Par ailleurs, il faut aussi tenir compte du fait que les RDA sont calculées à partir d'études faites chez des sujets jeunes, dont la dépense énergétique de repos est supérieure à celle d'un sujet plus âgé.

Tableau 7.IV : Recommandations nord-américaines d'apports protéiques et énergétiques chez l'adulte (d'après Koehler et Garry, 1993).

Sexe Age	Apport énergétique moyen (kcal/j)	Apport protéique recommandé (g/j)
Hommes		
25-50	2 900	63
≥ 51	2 300	63
Femmes		
25-50	2 200	50
≥ 51	1 900	50

En France et en Europe, plusieurs travaux ont été effectués. Trois enquêtes réalisées dans la région lilloise, dans le Val-de-Marne et à Tours rapportent des valeurs de prévalence de la dénutrition protéino-énergétique évaluée sur un taux d'albuminémie = à 35 g/l de l'ordre de 1,6 % à 7,4 % (tableau 7.V) (Alix, 1994). L'étude EURONUT-SENECA, qui porte sur l'exploration de 2 858 sujets vivant dans 17 villes de 12 pays européens (Anonymous, 1991), montre qu'en moyenne 5 % de la population (de 1 à 13 %) présentaient un problème de dénutrition protéino-énergétique évalué à partir d'un BMI inférieur à 20 kg/m² (Schroll et coll., 1993). Malgré des efforts indéniables, cette prévalence resterait stable. Le statut protéique d'un certain nombre d'individus ayant participé à l'étude EURONUT-SENECA initiée en 1988-1989 a été réévalué en 1993 (Lesourd et coll., 1996). Les résultats montrent que 2,2 % des sujets testés présentent un taux d'albumine sérique inférieur à 35 g/l, et 0,4 % un taux inférieur à 30 g/l.

Chez le sujet fragilisé, les risques de dénutrition augmentent : ainsi, Payette et coll. (1995) rapportent que 50 % des sujets de leur étude effectuée auprès de personnes âgées en perte d'autonomie, vivant à leur domicile, présentent un défaut d'apport énergétique.

En ce qui concerne le statut vitaminique, Kohlmeier (1993) note dans une étude effectuée en Allemagne sur 2 000 sujets âgés de 64 à 75 ans, que les personnes âgées sont une population à risque de carences en vitamines D et C et acide folique. La réévaluation du statut vitaminique des sujets inclus en 1988-1989 dans l'étude EURONUT-SENECA montre une variation importante

Tableau 7.V : Prévalence (%) de la dénutrition protéino-énergétique chez les personnes âgées vivant à domicile (d'après Alix, 1994).

Enquête	Année	Pays	N	Prévalence (%) ¹
Région lilloise	1989	France	427	7,4
Val-de Marne	1991	France	95	3,4
Tours	1992	France	60	1,6
EURONUT-SENECA	1992	Europe	2 858	≤ 4,0

¹ : Évaluée à partir d'un taux d'albuminémie ≤35 g/l.

des carences à travers l'Europe (Haller et coll., 1996). Globalement, cette variation sur 4 ans montrerait une amélioration du statut vitaminique moyen des personnes âgées, sauf pour la vitamine B12 et l'acide folique (prévalences respectives de 2,7 % à 7,3 % et de 0 % à 0,3 % en 1988-1989 et 1993). Pourtant, une autre partie de cette étude montre une diminution des apports en vitamines et minéraux dans la plupart des villes participant à l'étude, suggérant aux auteurs une éventuelle augmentation du risque de malnutrition chez les personnes âgées européennes (Amorim-Cruz et coll., 1996).

Sujets institutionnalisés ou hospitalisés

En institution, la prévalence de la dénutrition protéino-énergétique est non seulement d'une grande variabilité, mais est également beaucoup plus élevée puisque les sujets pris en compte sont le plus souvent malades.

Dans une étude effectuée sur 2 811 résidents de 26 maisons de retraite aux États-Unis, Abbasi et Rudman (1993) rapportent des prévalences moyennes de dénutrition de l'ordre de 11,8 % sur la base d'un poids inférieur à 80 % du standard, et de 27,5 % sur la base d'une albuminémie inférieure ou égale à 35 g/l. Ces prévalences varient largement d'une institution à l'autre, de 2 % à 20 % pour le poids « suboptimal » et de 5 % à 58 % pour l'hypoalbuminémie. Abbasi et Rudman (1994) ont également rassemblé les résultats de différentes études nord-américaines sur le statut nutritionnel des personnes âgées, afin de comparer les sujets institutionnalisés ou non (tableau 7.VI). Environ 30 % des sujets non institutionnalisés ont un apport énergétique inférieur aux recommandations. Ce nombre s'élève à 50 % environ si les apports en minéraux et en vitamines sont évalués. Dans le même temps, les taux sanguins en vitamines et minéraux sont diminués chez 10 % à 30 % des sujets. Ces résultats sont certainement à mettre en relation avec une dépense énergétique diminuée par rapport au sujet jeune, qui entraîne une diminution de l'apport alimentaire. Dans le groupe des personnes institutionnalisées, les données sont encore moins favorables. Trente à 50 % des sujets présentent des signes anthropométriques ou biologiques de dénutrition protéino-énergétique.

Tableau 7.VI : Statut nutritionnel des personnes âgées institutionnalisées ou non (d'après Abbasi et Rudman, 1994).

Nutriment	Personnes non institutionnalisées		Personnes institutionnalisées	
	Faible apport (%)	Indicateurs nutritionnels abaissés (%)	Faible apport (%)	Indicateurs nutritionnels abaissés (%)
Calories	29-33	3	5-18	30-66
Protéines	2-15	3	0-33	15-60
Calcium	37	-	0-54	2
Fer	-	4	5-35	10-31
Magnésium	-	-	-	-
Vitamine A	11	-	5-13	0-18
Vitamine D	72	15	63-77	48
Vitamine C	5	4-24	0-40	0-83
Thiamine	8	2-5	7-30	4-23
Riboflavine	4	2-3	0-34	2
Pyridoxine	85	18	57-100	28-49
Folate	77	8-9	37	7-57
Niacine	0	13	0	33
Vitamine B12	31	3-31	-	0-20
Zinc	76	-	21	-
Phosphore	3	-	-	-
Vitamine E	44	4	-	3-40
Biotine	-	1	-	0
Acide pantothénique	-	4	-	3

Différentes études menées en milieu hospitalier, en Europe ou aux États-Unis, confirment cette hausse de la prévalence dans les populations de sujets âgés fragilisés (Beau, 1995 ; Bettany et Powell-Tuck, 1995 ; Keller, 1993 ; Nelson et coll., 1993 ; Spiekerman et coll., 1993). À la lecture de ces articles, il ressort que la prévalence des troubles de la nutrition varie de 40 % à 80 % chez les sujets institutionnalisés. Dans une revue consacrée au rôle de la nutrition dans l'augmentation de la morbidité et de la mortalité, Sullivan (1995) rassemble les données collectées dans différentes études effectuées sur des sujets âgés hospitalisés : la prévalence de la dénutrition protéino-énergétique varie de 30 % à 61 % (tableau 7.VII). Ces valeurs restent très élevées, même si, selon Gamble et coll. (1993), la situation pourrait s'améliorer : entre 1976 et 1988, le nombre de sujets présentant des risques de malnutrition (*Likelihood of malnutrition*) à l'hôpital de l'université d'Alabama est passé de 62 % à 46 %.

Tableau 7.VII : Prévalence (%) de la dénutrition protéino-énergétique chez les sujets âgés hospitalisés (d'après Sullivan, 1995).

Référence	Type d'étude	N	Âge moyen (ans)		Prévalence (%)	
Bienia et coll., 1982	Prospective	152	-		> 65 ans	61,0
					< 65 ans	28,0
Sullivan et coll., 1989	Prospective	250	71,3		39,0	
Mowe et Bohmer, 1991	Prospective	121	78,2		Globale	54,5
					Hommes	44,0
					Femmes	62,0
Constans et coll., 1992	Prospective	324	Hommes	78,8	Dénutrition modérée	
			Femmes	81,3	Hommes	30,0
					Femmes	41,0
					Dénutrition sévère	
					Hommes	15,6
					Femmes	21,4
Reilly et coll., 1988	Rétrospective	771	58,7		55,0	

Il faut noter qu'une partie de l'augmentation de la prévalence de la dénutrition dans les populations hospitalisées semble être le fait de l'hospitalisation elle-même, et non de l'âge, dans la mesure où des cas de dénutrition sont décrits dans des populations hospitalisées aussi bien adultes qu'infantiles (Hendricks et coll., 1995). McWhirter et Pennington (1994) notent que 40 % des 200 patients (âgés de 16 à 64 ans) présentent un problème de dénutrition à leur entrée à l'hôpital. À la sortie, une perte de poids est enregistrée chez 39 % des patients ayant initialement un poids normal ; cette proportion augmente jusqu'à 75 % chez les patients initialement dénutris. Parmi 500 patients admis à l'hôpital dans différents services, la prévalence de dénutrition sévère est de 1 % en chirurgie générale, et de 19 % en service de gériatrie, dénotant de nouveau que les patients âgés constituent une population à risque de dénutrition. Incalzi et coll. (1996) notent que l'essentiel de l'aggravation du statut nutritionnel à l'hôpital est dû à une prise incomplète, pour diverses raisons, de la quantité de nutriments recommandée aux patients.

Enfin, si l'hospitalisation est associée à un risque élevé de dénutrition, la baisse des apports alimentaires dans des populations âgées vulnérables et la dénutrition qui en résulte s'accompagnent elles-mêmes de l'augmentation du risque d'hospitalisation (Mowe et coll., 1994).

Conséquences de la dénutrition sur les groupes à risque

Plusieurs analyses multifactorielles ont tenté d'évaluer le rôle de la dénutrition dans l'évolution des pathologies, en particulier chez le sujet âgé. Il est

clair qu'en présence d'un tableau clinique de dénutrition lié à une pathologie, le traitement de la pathologie par ses moyens spécifiques est le premier geste à accomplir : la dénutrition secondaire s'améliore lorsque la pathologie est traitée. Ceci est particulièrement vrai chez le malade jeune, et se vérifie chez le sujet âgé.

Il apparaît également que la dénutrition constitue dans certaines pathologies un facteur d'aggravation des risques de morbidité et de mortalité liés à la pathologie. Ainsi, le pronostic d'un certain nombre de diagnostics peut être amélioré avec le statut nutritionnel du sujet. Dannhauser et coll. (1995) ont suivi le devenir postopératoire de 52 patients : sur les 20 qui présentaient une dénutrition protéino-énergétique à leur entrée à l'hôpital, 15 (75 %) ont développé des complications après l'opération, contre 7 (22 %) seulement des 32 sujets ayant un statut nutritionnel correct.

Une étude prospective effectuée sur 350 personnes âgées en moyenne de 76 ans, admises dans un service de gériatrie, montre que la dénutrition protéino-énergétique est un facteur de risque indépendant de complications graves pendant l'hospitalisation (Sullivan et Walls, 1994, 1995). Le taux de mortalité des patients dans l'année qui suit leur sortie de l'hôpital semble également être dépendant du statut nutritionnel évalué lors de leur entrée (Sullivan et coll., 1995 ; Muhlethaler et coll., 1995). Cederholm et coll. (1995) notent dans leur étude menée sur 205 patients, âgés en moyenne de 75 ans, et admis aux urgences, un taux de mortalité de 44 % chez les patients souffrant de dénutrition protéino-énergétique, contre 18 % chez les sujets « normaux ». Une analyse multivariée montrait que le facteur « nutrition » entrait largement en ligne de compte dans le pronostic vital des patients souffrant d'insuffisance cardiaque (taux de mortalité de 80 % chez les dénutris).

Abbasi et Rudman ont noté en 1985 les taux de mortalité annuels en fonction du statut nutritionnel chez 200 résidents d'une maison de retraite de Chicago (Abbasi et Rudman, 1994). Quand le poids des patients passait d'une valeur équivalente à 90-100 % du standard à moins de 80 %, le taux de mortalité augmentait de 11,3 % à 26,3 %. De même, le taux de mortalité de 11,1 % pour une albuminémie supérieure à 40 g/l passait à 50 % quand les patients présentaient une hypoalbuminémie (= 35 g/l). La dénutrition hypoalbuminémique augmenterait de 29 % la durée d'hospitalisation, et multiplierait par 4 le risque de décès (McClave et coll., 1992).

Une étude rétrospective menée sur 153 dossiers médicaux du service gériatrique d'un hôpital de Caroline du Sud a de la même manière suggéré une multiplication par 5 du taux de mortalité des patients dénutris, chez lesquels était détectée une perte de poids d'au moins 5 % durant le premier mois de leur hospitalisation (Ryan et coll., 1995). En corollaire, un gain de poids de 5 % chez des patients initialement dénutris permettrait d'observer une diminution de la mortalité et de l'incidence de complications (Keller, 1995).

Les résultats de l'étude longitudinale SENECA montrent une corrélation entre un taux d'albumine satisfaisant à la première mesure et la survie à quatre ans (Lesourd et coll., 1996).

En ce qui concerne le statut en micronutriments, Magni et coll. (1994) ont suivi en ambulatoire 1 140 italien(ne)s âgé(e)s de 70 à 75 ans, pendant 6 ans : les sujets ayant un apport en micronutriments faible présentaient un taux de mortalité plus élevé. Une déficience en folates semblait être un facteur étroitement corrélé, même après correction par les facteurs socio-économiques et le statut sanitaire et fonctionnel.

En conclusion, la dénutrition constitue un réel problème dans les populations âgées, plus important encore quand elles sont institutionnalisées. La baisse des apports énergétiques et protéiques chez le sujet âgé entraîne des modifications rapides et difficilement réversibles de l'état de santé et d'autonomie, et se traduit par une élévation des taux de mortalité et de morbidité. Tout ceci implique la mise au point d'une stratégie de prévention de la dénutrition chez la personne âgée, bien avant que la perte d'autonomie n'intervienne (Payette et coll., 1996). En secteur hospitalier comme en milieu ouvert, le médecin joue un rôle de prévention irremplaçable. Mais la présence sur le terrain de professionnels de la nutrition et en particulier de diététiciens est nécessaire, à condition que leur formation soit adaptée à ce nouveau type d'intervention.

BIBLIOGRAPHIE

ANONYMOUS. EURONUT-SENECA. Nutrition and the elderly. *Eur J Clin Nutr* 1991, **45** : 1-196

ABBASI AA, RUDMAN D. Observations on the prevalence of protein-calorie undernutrition in VA nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1993, **41** : 117-121

ABBASI AA, RUDMAN D. Undernutrition in the nursing home : prevalence, consequences, causes and prevention. *Nutr Rev* 1994, **52** : 113-122

ALIX E. Épidémiologie de la malnutrition chez les personnes âgées vivant à domicile. *Rev Geriatr* 1994, **19** : 657-658

AMORIM-CRUZ JA, MOREIRAS O, BRZOZOWSKA A. Longitudinal changes in the intake of vitamins and minerals of elderly Europeans. *Eur J Clin Nutr* 1996, **50** : S77-S85

BEAU P. Dénutrition chronique à l'hôpital : diagnostic, prévalence, étiologie. *Nutr Clin Métab* 1995, **9** : 206-207

BETTANY GE, POWELL-TUCK J. Malnutrition : incidence, diagnosis, causes, effects and indications for nutritional support. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995, **7** : 494-500

BIENIA R, RATCLIFF S, BARBOUR GL, KUMMER M. Malnutrition in the hospitalized geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 1982, **30** : 433-436

BRESLOW RA, SORKIN JD. Comparison of one-day and three-day calorie counts in hospitalized patients : a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1993, **41** : 923-927

CAMPBELL VA, DODDS ML. Collecting dietary information for groups of older people. *J Am Diet Assoc* 1967, **51** : 29-33

CEDERHOLM T, JÄGREN C, HELSTRÖM K. Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *Am J Med* 1995, **98** : 67-74

CONSTANS T, BACQ Y, BRECHOT JF, GUILMOT JL, CHOUTET P, LAMISSE F. Protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1992, **40** : 263-268

CROOKE P, FOX HM, LINKSWILER H. Nutrient intakes of healthy older women. *J Am Diet Assoc* 1963, **42** : 218-222

DANNHAUSER A, VAN ZYL JM, NEL CJ. Preoperative nutritional status and prognostic nutritional index in patients with benign disease undergoing abdominal operations. Part I. *J Am Coll Nutr* 1995, **14** : 80-90

DE BENAZE C, GALAN P, WAINER R, HERCBERG S. Prévention de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse par une supplémentation martiale précoce : un essai contrôlé. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1989, **37** : 109-118

DEBRY G. Validité des enquêtes alimentaires chez les personnes âgées. In : Colloque international. L'alimentation des personnes âgées. Au-delà des apports recommandés. Paris, CERIN, 1985 : 23-29

DUPIN H, HERCBERG S. Etablissement des apports nutritionnels conseillés. In : Nutrition et santé Publique. HERCBERG S, DUPIN H, PAPOZ L, GALAN P, Eds. Tech Doc publisher Paris, 1985 : 437-448

DURAND-GASSELIN B, AUBURTIN M, GUILLEVIN L. Le scorbut : une maladie encore fréquente en Seine-Saint-Denis. *Ann Méd Interne* 1995, **146** : 274-275

FISCHER CA, CROCKETT SJ, HELLER KE, SKAUGE LH. Nutrition knowledge, attitudes and practices of older and younger elderly in rural areas. *J Am Diet Assoc* 1991, **91** : 1398-1401

FRONGILLO EA JR, RAUSCHENBACH BS, OLSON CM, KENDALL A, COLMENARES AG. Questionnaire-based measures are valid for the identification of rural households with hunger and food insecurity. *J Nut* 1997, **127** : 699-705

FRY PC, FOX HM, LINKSWILER H. Nutrient intakes of healthy older women. *J Am Diet Assoc* 1963, **42** : 218-222

GALAN P, YOON HC, PREZIOSI P, VITERI F, VALEIX P et coll. Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *Eur J Clin Nut* 1998, **52** : 383-388

GAMBLE COATS K, MORGAN SL, BARTOLUCCI AA, WEINSIER RL. Hospital-associated malnutrition : a reevaluation 12 years later. *J Am Diet Assoc* 1993, **93** : 27-33

HALLER J, WEGGEMANS RM, LAMMI-KEEFE CJ, FERRY M. Changes in the vitamin status of elderly Europeans : plasma vitamins A, E, B-6, B-12, folic acid and carotenoids. *Eur J Clin Nutr* 1996, **50** : S32-S46

HARTMAN AM, BROWN CC, PALMGREN J, PIETINEN P, VERKASALO M et coll. Variability in nutrient and food intakes among older middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1990, **132** : 999-1012

HENDRICKS KM, DUGGAN C, GALLAGHER L, CARLIN AC, RICHARDSON DS et coll. Malnutrition in hospitalized pediatric patients. Current prevalence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, **149** : 1118-1122

- HERCBERG S, GALAN P, SOUSTRE Y, DEVANLAY M, DUPIN H. Prevalence of iron deficiency during pregnancy in a french area. *Nutr Report Int* 1985, **32** : 719-726
- HERCBERG S. Les enseignements de l'enquête Val-de-Marne. *Cah Nutr Diet* 1993, **28** : 113-116
- INCALZI RA, GEMMA A, CAPPARELLA O, CIPRIANI L, LANDI F, CARBONIN P. Energy intake and in-hospital starvation. A clinically relevant relationship. *Arch Intern Med* 1996, **156** : 425-429
- KELLER HH. Malnutrition in institutionalized elderly : how and why ? *J Am Geriatr Soc* 1993, **41** : 1212-1218
- KELLER HH. Weight gain impacts morbidity and mortality in institutionalized older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995, **43** : 165-169
- KOEHLER KM, GARRY PJ. Nutrition and aging. *Clinics Lab Med* 1993, **13** : 433-453
- KOHLMEIER L. Nutrition and the elderly in Germany. *Aging* 1993, **5** : 81-84
- LESOURD B, DECARLI B, DIRREN H. Longitudinal changes in iron and protein status of elderly Europeans. *Eur J Clin Nutr* 1996, **50** : S16-S24
- LYONS JS, TRULSON MF. Food practices of older people living at home. *J Gerontol* 1956, **11** : 66-72
- MACLEOD CC. Methods of dietary assessment. In : Nutrition in old age. CARLSON LA, MOLIN S, Eds. Swedish Nutr Found Almqvist et Wiksell, Stockholm, 1972 : 118-123
- MAGNI E, BIANCHETTI A, ROZZINI R, TRABUCCHI M. Influence of nutritional intake on 6-year mortality in an Italian elderly population. *J Nutr Elderly* 1994, **13** : 25-34
- MCCLAVE SA, MITORAJ TE, THIELMEIER KA, GREEBURG RA. Differentiating subtypes (hypoalbuminemic vs marasmic) of protein-calorie malnutrition : incidence and clinical significance in a university hospital setting. *J Parenter Enteral Nutr* 1992, **16** : 337-342
- MCGANDY RB, BARROW CH, SPANIAS A et coll. Nutrient intakes and energy expenditure in men of different ages. *J Gerontol* 1986, **21** : 581-587
- MCWHIRTER JP, PENNINGTON CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *Br Med J* 1994, **308** : 945-948
- MOWE M, BOHMER T. The prevalence of undiagnosed protein-calorie undernutrition in a population of hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1991, **39** : 1089-1092
- MOWE M, BOHMER T, KINDT E. Reduced nutritional status in an elderly population (> 70y) is probable before disease and possibly contributes to the development of disease. *Am J Clin Nutr* 1994, **59** : 317-324
- MUHLETHALER R, STUCK AE, MINDER CE, FREY BM. The prognostic significance of protein-energy malnutrition in geriatric patients. *Age Ageing* 1995, **24** : 193-197
- MWONYA R, RALSTON PA, BEAVERS I. Nutrition knowledge test for older adults. *J Nutr Elderly* 1987, **6** : 3-16
- NELSON M, BLACK AE, MORRIS JA, COLE TJ. Between and within subject variation in nutrient intake from infancy to old age : estimating the number of days required to rank dietary intakes with desired precision. *Am J Clin Nutr* 1989, **50** : 155-167

- NELSON KJ, COULSTON AM, SUCHER KP, TSENG RY. Prevalence of malnutrition in the elderly admitted to long-term-care facilities. *J Am Diet Assoc* 1993, **93** : 459-461
- PAYETTE H, GRAY-DONALD K, CYR R, BOUTIER V. Predictors of dietary intake in a functionally dependent elderly population in the community. *Am J Public Health* 1995, **85** : 677-683
- PAYETTE H. Stratégies de prévention de la malnutrition chez les personnes âgées en perte d'autonomie à domicile. *Age Nutr* 1996, **7** : 6-9
- REILLY JJ, HULL SE, ALBERT N, WALLER A, BRINGARDENER S. Economic impact of malnutrition : a model system for hospitalized patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1988, **12** : 371-376
- RYAN C, BRYANT E, ELEAZER P, RHODES A, GUEST K. Unintentional weight loss in long-term care : predictor of mortality in the elderly. *South Med J* 1995, **88** : 721-724
- SCHROLL M, JORGENSEN L, OSLER M, DAVIDSEN M. Chronic undernutrition and the aged. *Proc Nutr Soc* 1993, **52** : 29-37
- SPIEKERMAN AM, RUDOLPH RA, BERNSTEIN LH. Determination of malnutrition in hospitalized patients with the use of a group-based reference. *Arch Path Lab Med* 1993, **117** : 184-186
- STEEN B, ISAKSSON B, SVANBORG A. Intake of energy and nutrients and meal habits in 70 years old males and females in Gothenburg, Sweden. A population study. *Acta Med Scand* 1977, **611** : 39S-86S
- SULLIVAN DH, MORIARTY MS, CHERNOFF R, LIPSCHITZ DA. Patterns of care : an analysis of the quality of nutritional care routinely provided to elderly hospitalized veterans. *J Parenter Enteral Nutr* 1989, **13** : 249-254
- SULLIVAN DH, WALLS RC. Impact of nutritional status on morbidity in a population of geriatric rehabilitation patients. *J Am Geriatr Soc* 1994, **42** : 471-477
- SULLIVAN DH, WALLS RC, BOPP MM. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within one year of hospital discharge : a follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 1995, **43** : 507-512
- SULLIVAN DH, WALLS RC. The risk of life-threatening complications in a select population of geriatric patients : the impact of nutritional status. *J Am Coll Nutr* 1995, **14** : 29-36
- SULLIVAN DH. The role of nutrition in increased morbidity and mortality. *Clin Geriatr Med* 1995, **11** : 661-674
- VAN STAVEREN WA, BUREMA J, LIVINGSTONE MB, VAN DEN BROEK T, KAAKS R. Evaluation of the dietary history method used in the SENECA Study. *Eur J Clin Nutr* 1996, **50** : S47-S55

Dénutrition de l'enfant

La carence d'apport énergétique et/ou protéique isolée est rare dans les pays « développés ». Aussi, la dénutrition de l'enfant est le plus souvent secondaire à une pathologie qui perturbe l'adéquation entre les apports et les besoins, indispensable au maintien pondéral mais aussi à la croissance de l'enfant.

Discipline transversale par excellence, la nutrition fait maintenant partie de l'approche thérapeutique globale dans de nombreuses disciplines en pathologie pédiatrique. L'exposé qui suit n'a pas pour vocation d'être exhaustif. Les techniques de nutrition thérapeutique sont présentées pour des pathologies bien documentées (mucoviscidose, maladie de Crohn, myopathie de Duchenne de Boulogne). Une adaptation qualitative de l'apport nutritionnel afin de moduler des fonctions physiologiques, ou nutrition spécifique, élargit le domaine de la nutrition thérapeutique et constitue une voie de développement d'avenir.

Malgré les progrès réalisés, le dépistage de la dénutrition chez l'enfant doit être amélioré afin d'ouvrir l'accès à une prise en charge nutritionnelle adaptée à un plus grand nombre de pathologies. Enfin, la précarisation de certaines classes de la population et son impact sur l'état nutritionnel de l'enfant pourraient constituer un enjeu de santé publique pour demain.

Évaluation nutritionnelle chez l'enfant : des moyens simples

Les particularités de l'évaluation de l'état nutritionnel liées à l'enfant sont abordées ici. La caractéristique essentielle de l'enfance est la croissance. La simple analyse du carnet de santé, qui est en général bien rempli par les médecins, permet une évaluation « objective » de l'état nutritionnel de l'enfant. La mesure du poids, de la taille et du périmètre crânien, exprimée en déviations standards, permet de situer l'enfant par rapport à l'ensemble de la population (Sempe et coll., 1979). La cinétique de la croissance peut être évaluée en un seul coup d'œil et alerter le médecin devant un enfant qui quitte son couloir de croissance pondérale. En pratique, toute situation menant à une dénutrition chez l'enfant affecte la croissance pondérale en premier. Si la situation se pérennise, la croissance staturale s'infléchit, en règle 4 à 6 mois après le poids. L'impact de la dénutrition sur la croissance pondérale

et staturale apparaît dans la classification de la dénutrition chez l'enfant (Waterlow, 1973). Une dénutrition sévère correspond à un rapport poids sur âge inférieur à 70 % et taille sur âge de 85 % (tableau 8.1). À l'inverse, une reprise pondérale puis staturale signe l'efficacité de la prise en charge thérapeutique.

Tableau 8.1 : Index de dénutrition chez l'enfant (d'après Waterlow, 1973).

Index	Dénutrition			
	Absente	Mineure	Modérée	Sévère
Taille/âge (%)	> 95	90-95	85-90	< 85
Poids/âge (%)	> 90	80-90	70-80	< 70

Deux limites des courbes de croissance méritent d'être soulignées. L'expression du poids par rapport à l'âge méconnaît l'influence de la taille et pose le problème de la représentativité de la norme employée. Ainsi, le poids n'a pas la même signification en termes d'état nutritionnel selon que l'enfant est à la limite supérieure ou inférieure de la distribution de taille à un âge donné. De plus, les courbes de croissance utilisées ne tiennent pas compte de l'accroissement séculaire de la taille et ne sont pas adaptées aux différentes origines ethniques. Le calcul du rapport poids sur taille (poids exprimé par rapport au poids moyen d'un enfant de cette taille en %) est considéré comme plus informatif de l'état nutritionnel. Un rapport poids sur taille inférieur à 80 % correspond à une dénutrition franche. L'indice de masse corporelle (poids en kilos divisé par la taille en mètres au carré, *body mass index* des Anglo-Saxons ou indice de Quetelet) est un bon indicateur de la masse grasse, quel que soit l'âge (Rolland-Cachera et coll., 1982). Il figure dans les carnets de santé actuels exprimés en percentiles pour le sexe et l'âge. Le rapport périmètre brachial sur périmètre crânien ($0,35 \pm 0,02$) est un index simple d'état nutritionnel chez l'enfant, particulièrement utile quand poids et taille ne peuvent être évalués avec précision (Kanawati et McLaren, 1970 ; Robillard et coll., 1988).

D'autres méthodes sont applicables à l'enfant (mesure des plis cutanés par une pince anthropométrique, mesure de la bio-impédance, absorptiométrie biphotonique...). La bio-impédance pourrait fournir une alternative à l'anthropométrie de par sa meilleure reproductibilité. Elle a été validée chez l'enfant sain (Houtkooper et coll., 1992 ; Schaefer et coll., 1994) mais aussi dans certaines situations pathologiques (Roulet et coll., 1993) et donne une estimation de la répartition entre masse grasse et masse maigre. Ces méthodes restent pour la plupart réservées à des équipes spécialisées et nécessitent d'en bien connaître les limites afin de les exploiter au plus juste.

La gravité de la dénutrition dépend de son amplitude, de la vitesse à laquelle elle s'installe mais aussi de sa cause et de la capacité de l'enfant à y faire face. Elle est d'autant plus grave que l'enfant possède une capacité d'alimentation restreinte (anorexie, dépendance d'un tiers) ou un trouble de l'absorption. Des scores composites de « risque nutritionnel » peuvent être utilisés (tableau 8.II) (Poisson-Salomon et coll., 1997 ; Reilly et coll., 1995). Simples d'utilisation, rapides, ils sont utilisables par tous.

Tableau 8.II : Scores de risque nutritionnel chez l'enfant.

Nom :		Prénom :		Date :	
Âge : ans mois		Poids (kg) :(.....DS)		Taille (cm) :(.....DS)	
Couloir de croissance staturale (.....DS) et pondérale (.....DS) avant maladie					
Item		Classe		Score	
I	Croissance	Vitesse de croissance stable		0	
		Perte récente d'au moins 0,5 DS pour le poids		1	
		Perte récente d'au moins 0,5 DS pour la taille		2	
		Perte récente d'au moins 0,5 DS pour les deux		3	
II	Poids actuel	100 % du poids attendu pour la taille		0	
		90-99 % du poids attendu pour la taille		2	
		80-89 % du poids attendu pour la taille		4	
		< 80 % du poids attendu pour la taille		6	
III	BMI	20 kg/m ² ou plus		0	
		18 à 19 /m ²		1	
		15 à 17 kg/m ²		2	
		< 15 kg/m ²		3	
IV	Appétit	Bon, plus de 3 repas complets /jour		0	
		Mauvais, mange moins de la moitié		2	
		Nul		3	
V	Alimentation	Mange seul, sans difficulté		0	
		Absence de diarrhée ou vomissement			
		Mange avec des couverts adaptés		1	
		Vomissements, régurgitations, diarrhée modérée			
		Aide pour manger ou texture de l'alimentation adaptée		2	
Dentition, mastication, déglutition gênant l'alimentation					
		Alimentation orale impossible		3	
		Vomissement/diarrhée sévère			
VI	Agression	Aucune		0	
		Faible : chirurgie ou infection mineure		1	
		Modérée : maladie chronique, chirurgie lourde, infection, fracture, escarre, AVC, maladies inflammatoires digestives		2	
		Sévère : polytraumatisé, plaies multiples, brûlures étendues, escarres multiples et profondes, infection sévère, affections malignes		3	
		Total sur 21			

Ainsi, l'évaluation de l'état nutritionnel chez l'enfant ne nécessite nullement l'emploi de techniques sophistiquées. La mesure du poids et de la taille éventuellement intégrée au sein d'un score de risque nutritionnel devrait

permettre à un plus grand nombre d'enfants de bénéficier d'une prise en charge nutritionnelle adaptée. Des techniques plus élaborées comme l'impédancemétrie offrent un gain de fiabilité et reproductibilité par rapport aux techniques antérieures et peuvent contribuer à élargir la pratique de l'évaluation nutritionnelle.

Dénutrition de l'enfant en pathologie

Longtemps vécue comme une fatalité, la dénutrition fait partie de la prise en charge globale de nombreuses pathologies en pédiatrie. Des progrès restent à réaliser afin que l'ensemble de la pathologie pédiatrique puisse bénéficier d'une thérapeutique nutritionnelle adaptée et de qualité.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn (MC) de l'enfant représente 15 % de la totalité des MC et sa prévalence est de 2 pour 100 000 enfants (Turck et coll., 1995). Cette maladie se caractérise par une évolution en poussées entrecoupée de rémissions. Une dénutrition avec retard de croissance touche environ 30 % de ces enfants (Cezard et coll., 1996).

Elle témoigne d'un déséquilibre entre les apports et les besoins, et associe une anorexie à une malabsorption, qui peut être majorée par les prises médicamenteuses, et à une augmentation de la dépense énergétique (Oliva et Lake, 1996 ; Varille et coll., 1996).

L'assistance nutritionnelle est indiquée lorsqu'il existe un retard de croissance, et peut être une alternative à la corticothérapie dont l'effet délétère sur la croissance est bien connu (Cezard et coll., 1996). Elle repose sur une alimentation entérale ou parentérale si l'état du grêle compromet l'absorption des nutriments ou expose à des complications chirurgicales. L'efficacité de la prise en charge nutritionnelle sur la croissance est reconnue et aussi efficace que les corticoïdes sur la poussée (Cezard et coll., 1996). Dans tous les cas, la nutrition est hypercalorique (120-130 % des apports recommandés). La composition de la nutrition est source de débats entre équipes spécialisées. L'un des sujets de controverse concerne la nature polymérique, semi-élémentaire ou élémentaire de l'apport protéique (Teahon et coll., 1995). Une meilleure absorption digestive ainsi qu'une moindre immunogénicité des acides aminés libres ou groupés en petits peptides constituent un avantage théorique par rapport aux protéines entières. En pratique pédiatrique, les solutés semi-élémentaires ou polymériques sont les plus utilisés (Cezard et coll., 1996). Des travaux récents chez l'adulte suggèrent l'intérêt d'un enrichissement de l'alimentation en acides gras de la série n-3 (AG n-3) sur la durée de la période de rémission (Belluzi et coll., 1996). Le statut en AG n-3 est abaissé dans la maladie de Crohn (Kuroki et coll., 1997), or ces AG inhibent la synthèse de

leucotriènes proinflammatoires (Hodgson, 1996). En cours d'évaluation chez l'enfant, cette approche illustre le concept de nutrition spécifique. L'apport nutritionnel est ici modulé pour ses effets « pharmacologiques » sur les étapes de l'inflammation.

Mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies héréditaires (Kerem et Kerem, 1996). Elle se caractérise par une atteinte pulmonaire et digestive due à une anomalie, déterminée génétiquement, des canaux chlore des cellules de l'organisme. La mucoviscidose est associée dans 34 % des cas à un retard de croissance pondérale (Dodge et O'Rawe, 1996). L'augmentation de la dépense énergétique (Girardet et coll., 1994), des apports énergétiques insuffisants (Kawchak et coll., 1996), une malabsorption des graisses et des protéines, des anomalies du métabolisme protéique (Kien et coll., 1996) et la récurrence d'épisodes infectieux contribuent à la dénutrition (Roulet, 1994), qui est un facteur du pronostic de la maladie (Sproul et Huang, 1991). La mucoviscidose constitue l'un des domaines où la prise en charge nutritionnelle a montré son intérêt non seulement sur l'état nutritionnel des enfants, mais aussi sur le pronostic de la maladie (Corey et coll., 1988). Cette prise en charge consiste en une supplémentation par des compléments oraux, ou le plus souvent en une nutrition entérale nocturne. La supplémentation en vitamines est détaillée dans un article de consensus (Ramsey et coll., 1992). Le rôle des AG n-3 ainsi que d'un régime substituant une partie de l'apport glucidique par des graisses afin de diminuer la production de CO₂ fait l'objet d'évaluations en cours (Kane et Hobbs, 1991). La mucoviscidose apparaît comme un excellent exemple où la nutrition, au même titre que l'amélioration des protocoles d'antibiothérapie ou de kinésithérapie, a permis l'amélioration du pronostic d'une pathologie.

Insuffisance intestinale

La possibilité d'administrer au long cours des solutés hyperosmolaires comportant macronutriments, électrolytes, micronutriments et vitamines a transformé le pronostic de l'insuffisance intestinale chez l'enfant (De Potter et coll., 1994) comme chez l'adulte (Messing et coll., 1995). Il s'agit ici d'un succès indiscutable d'une thérapeutique nutritionnelle, car auparavant le patient mourait dans une grande majorité des cas. Un apport entéral seul ne peut suffire pour couvrir les besoins énergétiques et nutritionnels qualitatifs de ces patients dont l'intestin grêle a été réséqué pour des raisons thérapeutiques ou ne peut assurer ses fonctions d'absorption. Chez l'enfant, les causes sont le syndrome du grêle court (Goulet et coll., 1991 ; Vanderhoof et Langnas, 1997), complication d'entérocolite nécrosante ou de malformation, les pseudo-obstructions intestinales chroniques, les diarrhées graves rebelles (Goulet et coll., 1998) ou certaines formes de la maladie de Crohn. La

nutrition parentérale est maintenant bien codifiée, sûre et fiable (Ricour et coll., 1993). Cependant, la présence d'un cathéter central à demeure expose au risque infectieux et l'hépatopathie de la nutrition parentérale (NP) reste une complication redoutée en pédiatrie. La volonté des équipes soignantes de concilier une approche thérapeutique sophistiquée avec une vie « normale » mérite d'être soulignée. La faisabilité de cette prise en charge à forte contribution technique « à domicile » constitue un progrès considérable (Leonberg et coll., 1998) permettant de conserver autant que faire se peut une cohésion de la cellule familiale autour de l'enfant. Elle est rendue possible par :

- une structure adaptée pour former la famille et l'enfant au maniement du matériel ;
- des progrès dans la formulation des solutés afin d'étendre leur durée de validité ;
- une logistique d'acheminement sans rupture de la chaîne du froid ;
- une astreinte téléphonique 24h/24.

Dans une majorité de cas, la nutrition parentérale peut être levée dès que l'autonomie digestive est retrouvée. Chez certains enfants, le sevrage de la NP est impossible. Dans une large série publiée, 24 enfants sur 224 restent dépendants de la NP après 5 ans (Colomb et coll., 1996). L'impact psychologique de cette thérapeutique et la survenue de complications posent les limites de la méthode et questionnent sur son éthique. La transplantation intestinale offre une alternative pour ces enfants, actuellement en voie d'évaluation (Reyers et coll., 1998 ; Goulet et coll., 1997).

Pathologies neuro-musculaires

Les pathologies neurologiques couvrent un large éventail de situations allant de l'infirmité motrice cérébrale à la pathologie neuro-musculaire. Elles possèdent un certain nombre de points communs :

- un handicap souvent lourd et une prise en charge au long cours ;
- un degré variable de dépendance à un tiers pour l'alimentation ;
- des besoins énergétiques variables, diminués par une incapacité motrice (Hankard et coll., 1996a), augmentés par des mouvements anormaux ou des complications infectieuses.

Les conséquences nutritionnelles de la myopathie de Duchenne de Boulogne sont bien explorées (Willig et coll., 1993 ; Haymond et coll., 1978 ; Rennie et coll., 1982 ; Hankard, 1998). À un stade précoce de la maladie, l'obésité aggrave le handicap et complique la chirurgie. Plus tardivement, les difficultés d'alimentation, le travail respiratoire accru ainsi que la récurrence d'épisodes infectieux contribuent à créer une dénutrition. Sur le plan thérapeutique, un contrôle pondéral est nécessaire dès le début de l'évolution de la maladie, et s'accompagne ultérieurement d'une supplémentation calorique. La prise en charge nutritionnelle de la myopathie de Duchenne de Boulogne est spécifique. Ainsi, les courbes de croissance pondérale ont été adaptées à la perte de masse musculaire (à 10 ans, 25 % de la masse musculaire d'un enfant témoin)

(Griffiths et Edwards, 1988). Des travaux récents ont précisé le retentissement de l'amyotrophie sur la dépense énergétique de repos (Hankard et coll., 1996a). Enfin, une modulation de la composition de l'apport nutritionnel pourrait permettre de limiter la dégradation protéique chez ces enfants, ouvrant là encore le domaine de la nutrition spécifique (Hankard et coll., 1998).

En pratique, le clinicien était confronté à la difficulté de poursuivre à domicile une prise en charge entreprise à l'hôpital, car les solutions nutritives n'étaient pas couvertes par un remboursement par la Sécurité sociale. Il faut souligner les efforts de la cellule nutrition de l'Association française contre les myopathies (AFM) qui vient d'obtenir une tarification interministérielle des prestations sanitaires (TIPS) pour ces produits, dans cette indication, après des années de débat avec les pouvoirs publics. Aussi, si la dénutrition n'est plus considérée comme une fatalité par un nombre croissant de soignants, une même démarche doit être consentie par les pouvoirs publics notamment pour permettre cette prise en charge au domicile, ce qui est un objectif primordial en pédiatrie.

Sida et pathologie tumorale

Ces deux pathologies sont ici regroupées car elles relèvent d'un même mécanisme faisant intervenir la réponse cytokinique à la maladie qui entraîne une cachexie (Grunfeld et Feingold, 1992). La perte de poids et de masse maigre est un index pronostique de mortalité dans le sida, même si la relation de causalité reste un sujet de polémique (Kotler et coll., 1989). Chez l'enfant atteint de sida, la nutrition entérale (Henderson et coll., 1994 ; Dabbas-Tyan et coll., 1997a) ou parentérale (Dabbas-Tyan et coll., 1997b), lorsque diarrhée et malabsorption interdisent la voie entérale, améliore le poids. Cependant, le gain de masse corporelle concernerait surtout la masse grasse, sans effet sur la croissance staturale, et le gain fonctionnel reste à évaluer (Henderson et coll., 1994 ; Dabbas-Tyan et coll., 1997a et b). Une étude randomisée et contrôlée récente suggère un effet bénéfique de la nutrition parentérale sur la survie à long terme dans le sida de l'adulte (Melchior et coll., 1996, 1998), mais de tels résultats restent à obtenir chez l'enfant. Les données qui concernent l'effet d'une supplémentation nutritionnelle en oncologie sont de la même manière limitées et manquent d'études contrôlées. Le sida et l'oncologie illustrent bien la difficulté d'évaluation d'une thérapeutique nutritionnelle. Pour l'équipe soignante et la famille, le bénéfice de la prise en charge nutritionnelle est manifeste et la mise en place d'études contrôlées soulève la question de l'éthique. À l'inverse, le manque de données rigoureuses alimente la controverse. L'effet de la nutrition sur le cours de la maladie et non seulement sur le poids ou l'effet combiné de la thérapeutique étiologique reste discuté.

Cardiopathies congénitales

Les cardiopathies congénitales sont fréquemment associées à une dénutrition qui conditionne le pronostic de la correction chirurgicale (Forchielli et coll., 1994). Les cardiopathies cyanogènes retentissent en règle sur la croissance staturopondérale, alors que les cardiopathies non cyanogènes ont un effet uniquement sur le poids. L'augmentation du travail du muscle cardiaque, la stimulation de l'hématopoïèse, l'ischémie relative du territoire splanchnique et une anorexie contribuent à la dénutrition dans cette pathologie. Sur le plan pratique, l'insuffisance cardiaque impose une adaptation de l'apport hydrique et sodé des solutés de nutrition qui sont le plus souvent administrés par voie digestive.

De nombreuses pathologies ne sont pas abordées ici. La nutrition est, bien entendu, un élément clé de la thérapeutique des maladies métaboliques. Comme pour la nutrition parentérale, il faut souligner les efforts des soignants pour dépasser la complexité de ces régimes et les intégrer à la vie de tous les jours, ce qui est un facteur primordial d'observance (Ricour et coll., 1993). La nutrition est de même au centre de la prise en charge de la maladie coéliquaue et de bien d'autres pathologies.

Précarisation : une cause émergente de dénutrition chez l'enfant ?

La dénutrition chez l'enfant ne peut être abordée sans évoquer le contexte économique du pays. La précarité est régulièrement à la « une » de nos journaux. En 1994, 10 % des ménages avaient moins de 3 200 F par mois pour vivre (Simon et Marte, 1998). Cette proportion s'élevait à 21 % pour les familles monoparentales et à 19 % pour les ménages de moins de 30 ans, soit une nette augmentation par rapport à 1974 (respectivement 14 % et 9 % pour ces mêmes catégories) (Simon et Marte, 1998). Une même tendance se retrouve aux États-Unis et en Grande-Bretagne (Platt, 1997 ; Alaimo et coll., 1998). L'impact de la précarisation sur les comportements alimentaires est rapporté dans la dernière étude nationale américaine sur l'état de santé et de nutrition de la population (NHANES III) (Alaimo et coll., 1998). Cinq à 7 % des enfants âgés de 2 mois à 16 ans vivent dans un foyer familial qui connaît une précarité alimentaire (15 % à 17 % pour les familles les plus pauvres). La précarité alimentaire touche plus particulièrement les familles monoparentales (32 % à 47 % suivant le niveau de ressources).

Sur un plan qualitatif, un faible niveau de ressources se caractérise par une consommation d'aliments à fort pouvoir calorique (matières grasses, dérivés de la viande, lait entier, conserves, pommes de terre), par une moindre diversité notamment pour les légumes, fruits et autres produits frais, et par une forte consommation de sel (snacks divers) (James et coll., 1997). Il est un

facteur de risque de carences spécifiques, notamment en fer, dont le retentissement sur le développement psychomoteur du jeune enfant constitue un enjeu de santé publique (Lozoff, 1994 ; Lozoff et coll., 1996).

Sur un plan quantitatif, 3 % des enfants « sautent un repas » car le revenu familial ne permet pas de faire autrement. En France, un nombre croissant de familles démunies retirent leurs enfants des cantines scolaires (Le Bihan et coll., 1997) sans que l'on puisse dire pour l'instant si cette tendance affecte ou non l'état nutritionnel des enfants. De même, l'impact de l'état nutritionnel des mères sur le développement de leur enfant reste à documenter dans cette population. Aussi il est urgent de sensibiliser la communauté médicale et les pouvoirs publics au problème de la dénutrition dans les classes sociales les plus défavorisées (Finberg, 1997 ; Le Bihan et coll., 1997). Une évaluation est indispensable pour déterminer s'il y a indication à mettre en place un programme d'aide nutritionnelle aux enfants issus de milieux défavorisés. L'importance de l'état nutritionnel du jeune enfant sur son développement ultérieur justifie une évaluation spécifique de ce groupe d'âge ainsi que des mères. Extrêmement alarmante, la précarisation pourrait modifier la façon de considérer la dénutrition de l'enfant pour les années à venir.

Nutrition spécifique et nutrition thérapeutique

La nutrition spécifique constitue une voie d'avenir dans le domaine de la nutrition thérapeutique. La nutrition est « spécifique » lorsqu'elle est destinée à moduler une fonction physiologique. Elle concerne certains acides aminés et acides gras qui pourraient être utilisés en clinique pour moduler notamment le métabolisme protéique ou la réponse immunitaire. En théorie, un déficit ne peut toucher que les acides aminés essentiels puisqu'ils ne peuvent être synthétisés par l'organisme. La recherche en nutrition a fait évoluer ce concept qui repose sur les travaux de Rose (1957). En effet, la synthèse de certains acides aminés ne peut subvenir aux besoins en cas de stress (glutamine, arginine, proline) ou d'immaturation des systèmes enzymatiques de synthèse (taurine, cystéine). Aussi ces acides aminés sont considérés comme « conditionnellement essentiels » (Darmaun, 1998). Le rôle potentiel de la glutamine comme « régulateur » de l'anabolisme protéique (Hankard et coll., 1996b) ou de l'arginine dans la réponse au stress renforce l'intérêt porté sur ces acides aminés en thérapeutique humaine. L'utilisation de ces acides aminés en clinique reste cependant en cours d'évaluation.

Un autre exemple de l'effet thérapeutique spécifique de certains nutriments concerne les acides gras de la série n-3 qui possèdent un effet inhibiteur sur la synthèse des leucotriènes pro-inflammatoires. Une supplémentation en acides gras de la série n-3 dans la maladie de Crohn permet d'allonger le temps de rémission (Belluzi et coll., 1996) ; son évaluation dans d'autres pathologies inflammatoires est en cours. Enfin, la synthèse des acides docosahexaénoïque

(22 :6n-3) et eicosapentaénoïque (20 :5n-3) est insuffisante chez le prématuré. Leur caractère « conditionnellement essentiel » est suggéré par une amélioration des performances visuelles à 1 an (Carlson et Werkman, 1996) chez des prématurés recevant un lait supplémenté en ces acides gras.

En conclusion, l'efficacité de la prise en charge nutritionnelle est le plus souvent jugée sur une amélioration de l'état nutritionnel du patient. Le bénéfice en termes de gain fonctionnel ou de qualité de vie n'est que peu souvent documenté. Aussi, l'intérêt de la prise en charge nutritionnelle est souvent controversé, d'autant que l'intrication entre état nutritionnel et pathologie causale rend difficile une évaluation rigoureuse et objective de l'effet de la nutrition sur l'évolutivité de la maladie. C'est pourtant ce type d'évaluation, effectuée dans le cadre d'études à haut niveau de preuve, qui permettra d'affirmer la nutrition en tant que thérapeutique à part entière. La prise en charge nutritionnelle de la mucoviscidose a montré son efficacité non seulement sur l'état nutritionnel mais aussi sur l'évolutivité de la maladie, et constitue une excellente illustration de cette démarche. Des efforts restent à produire afin que la nutrition thérapeutique concerne l'ensemble de la pathologie pédiatrique.

Une étude anglaise récente recense 8 % de dénutris parmi les enfants hospitalisés en médecine/chirurgie, dont 35 % bénéficieront d'un avis nutritionnel avisé par un médecin compétent ou une diététicienne (Hendrikse et coll., 1997). Les insuffisances de l'alimentation en milieu hospitalier ont récemment été identifiées dans le rapport du Pr Guy-Grand au ministre chargé de la Santé (1997). La sensibilisation croissante des médecins et soignants, la mise en place récente de structures transversales hospitalières et les Comités de liaison alimentation nutrition vont contribuer à élargir le champ de la nutrition thérapeutique (Ricour, 1997). Le corollaire est une augmentation prévisible des dépenses de soins dans ce secteur. L'exemple de la myopathie de Duchenne de Boulogne souligne les problèmes du remboursement des suppléments nutritionnels par la Sécurité sociale. Au total, les progrès réalisés depuis 30 ans ont permis la mise en place d'une thérapeutique nutritionnelle puissante et fiable. La réalisation à domicile de cette prise en charge, aussi technique et complexe soit-elle, est à la mesure de ce que l'on peut attendre d'une société hautement développée. En marge de ces techniques sophistiquées, une évaluation urgente des conséquences de la paupérisation sur l'état nutritionnel des enfants est nécessaire pour guider la thérapeutique nutritionnelle de demain.

BIBLIOGRAPHIE

- ALAIMO K, BRIEFEL RR, FRONGILLO EA JR, OLSON CM. Food insufficiency exists in the United States : results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Pub Health* 1998, 88 : 419-426

- BELLUZZI A, BRIGNOLA C, CAMPIERI M, PERA A, BOSCHI S, MIGLIOLI M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996, **334** : 1557-1560
- CARLSON SE, WERKMAN SH. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until two months. *Lipids* 1996, **31** : 85-90
- CEZARD JP, FAURE C, HUGOT JP, BESNARD M, NAVARRO J. Treatment of Crohn disease in children. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20** : B50-B55
- COLOMB V, DE POTTER S, GOULET O, CUENOD B, SALOMON R et coll. Potential candidates for small bowel transplantation in pediatric patients on home parenteral nutrition. *Transpl Proc* 1996, **28** : 2698
- COREY M, MCLAUGHLIN, WILLIAMS M, LEVISON H. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988, **41** : 588-591
- DABBAS-TYAN M, DEBRE M, FUNCK-BRENTANO I, RICOUR C, BLANCHE S, GOULET O. Home enteral nutrition in human immunodeficiency virus infected children. *Clin Nutr* 1997a, **16** : 1
- DABBAS-TYAN M, GOULET O, COLOMB V, DEBRE M, FUNCK-BRENTANO I et coll. Home parenteral nutrition in human immunodeficiency virus infected children. *Clin Nutr* 1997b, **16** : 50
- DARMAUN D. Que reste-t-il du concept d'acides aminés essentiels ? *Nutr Clin Metab* 1998, **12** : 129-136
- DE POTTER S, GOULET O, COLOMB V, LAMOR M, CORRIOL O, RICOUR C. Long-term home parenteral nutrition in pediatric patients. *Transpl Proc* 1994, **26** : 1443
- DODGE JA, O'RAWE AM. Nutritional aspects in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996, **8** : 739-743
- FINBERG L. Infantile malnutrition redux. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997, **151** : 870
- FORCHIELLI ML, MCCOLL R, WALKER WA, LO C. Children with congenital heart disease : a nutrition challenge. *Nutr Rev* 1994, **52** : 348-353
- GIRARDET JP, TOUNIAN P, SARDET A, VEINBERG F, GRIMFELD A et coll. Resting energy expenditure in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994, **18** : 214-221
- GOULET OJ, REVILLON Y, JAN D, DE POTTER S, MAURAGE C, LORTAT-JACOB S. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr* 1991, **119** : 18-23
- GOULET OJ, JAN D, BROUSSE N, REVILLON Y, RICOUR C. Intestinal transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997, **25** : 1-11
- GOULET OJ, BROUSSE N, CANIONI D, WALKER-SCHMITH JA, PHILLIPS AD. Syndrome of intractable diarrhoea with persistent villous atrophy in early childhood : a clinico-pathological survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998, **26** : 151-161
- GRIFFITHS R, EDWARDS R. A new chart for weight control in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1988, **63** : 1256-1258
- GRUNFELD C, FEINGOLD KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992, **327** : 329-337

- GUY-GRAND B. Rapport de mission sur l'alimentation en milieu hospitalier. 1997, 1-73
- HANKARD R, GOTTRAND F, TURCK D, CARPENTIER A, ROMON M, FARRIAUX J. Resting energy expenditure and energy substrate utilization in children with Duchenne muscular dystrophy. *Ped Res* 1996a, **40** : 1-5
- HANKARD R, HAYMOND M, DARMAUN D. Effect of glutamine on leucine metabolism in humans. *Am J Physiol* 1996b, **271** : E748-E754
- HANKARD R. Duchenne muscular dystrophy : a model for studying the contribution of muscle to energy and protein metabolism. *Reprod Nutr Dev* 1998, **38** : 181-186
- HANKARD, R, HAMMOND D, HAYMOND M, DARMAUN D. Oral glutamine slows down whole body protein breakdown in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Res* 1998, **43** : 222-226
- HAYMOND, M, STROBEL K, DEVIVO K. Muscle wasting and carbohydrate homeostasis in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1978, **28** : 1224-1231
- HENDERSON RA, SAAVEDRA JM, PERMAN JA, HUTTON N, LIVINGSTON RA, YOLKEN RH. Effect of enteral tube feeding on growth of children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994, **18** : 429-434
- HENDRIKSE WH, REILLY JJ, WEAVER LT. Malnutrition in a children's hospital. *Clin Nutr* 1997, **16** : 13-18
- HODGSON HJ. Keeping Crohn's disease quiet. *N Engl J Med* 1996, **334** : 1599-1600
- HOUTKOOPER LB, GOING SB, LOHMAN TG, ROCHE AF, VAN LOAN M. Bioelectrical impedance estimation of fat-free mass in children and youth : a cross validation study. *J Appl Physiol* 1992, **72** : 366-373
- JAMES WPT, NELSON M, RALPH A, LEATHER S. The contribution of nutrition to inequalities in health. *Br Med J* 1997, **314** : 1545-1549
- KANAWATI AA, MCLAREN DS. Assessment of marginal nutrition. *Nature* 1970, **228** : 573-575
- KANE RE, HOBBS P. Energy and respiratory metabolism in cystic fibrosis : the influence of carbohydrate content of nutritional supplements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991, **12** : 217-223
- KAWCHAK D, ZHAO H, SCANLIN TF, TOMEZSKO JL, CNAAN A, STALLINGS VA. Longitudinal prospective analysis of dietary intake in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996, **129** : 119-129
- KEREM E, KEREM B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulm* 1996, **22** : 387-395
- KIEN CL, ZIPF WB, HORSWILL CA, DENNE SC, MCCOY KS, O'DORISIO TM. Effects of feeding on protein turnover in healthy children and in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1996, **64** : 608-614
- KOTLER DP, TIERNEY AR, WANG J, PIERSON RN. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989, **50** : 444-447
- KUROKI F, IIDA M, MATSUMOTO T, AOYAGI K, KANAMOTO K, FUJISHIMA M. Serum n 3 polyunsaturated fatty acids are depleted in Crohn's disease. *Dig Dis sci* 1997, **42** : 1137-1141

- LE BIHAN G, MICHAUD C, BRIXI O. School lunch and nutrition of pupils ended in disadvantaged environments : reports, stakes, assistance with the decision. *Santé Publique* 1997, **9** : 19-34
- LEONBERG BL, CHUANG E, EICHER P, TERSHAKOVEC AM, LEONARD L, STALLINGS VA. Long-term growth and development in children after home parental nutrition. *J Pediatr* 1998, **132** : 461-466
- LOZOFF B. Iron deficiency and infant development. *J Pediatrics* 1994, **125** : 577-578
- LOZOFF B, WOLF AW, JIMENEZ E. Iron-deficiency anemia and infant development : effects of extended oral iron therapy. *J Pediatr* 1996, **129** : 382-389
- MELCHIOR JC, CHASTANG C, GELAS P, CARBONNEL F, ZAZZO JF et coll. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients : a controlled randomized prospective trial. The French Multicenter Total Parenteral Nutrition Cooperative Group Study. *AIDS* 1996, **10** : 379-384
- MELCHIOR JC, GELAS P, CARBONNEL F, ZAZZO JF, HENZEL D et coll. Improved survival by home total parenteral nutrition in AIDS patients : follow-up of a controlled randomized prospective trial. *AIDS* 1998, **12** : 336-337
- MESSING B, LEMANN M, LANDAIS P, GOUTTEBEL MC, GERARD-BONCOMPAIN M, SAUDIN F. Prognosis of patients with nonmalignant chronic intestinal failure receiving long-term home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1995, **108** : 1005-1010
- OLIVA MM, LAKE AM. Nutritional considerations and management of child with inflammatory bowel disease. *Nutrition* 1996, **12** : 151-158
- PLATT MJ. Child health statistical review. *Arch Dis Child* 1997, **77** : 542-548
- POISSON-SALOMON AS, COLOMB V, SERMET I, RICOUR C. Prise en charge du risque nutritionnel : vers une amélioration des pratiques. *Nutr Clin Metab* 1997, **11** : 161-168
- RAMSEY BW, FARRELL PM, PENCHARZ P, AND THE CONSENSUS COMMITTEE. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis : a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992, **55** : 108-116
- REILLY HM, MARTINEAU JK, MORAN A, KENNEDY H. Nutritional screening-evaluation and implementation of a simple risk score. *Clin Nutr* 1995, **14** : 269-273
- RENNIE M, EDWARDS R, MILLWARD D, WOLMAN S, HALLIDAY D, MATTHEWS D. Effects of Duchenne muscular dystrophy on muscle protein synthesis. *Nature* 1982, **296** : 165-167
- REYES J, BUENO J, KOCOSHIS S, GREEN M, ABU-ELMAGD K. Current status of intestinal transplantation in children. *J Pediatr Surg* 1998, **33** : 243-254
- RICOUR C, GHISOLFI J, PUTET G, GOULET O. Nutrition artificielle In : *Traité de nutrition pédiatrique*. Maloine 1993, 831-937
- RICOUR C. Une nouvelle stratégie hospitalière : le CLAN (Comite de Liaison-Alimentation Nutrition). *Nutr Clin Metab* 1997, **11** : 157-158
- ROBILLARD Y, MASHAKO L, CEZARD JP, NAVARRO J. Intérêt de la mesure du rapport périmètre brachial sur périmètre crânien (PB/PC) dans l'évaluation du statut nutritionnel du nourrisson et du jeune enfant. *Arch Fr Pédiatr* 1988, **45** : 5-10

- ROLLAND-CACHERA M, SEMPE M, GUILLOUD-BATAILLE M, PATOIS E, PEQUIGNOT-GUGGENBUHL F, FAUTRAD V. Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr* 1982, **36** : 178-184
- ROSE WC. The amino acid requirements of adult man. *Nutr Abstr Rev* 1957, **27** : 631-647
- ROULET M, SPICHER V, SCHAEFFNER C, SCHUTZ Y. Bioelectrical impedance analysis for nutritional assessment in cystic fibrosis patients. *Clin Ecol Cyst Fib* 1993, 271-274
- ROULET M. Protein-energy malnutrition in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr* 1994, **83** : 43-48
- SCHAEFER F, GEORGI M, SCHÄRER K. Usefulness of bioelectric impedance and skinfold measurements in predicting fat-free mass derived from total body potassium in children. *Pediatr Res* 1994, **35** : 617-624
- SEMPE M, PEDRON G, ROY-PERNOT MP. Auxologie, méthodes et séquences. Eds. Theraplix, Paris 1979, 25-64
- SIMON JF, MARTE S. Bilan du Monde. Ed Le Monde 1998, 135
- SPICHER V, ROULET M, SCHAEFFNER C, SCHUTZ Y. Bio-electrical impedance analysis for estimation of fat-free mass and muscle mass in cystic fibrosis patients. *Eur J Paediatr* 1993, **152** : 222-225
- SPROUL A, HUANG N. Growth patterns in children with cystic fibrosis. *J Paediatr* 1991, **118** : 865-872
- TEAHON K, PEARSON M, SMITH T, BJARNASON I. Alterations in nutritional status and disease activity during treatment of Crohn's disease with elemental diet. *Scand J Gastroenterol* 1995, **30** : 54-60
- TURCK D, GOWER-ROUSSEAU C, GOTTRAND F, MARTI R, SALOMEZ JL, COLOMBEL JF. Incidence des maladies inflammatoires du tube digestif chez l'enfant dans le Nord-Pas-de-Calais (1988-1992). *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : A244
- VANDERHOOF JA, LANGNAS AN. Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology* 1997, **113** : 1767-1778
- VARILLE V, CEZARD JP, DE LAGAUSIE P, BELLAICHE M, TOUNIAN P et coll. Resting energy expenditure before and after surgical resection of gut lesions in pediatric Crohn's disease. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1996, **23** : 13-19
- WATERLOW JC. Note on the assessment and classification of protein energy malnutrition in children. *Lancet* 1973, **2** : 87
- WILLIG T, CARLIER L, LEGRAND M, RIVIERE H, NAVARRO J. Nutritional assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1993, **35** : 1074-1082

9

Dénutrition de l'adolescent

L'anorexie mentale se situe à un carrefour bio-psycho-social. Elle est l'exemple type d'un trouble du comportement à l'origine duquel s'entremêlent des facteurs individuels de vulnérabilité, psychologiques sûrement, biologiques peut-être et des facteurs familiaux et culturels. Il s'agit d'une pathologie essentiellement psychologique, ayant des conséquences somatiques graves qui à leur tour retentissent sur l'état psychologique et contribuent à entretenir le trouble.

Anorexie mentale

L'anorexie mentale n'est pas une affection récente. La précision et la stéréotypie de son tableau clinique permettent de la reconnaître dans des descriptions de l'Antiquité, comme dans certains tableaux cliniques décrits par Avicenne (XI^e siècle), Richard Morton (1694), Whyte (1767) ou Nadeau (1783). Il faut pourtant attendre Lasègue et Gull en 1874 pour que le syndrome soit parfaitement individualisé dans sa clinique et ses risques évolutifs.

Données épidémiologiques

Les premières études réalisées en Suède (Nylander, 1971) et dans des écoles privées à Londres (Crisp et coll., 1976 ; Szmukler, 1983) estiment la prévalence de l'anorexie mentale chez les jeunes filles âgées de 16 ans ou plus entre 1 % et 1,2 %. Dans une des études les plus rigoureuses, celle qui porte sur toute la population âgée de 15 ans de la ville de Göteborg en Suède (Rastam et coll., 1989), le taux de prévalence cumulative de l'anorexie mentale chez les filles de 0 à 15 ans est de 0,70 %. Le taux de prévalence chez les filles de 15 à 20 ans est de 1,3 % dans l'étude de Rathner et Messner (1993). Trois études obtiennent des taux de prévalence plus faibles, en Australie (Ben-Towin et Morton, 1990), aux États-Unis (Whitaker et coll., 1990) et aux Açores (De Azevedo et Ferreira, 1992).

Comme on le sait depuis longtemps, l'anorexie mentale est une affection à large prédominance féminine. Elle peut néanmoins toucher les garçons. Dans les études épidémiologiques citées plus haut, le sex ratio garçon : fille est le

plus souvent compris entre 1 :9 (Rastam et coll., 1989) et 1 :14 (Jones et coll., 1980). Il est de 1 :16 dans une revue cumulative sur plus de 300 cas de patients traités pour anorexie mentale rapportés dans la littérature (Mester, 1981).

L'âge moyen de début de l'anorexie mentale chez les filles est de 15,8 ans dans l'étude de Cullberg et Engström-Lindberg (1988), et de 16,8 ans dans celle de Willi et coll. (1990). Dans cette dernière, l'intervalle moyen entre le début du trouble et l'hospitalisation est de 2,4 années.

C'est le suédois Theander qui, le premier, a signalé une apparente augmentation de l'incidence de l'anorexie mentale, montrant que dans les statistiques d'admissions des hôpitaux psychiatriques du sud de la Suède, l'incidence de l'anorexie mentale avait été multipliée par cinq en 20 ans (Theander, 1970). De même, les études de Camberwell (Kendell et coll., 1973), Monroe County (Jones et coll., 1980) et North-East Scotland (Szmukler et coll., 1986) montrent toutes une augmentation de l'incidence de l'anorexie mentale depuis 1960. L'étude de Lucas à Rochester (Lucas et coll., 1991) ne montre pas de changement dans l'incidence de l'anorexie mentale entre 1950 et 1979, mais une augmentation au cours des cinq années qui suivent (1980-1984). Dans l'étude de Willi et coll. en Suisse (1990), c'est entre 1956 et 1973 que l'incidence de l'anorexie mentale chez les femmes de 12 à 25 ans est en augmentation, elle reste stable par la suite. Enfin, deux études récentes portant toutes deux sur l'ensemble des premières hospitalisations psychiatriques au Danemark ont des résultats contraires : pour Nielsen (1990), l'incidence de l'anorexie mentale entre 1973 et 1987 n'augmente que relativement par rapport au chiffre des admissions psychiatriques en général, et non par rapport à l'ensemble de la population ; pour Moller-Madsen et Nystrup (1992), l'incidence de l'« anorexie mentale et autres troubles des conduites alimentaires » a augmenté entre 1970 et 1985.

Que conclure de ces données apparemment contradictoires ? Il est possible que l'incidence de l'anorexie mentale ait atteint un pic au début des années quatre-vingt, même si l'augmentation décrite doit être tempérée par l'amélioration des méthodes de détection des cas par rapport aux relevés plus anciens. Depuis les années quatre-vingt, l'incidence de l'anorexie elle-même serait restée stable, alors que des formes mixtes d'anorexie-boulimie plus ou moins sévères se seraient développées, comme l'indique dans l'étude de Willi et coll. (1990) l'augmentation significative du recours aux vomissements provoqués et de l'abus de laxatifs pendant la période 1983-1985 par rapport aux trois périodes antérieures (Flament, 1998 ; Wakeling, 1996).

Données cliniques et paracliniques

Dans sa forme la plus typique, l'anorexie mentale survient chez une adolescente, peu après le début de la puberté ou vers 16-17 ans. Le diagnostic est le plus souvent aisé tant du fait du caractère stéréotypé des symptômes que de la

séquence de leur déroulement. La triade classique anorexie-amaigrissement-aménorrhée reste d'actualité, mais sa clinique s'est nuancée avec la plus grande attention portée au contexte psychologique et la moindre fascination exercée par les symptômes les plus bruyants.

Données cliniques

La conduite anorexique demeure le maître symptôme qui annonce le plus souvent le début des troubles. Il ne s'agit pas d'une vraie anorexie, avec une perte passive de l'appétit, mais d'une conduite active de restriction alimentaire et de lutte contre la faim, en accord avec la peur de grossir et le désir de maigrir qui apparaissent, eux, comme les signes les plus spécifiques, dans la mesure où ils persistent malgré une perte de poids déjà significative, reflétant ainsi un trouble particulier de l'image du corps. La conduite anorexique s'accompagne souvent d'envies boulimiques, donnant lieu à de véritables accès boulimiques, à un moment ou l'autre de l'évolution, dans probablement plus d'un cas sur deux.

Les rites alimentaires sont bien décrits par l'entourage qu'ils contribuent à tyranniser : refus de participer au repas familial, saut systématique d'un repas, tri des aliments, refus de prendre une autre nourriture que celle que les malades cuisinent elles-mêmes, accès boulimique le plus souvent réalisé en cachette qui révèle l'échec de leur lutte active contre la faim. Tous ces troubles ont tendance à s'atténuer à l'extérieur du milieu familial. On peut en rapprocher la préoccupation concernant le fonctionnement intestinal, la prise abusive et souvent considérable de laxatifs (jusqu'à 1 à 2 boîtes par jour) ainsi que les vomissements provoqués postprandiaux qui, avec l'hyperactivité, représentent autant de moyens de contrôle du poids.

L'amaigrissement est provoqué, secondaire à la conduite de restriction alimentaire. Il dépasse rapidement 10 % du poids normal et peut atteindre 30 % à 50 % du poids initial. Sa rapidité est un facteur de risque. La méconnaissance de leur maigreur, de la part de ces malades, reflète l'importance du trouble quasi délirant de la perception de l'image de leur corps. L'aménorrhée est parfois première en date, mais généralement elle suit de quelques mois la restriction alimentaire. Il s'agit le plus souvent d'une aménorrhée secondaire, mais elle peut être primaire chez les jeunes filles chez lesquelles les troubles commencent avant que la puberté ait fait son apparition. Elle est remplacée chez le garçon par la disparition de tout désir sexuel et l'absence d'érection. L'absence de fatigue et l'hyperactivité motrice sont caractéristiques et souvent associées à la diminution de la durée de sommeil et à des mesures d'ascétisme : se tenir sur une jambe, marcher jusqu'à épuisement, dormir à même le sol.

L'anorexie mentale du garçon demeure relativement rare, de l'ordre de 10 % des cas. La peur de grossir est également au premier plan des symptômes. Les préoccupations hypocondriaques, concernant l'intérieur du corps et non plus son apparence, y sont plus habituelles que chez les filles. Le désir de maigrir

peut passer au second plan derrière le souci d'affirmer une virilité incertaine par le recours à une musculation effrénée.

Dans l'anorexie prépubère (8 % des anorexies mentales débutent avant 10 ans), les défenses de type schizoïde sont généralement prévalentes, accompagnées d'une forte composante obsessionnelle, ce qui aboutit à un pronostic plus sévère, retentissement statural et troubles graves de la personnalité au décours (Jeammet et coll., 1984). L'anorexie prépubère s'accompagne de relations familiales parfois singulièrement pathologiques, se rapprochant du syndrome de nanisme psycho-social, mais avec une organisation de la personnalité parfois plus figée. Elle doit être distinguée des anorexies péripubertaires, survenant avant les premières règles mais avec les premiers signes de la puberté, d'évolution beaucoup plus favorable.

L'anorexie tardive, chez la femme mariée, d'âge mûr, avec un ou plusieurs enfants, est souvent consécutive à un événement de vie. La dimension dépressive est plus nette, mais le pronostic pas nécessairement meilleur, avec une tendance à la chronicisation, des phobies extensives et un vécu paranoïde pouvant s'associer secondairement. À noter que, dans la majorité des cas, la femme a été marquée par une phase anorexique pendant l'adolescence, plus ou moins discrète et donc méconnue.

La question du diagnostic différentiel se pose peu en réalité, tant le problème reste de ne pas méconnaître l'anorexie mentale. Il est néanmoins nécessaire qu'un examen somatique et un bilan éliminent, uniquement en cas de doute important, les autres étiologies organiques d'amaigrissement et d'aménorrhée de l'adolescente :

- certaines infections (notamment la tuberculose) ;
- un syndrome de Turner ou de Stein-Lewenthal (donnant une aménorrhée) ;
- une maladie d'Addison (mais la kaliémie y est élevée, et il existe une asthénie) ;
- un panhyperpituitarisme ;
- une hyperthyroïdie ;
- un diabète ;
- une maladie de Crohn ou de Gaucher (mais il n'y a pas d'altération de l'image du corps, et la maigreur est reconnue) ;
- les néoplasies, incluant les tumeurs cérébrales (du diencephale ou de la fosse postérieure).

Le bilan clinique doit chiffrer la perte pondérale et apprécier les troubles trophiques : altération des phanères avec chute des cheveux, hyperpilosité, frilosité, ongles cassants, refroidissement et cyanose des extrémités, fonte musculaire, état dentaire dont la surveillance évolutive est fondamentale, polynévrites, voire œdèmes de carence dans les dénutritions sévères. Le bilan paraclinique initial se limite à évaluer la dénutrition : numération formule sanguine, où leucopénie et anémie sont fréquentes, ionogramme sanguin, pouvant objectiver une hypokaliémie avec alcalose hypochlorémique (en

particulier lors de vomissements et/ou prise de diurétiques). L'hypoprotidémie est rare, la glycémie et le bilan phosphocalcique sont en général normaux ; une élévation du cholestérol sanguin est fréquente, sans conséquence clinique. Une radiographie thoracique et surtout un électrocardiogramme (montrant le retentissement d'une éventuelle hypokaliémie) sont utiles. Il est en revanche néfaste de multiplier ensuite les examens complémentaires qui focaliseront l'attention de la patiente et de la famille sur une hypothétique pathologie organique, et inquiéteront outre mesure le médecin, l'obligeant à des rééquilibrations inutiles (fer, vitamines...) ou dangereuses (K⁺, régime hypocholestérolémiant...).

Données paracliniques et profil endocrinologique

Les données paracliniques citées sont fonctionnelles, c'est-à-dire secondaires à l'amaigrissement et réversibles (tableau 9.1).

Les taux sériques de leptine sont bas dans les anorexies non traitées mais ses relations avec les anomalies neuroendocrines liées à la dénutrition et son rôle possible dans les difficultés de renutrition demeurent imprécis (Eckert et coll., 1998).

Tableau 9.1 : Données paracliniques dans l'anorexie mentale.

Anémie hypochrome, modérée ou sévère, avec carence martiale dans les formes évoluées, ou déficit en acide folique

Leucopénie, hyperlymphocytose

Hypokaliémie, alcalose hypochlorémique, dues aux vomissements, aux laxatifs et/ou aux diurétiques

Hyponatémie, dans le cas de dénutrition sévère, ou de potomanie associée

Glycémie normale, avec diminution de la tolérance en glucose et hypo-insulinémie basale

Hypolipidémie, cholestérol et triglycérides augmentés, ainsi que les LDL et ApoB

Hypoprotidémie et hypoalbuminémie, en cas de dénutrition sévère

Hyperamylasémie, en cas de vomissements

Augmentation de la créatinine : insuffisance rénale fonctionnelle, en cas de dénutrition sévère

Augmentation de la bilirubine et des transaminases : souffrance hépatique, en cas de dénutrition sévère, hypercaroténémie (Sherman et coll., 1994)

Hypocalcémie hypophosphotémie (Birmingham et coll., 1996)

ECG : bradycardie sinusale, troubles de la conduction (d'où une prudence pour utiliser les antidépresseurs tricycliques)

EEG : perturbations légères, à type d'anomalies généralisées et d'altération des rythmes non significatifs

Scanner cérébral : atrophie cérébrale réversible ; dilatation des scissures corticales et des sillons interhémisphériques (Golden et coll., 1995)

Dysfonctionnement gastro-intestinal : perturbation du sentiment de satiété et de vidange gastrique, accélération du transit oro-cæcal, en cas de poids très bas

Ostéodensitométrie : diminution de la densité minérale osseuse ; ostéoporose secondaire à la diminution de la formation osseuse et à l'augmentation de la résorption osseuse, elles-mêmes secondaires à l'hypercortisolémie et à l'hypogonadisme

Les globulines sériques liées aux hormones sexuelles (SHBG) (préalbumine, transferrine, ceruloplasmine, *retinol-binding globulin*) pourraient constituer un index fiable de l'état nutritionnel de ces patientes (Barbe et coll., 1993).

On relève chez l'anorexique mentale en phase de dénutrition sévère l'existence de modifications immunologiques : élévation des IgM sériques totales ainsi que des auto-anticorps naturels (AAN) de type IgM, diminution des IgG sériques totales ainsi que des AAN de type IgG, ces modifications se corrigeant avec le gain pondéral. L'augmentation des IgM polyréactives naturelles pourrait favoriser une défense non spécifique contre l'infection (extrêmement rare chez l'anorexique mentale en phase de dénutrition) par augmentation des réactions d'opsonisation (Lévy-Soussan et coll., 1993).

Le profil endocrinologique de l'anorexie mentale est présenté dans le tableau 9.II.

Tableau 9.II : Profil endocrinologique de l'anorexie mentale.

Fonction thyroïdienne : euthyroïdie clinique, T3 et TSH normales et abaissement réversible de T3

Fonction corticotrope : pas d'anomalies cliniques ; cortisolémie et cortisol libre urinaire augmentés, disparition du rythme circadien du cortisol, ACTH normale

Fonction gonadotrope : dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, régression à un stade pré-pubertaire avec hypo-œstrogénie, perte du rétrocontrôle positif, disparition des pics spontanés de LH, diminution de LH et de FSH sériques, prolactinémie normale ou légèrement élevée, réceptivité ovarienne normale

Fonction somatotrope : taux basal d'hormone de croissance souvent augmenté, secondairement au jeûne glucidique

Autres : œdèmes, avec augmentation de l'aldostérone et de l'hormone antidiurétique

Différents signes de gravité imposant une hospitalisation en urgence :

- un amaigrissement important, rapide et brutal ;
- un BMI ≤ 14 ;
- une tension artérielle systolique inférieure à 9 ;
- une tension artérielle diastolique inférieure à 5 ;
- une bradycardie inférieure à 50 ;
- une hypothermie ;
- un sentiment d'épuisement physique (évoqué par la patiente), une apathie, une prostration ;
- des troubles de la conscience et de la vigilance : obnubilation, confusion, stupeur (ces signes pouvant être discrets, donc à rechercher soigneusement).

En cas de doute, une hospitalisation brève en médecine pour surveillance et bilan est bien sûr légitime, l'hospitalisation en psychiatrie étant de préférence à préparer en ambulatoire.

Plusieurs facteurs peuvent précipiter une décompensation aiguë : un séjour en altitude à plus de 1 500 mètres, un effort physique intense, une diarrhée, une maladie infectieuse intercurrente.

Évolution et pronostic

Les études longitudinales sur le devenir de l'anorexie font ressortir qu'il s'agit d'une affection potentiellement grave, qui doit toujours être prise au sérieux. Les répercussions somatiques immédiates ou à moyen et long termes en sont souvent graves et parfois mortelles (Alvin et coll., 1993).

La mort due aux effets de la dénutrition concerne environ 5 % des cas, ce qui est considérable pour un trouble psychique de l'adolescence. Le risque suicidaire n'est pas négligeable, surtout pour les formes qui évoluent vers la boulimie. Une étude sur près de cinq décennies comme celle de Theander en Suède montre que la mortalité augmente beaucoup avec le recul, et ce d'une façon très significative par rapport à l'augmentation naturelle du taux de mortalité avec l'âge. Ainsi avec un recul de 33 ans, on atteint un taux de mortalité de 18 % (Theander, 1985).

Les rechutes sont fréquentes et semblent concerner au moins 50 % des cas. Leur répétition rend plus difficile le traitement et moins efficaces les mesures de séparation. Néanmoins, elles ne sont pas en elles-mêmes un facteur de mauvais pronostic. En revanche, le déni de l'anorexie l'est davantage, notamment au-delà de quatre ans.

L'anorexie chronique est particulièrement sévère, non seulement par son pronostic vital, mais aussi par ce qu'elle représente de restriction et d'appauvrissement de la vie affective, relationnelle et même professionnelle, la conduite anorexique s'étendant progressivement mais inéluctablement à l'ensemble des investissements.

La guérison est diversement appréciée suivant les critères choisis, et les études parlent prudemment de résultats bons ou satisfaisants au moment de l'enquête. Elle concerne 60 à 80 % des cas, si on prend en compte les seuls paramètres symptomatiques de la conduite anorexique : anorexie, amaigrissement, aménorrhée. Elle n'est plus que de 30 % à 50 % si on fait intervenir des critères de personnalité tenant compte de l'existence d'autres symptômes psychiatriques et de la qualité de l'insertion sociale et affective. Il faut un certain recul avant d'affirmer la guérison et il paraît nécessaire de ne pas s'en tenir aux seuls critères symptomatiques, même si la reprise du cycle menstruel semble de bon pronostic. Le fonctionnement mental dans son ensemble, ainsi que la qualité et les modalités des investissements et des relations doivent également être considérés. La guérison de l'anorexie mentale est un processus lent qui n'est que rarement inférieur à 4 ans. Il ressort des dernières études longitudinales, et l'expérience le confirme, que ce délai est souvent une étape charnière dans le cours de l'évolution. Mais des guérisons complètes restent possibles jusqu'à 15 ans et plus après le début.

Une étude française portant sur le devenir de 129 cas, avec un recul de 4 à 20 ans et une moyenne de 11 ans, montre une répartition des modalités évolutives comparable à la fourchette optimale des études étrangères similaires, soit 7 % de décès, 80 % de normalisation de poids et des conduites

alimentaires, 70 % de retour des règles mais un peu moins de 50 % d'état psychologique jugé satisfaisant (Jeammet et coll., 1991). Les troubles psychiatriques susceptibles d'apparaître dans les suites de l'anorexie sont très variables et concernent pratiquement toute la nosographie. Néanmoins, les plus habituels sont de l'ordre de la dépression, des phobies invalidantes et restreignant beaucoup les contacts affectifs et sociaux, et de la pathologie obsessionnelle compulsive.

L'importance d'un écart possible entre l'apparence donnée par l'ancienne anorexique et la réalité de sa vie intime est caractéristique de cette pathologie. En effet, on ne peut qu'être frappé par la différence entre la fréquence d'une bonne insertion professionnelle et l'ampleur des difficultés de la vie intime et par celle qui existe entre le bon résultat pondéral et la persistance de difficultés alimentaires.

Facteurs étio-pathogènes

L'étiologie proprement dite de l'anorexie mentale demeure inconnue. On sait en revanche que de nombreux facteurs contribuent à son apparition, sans qu'il soit toujours facile de discriminer ceux qui jouent un rôle dans sa survenue et ceux qui entretiennent le trouble. On connaît également le rôle déterminant des facteurs psychologiques, individuels et familiaux, dans le traitement, preuve *a posteriori* de leur importance probable dans le déclenchement du trouble.

Facteurs biologiques

Ces facteurs à l'œuvre dans l'anorexie mentale restent encore pour l'essentiel à l'état d'hypothèses. On constate un certain nombre de faits qui apparaissent relever davantage des effets secondaires de la dénutrition que de facteurs étiologiques. Il en est ainsi du dysfonctionnement de l'axe gonadotrope-hypothalamopituitaire. L'élévation du cortisol plasmatique, l'abaissement du métabolisme du cortisol, l'élévation du CRH (*corticotropin-releasing hormone*) et des opiacés endogènes, une sérotonine abaissée apparaissent secondaires à la dénutrition. Des dysfonctionnements hypothalamo-hypopituitaires-adrénaux ont été mis en évidence. Il en est de même d'une altération de l'immunoréactivité en rapport avec certains neuropeptides centro-spinaux (γ et $\gamma\gamma$) (Lucas et coll., 1991 ; Kaye et coll., 1990). Des anomalies du tractus gastro-intestinal et de certains peptides jouant un rôle dans les mécanismes de la satiété et de la plénitude gastrique sont activement recherchées, mais là encore sans qu'il soit possible pour le moment d'en déduire des considérations étio-pathogéniques. Ainsi l'hyperactivité, le stress et le régime amaigrissant peuvent élever la cholécystokinine dans l'anorexie et perturber la vidange gastrique et la satiété (Pirke et Planck, 1991).

Enfin, des recherches sont conduites pour chercher d'éventuels supports génétiques. Elles s'appuient pour le moment sur la variation significative de la

distribution du taux d'anorexie entre les jumelles homo- et hétérozygotes avec les incertitudes propres à ce genre d'études (Holland et coll., 1984). Il est en effet toujours difficile de savoir si la forte concordance entre les monozygotes est liée à des facteurs génétiques (et de quel ordre pour un comportement aussi complexe que l'anorexie) ou résulte de facteurs environnementaux et développementaux favorisés par la ressemblance et les troubles de l'identité qui peuvent s'ensuivre.

Facteurs psychologiques

Ces facteurs individuels et familiaux tiennent un rôle déterminant dans le déclenchement, l'entretien et le traitement de l'anorexie. En effet, il est aisé de constater l'importance des facteurs relationnels sur l'état des patientes anorexiques ; la transformation possible des conduites anorexiques en troubles du caractère, manifestations d'angoisse ou dépressives, symptômes phobiques, obsessionnels ou hystériques ; l'existence enfin d'une fragilité de la personnalité pré- et postmorbide.

Ce type de personnalité doit être mis en rapport avec le milieu familial, les modalités relationnelles et éducatives qui y règnent et la place qu'occupe la future anorexique. Une relation de complétude avec un membre de la fratrie est fréquente. Schématiquement, les parents se caractérisent par l'importance de leur émotivité, leur difficulté à poser des limites à leur fille, leur quasi-impossibilité à entrer en conflit avec elle. En revanche, ils passent facilement d'une relation idéalisée et fusionnelle à une relation de rejet.

Facteurs culturels

Leur rôle ne peut pas être éludé du simple fait de l'accroissement de la fréquence de l'anorexie en fonction de ce que l'on appelle l'« occidentalisation » du mode de vie. Il est cependant probable que leur influence ne s'exerce pas d'une façon aussi simple qu'il pourrait paraître. Par exemple, ce ne sont vraisemblablement pas tant les critères esthétiques de minceur qui jouent un rôle que les changements dans les modes de relation dans la famille ou que ce qu'on a pu appeler le développement de la « civilisation du *self* ». Celle-ci s'inscrit dans un idéal de civilisation qui prône l'affirmation de soi au travers d'un corps modelé suivant ses désirs, maîtrisé et contrôlé pour en faire un instrument de puissance et de conquête, davantage que de plaisir.

Traitement

Les objectifs du traitement sont doubles et répondent aux données tirées des connaissances étio-pathogéniques et de celles provenant des études sur le devenir. Celles-ci font ressortir l'importance spécifique du symptôme majeur, l'alimentation anormale et l'amaigrissement qui en résulte. Cette importance est le fait des risques physiques propres à la dénutrition, mais aussi de ses conséquences psychologiques : effets psychiques de la dénutrition ; utilisation

défensive de la conduite alimentaire pour freiner tout changement ; effets réorganisateurs sur la personnalité et rôle d'auto-entretien et même d'auto-renforcement de la conduite (Rock et Curran-Celentano, 1994).

Quelques principes généraux découlent de ces considérations (Agman et coll., 1994) :

- L'étroitesse des liens entre les objectifs impose une continuité thérapeutique. Dès le départ, une personne, référente, doit assurer la cohérence du projet thérapeutique et apparaître comme le garant de la propre cohérence et valeur de la patiente.
- Le premier contact et les premières réponses thérapeutiques prennent un relief particulier chez ces patientes particulièrement sensibles et vulnérables aux effets qu'elles produisent chez les autres.
- Il est dangereux de laisser la patiente s'installer dans sa conduite. Les interventions précoces apparaissent associées à un meilleur pronostic (Fischer et coll., 1995).
- Les parents doivent être associés à la démarche thérapeutique.
- Le traitement symptomatique a pour objectif de restaurer une nutrition normale et de changer les habitudes alimentaires afin de retrouver un poids normal. La reprise de la nutrition est à la fois une question quantitative mais également qualitative.

L'hospitalisation ne constitue pas une indication constante. On doit plutôt la tenir en réserve. En revanche, l'établissement d'emblée d'un contrat de poids, avec nécessité d'une reprise régulière jusqu'au poids fixé et hospitalisation en cas d'échec, semble nécessaire et plus dynamique. Ainsi conçu, et si l'on obtient une bonne collaboration des parents, le traitement symptomatique de l'anorexie ne représente pas un problème. La rapidité de la perte pondérale comme celle de la reprise ne constituent pas un facteur pronostique. Il semble plutôt préférable que la reprise se fasse lentement et que le temps d'hospitalisation puisse être suffisant (Baran et coll., 1995). La relation avec ces patientes étant souvent difficile, l'hospitalisation doit se faire de préférence dans les services spécialisés (Doyle, 1995).

Le traitement de la personnalité fait essentiellement appel aux psychothérapies. Il peut s'agir de psychothérapie de type cognitif, cognitivo-comportementale ou d'inspiration psychanalytique.

Les médications psychotropes occupent, de l'avis général, une place actuellement limitée et elles s'adressent uniquement aux symptômes psychiatriques associés. Les anxiolytiques peuvent être prescrits, mais à doses modérées et pour un temps bref en cas d'angoisse importante. Les antidépresseurs ne sont indiqués que lorsque la symptomatologie dépressive prend une place importante. Les neuroleptiques sont envisageables en cas de psychose associée ou d'évolution psychotique. Les neuroleptiques sédatifs, lévomépromazine (Nozinan®) et cyamémazine (Tercian®), peuvent être utiles à dose modérée en cas d'angoisse importante et à condition que la dénutrition ne soit pas trop importante.

En ce qui concerne les parents, si les entretiens réguliers avec le psychiatre référent s'avèrent insuffisants, une thérapie familiale structurée (d'inspiration systémique ou psychanalytique) peut être proposée. Elle est surtout indiquée et efficace dans les formes précoces d'anorexie mentale, mais reste un appoint utile quelle que soit la durée ou la gravité de l'évolution : ses buts généraux sont d'aider à se dégager de la focalisation sur le symptôme, d'assouplir les modalités les plus rigides et les plus pathogènes de communication, de faciliter la restauration de l'identité propre et des limites de chaque membre de la famille.

Mais le traitement symptomatique n'est pas le traitement de l'anorexie mentale. Il faut faire en sorte que ce premier temps nécessaire soit le prélude à une résolution en profondeur de la crise.

Troubles de la fertilité au cours de l'anorexie mentale

De nombreux travaux suggèrent que le poids, la composition corporelle, la répartition du tissu adipeux, les apports et l'équilibre alimentaire influencent la fertilité féminine. L'insuffisance du poids et de la masse grasse, la réduction des apports caloriques, les troubles du comportement alimentaire, l'hyperactivité et le vécu contraignant de l'environnement sont fréquemment associés dans les anomalies du cycle et de la fertilité (Bringer et Lefevre, 1997). Une évaluation de l'état nutritionnel doit faire partie de l'examen d'une femme présentant des troubles de l'ovulation ou une infertilité.

Physiopathologie de l'aménorrhée

Dans l'anorexie mentale (AM), l'aménorrhée peut précéder, suivre, ou être contemporaine de l'amaigrissement. Elle peut être primaire, mais est le plus souvent secondaire. Suivant les études, l'aménorrhée précède la perte de poids dans 1 cas sur 6 à 2 cas sur 3 (Cooper, 1974 ; Halmi, 1974 ; Jacobs, 1976 ; Hurd et coll., 1977 ; Haller, 1992). Elle renvoie à deux facteurs étiologiques étroitement intriqués : l'un est organique, lié à l'amaigrissement secondaire à la dénutrition, l'hyperactivité physique, peu impliquée dans la perte pondérale, jouant un rôle spécifique ; le second est psychogène. L'équivalent chez le garçon est l'absence de désir sexuel et d'érection.

Données biologiques

L'aménorrhée est secondaire à une insuffisance gonadotrope globale à l'origine d'une anovulation chronique. Cette insuffisance gonadotrope est dite globale car on retrouve une absence de maturation folliculaire ovarienne dont témoignent l'effondrement de la sécrétion œstrogénique et les données de l'histologie endométriale. Elle entre dans le cadre des insuffisances gonadotropes hypothalamiques fonctionnelles dont l'altération ou l'origine est située au niveau des interactions entre le système nerveux central et l'hypothalamus.

L'hypogonadisme hypogonadotrophique est secondaire à une diminution de la sécrétion pulsatile de la GnRH (*Gonadotrophin releasing hormone*). Les dosages des taux d'œstradiol, diminué, et des gonadotrophines, FSH (*Follicle stimulating hormone*) plus ou moins normale et LH (*Luteinizing hormone*) diminuée, ainsi que la réponse diminuée de la LH à la stimulation de la GnRH avec réponse de la FSH prédominante, confirment l'origine haute de l'aménorrhée. La fonction gonadotrope régresse à un stade pubertaire ou même prépubertaire et, dans le temps, la récupération de cette fonction est superposable à celle mise en place au début de la puberté, c'est-à-dire sécrétion préférentielle de la FSH sur la LH et un tableau initial d'anovulation et de dysovulation. Le test au clomiphène est rapidement perturbé et constamment négatif dans l'anorexie mentale avérée. De même, le test à la progestérone n'entraîne pas d'hémorragie de privation. Toutes ces données peuvent être sensiblement différentes en fonction de la sévérité ou de la durée d'évolution de l'anorexie mentale. La corrélation avancée par certains entre le poids et la réponse à la GnRH est controversée. La prolactinémie est généralement normale. L'observation d'élévation modérée de la prolactinémie reflète l'anxiété de la patiente et/ou la prise de sédatifs et d'antinauséieux. En amont, les systèmes de neurotransmission perturbés sont les systèmes noradrénergiques et dopaminergiques.

La constatation de taux augmentés de peptides opioïdes (β -endorphines) dans le liquide céphalo-rachidien des anorexiques mentales a été à l'origine de prescriptions de naloxone avec retour de règles. Ceci permet d'évoquer le rôle de ces peptides opioïdes dans l'inhibition de la production hypothalamique de la GnRH et l'effet de cette inhibition sur la LH.

Données anatomiques

Sur le plan anatomique, on note un utérus hypotrophique, une hypotrophie mammaire et une diminution de la taille des ovaires. Certaines études ont montré également la fréquence de l'association de troubles du comportement alimentaire, en particulier si une symptomatologie boulimique est associée et le syndrome des ovaires polykystiques (McCluskey et coll., 1991 ; Treasure et coll., 1985). Les kystes de l'ovaire observés dans l'AM seraient fonctionnels et surviendraient préférentiellement lors de la reprise de poids qui s'accompagne d'un rééquilibrage du dérèglement hypothalamo-hypophysaire. Il y a moins de données sur l'hypophyse. Elle serait normale dans un tiers des cas ; dans les autres cas, une prolifération de cellules principales et une éosinophilie dense avec même formation d'adénomes, ainsi qu'une réduction et une dégénérescence épithéliales ont été décrites. Pour les surrénales, une relative hypertrophie aussi bien qu'une atrophie et une dégénérescence lipéidique du cortex ont pu être constatées sous l'effet de l'inanition chez l'homme ou l'animal. Ces discordances suggéreraient l'interférence de facteurs autres que la dénutrition (Codaccioni et coll., 1991).

Impact de la dénutrition sur l'aménorrhée

Plusieurs constatations sont en faveur de l'influence de l'état de nutrition et du poids corporel sur le fonctionnement hypothalamo-hypophyso-ovarien, en dehors de celle de facteurs hormonaux qui peuvent leur être associés (Codaccioni et coll., 1991). Ainsi, la durée de l'aménorrhée du post-partum est plus longue quand la nutrition et le poids corporel sont insuffisants. L'influence de ces facteurs se manifeste en dehors de celle de l'hyperprolactinémie résultant de l'allaitement prolongé. Une amélioration de l'état de nutrition réduit le délai du retour de couches chez ces femmes (Chavez et Martinez, 1973). De même, l'aménorrhée « post-pilule » est plus fréquente et de plus longue durée chez les femmes minces ou maigres, ou encore chez celles ayant perdu du poids sous contraception œstro-progestative. Les patientes devenant aménorrhéiques après l'interruption de la contraception sont significativement plus minces que celles d'un groupe témoin (Hancock et coll., 1976).

Enfin, différents types d'interventions nutritionnelles expérimentales induisant un ralentissement de la sécrétion pulsatile de LH, utilisée comme marqueur sanguin périphérique de la sécrétion pulsatile de GnRH (Dewailly, 1997), ont permis de mettre en évidence :

- la rapidité d'adaptation (aller-retour) de l'axe gonadotrope à l'état nutritionnel, dans les situations de défaut d'apport énergétique et après leur correction ;
- le rôle important de la glycémie et donc de l'apport glucidique ;
- la synergie entre l'insuline, qui n'agit pas directement sur les neurones à GnRH puisqu'ils sont au-delà de la barrière hémato-encéphalique, et les *Insulin-like growth factors* (IGF 1 et 2) locaux, qui ont un rôle important dans l'organisation plastique neuronale de l'hypothalamus gonadotrope ;
- le rôle non négligeable de certains acides aminés.

Dans l'anorexie mentale, les règles réapparaissent parfois avec la reprise de poids, bien que le poids requis pour la restauration de la menstruation puisse être quelque peu supérieur (d'environ 10 %) à celui nécessaire pour l'induction initiale des règles. Des cycles ovulatoires peuvent être induits chez les anorexiques par un traitement prolongé à la LH-RH (*LH-releasing hormone*) : ceci suggère que la diminution de la libération de gonadotrophine hypophysaire est due à un dysfonctionnement hypothalamique. De nombreuses anomalies cliniques autres que l'aménorrhée évoquent d'ailleurs un dysfonctionnement hypothalamique dans l'AM, comme des altérations de la vasomotricité, du métabolisme de l'eau (diabète insipide très discret), de la sudation ou de la thermorégulation.

Mais dans plus de 40 % des cas, l'aménorrhée persiste pendant des mois ou des années malgré la reprise pondérale. Rappelons de même que, dans 30 % des cas, l'aménorrhée précède l'amaigrissement. Ainsi, la renutrition ne rétablit pas toujours les règles ni un fonctionnement hormonal normal, ce qui permet de penser que certaines anomalies hormonales ne sont pas liées directement à la dénutrition : insuffisance de tout l'axe gonadotrope, hyperactivité de l'axe.

Codaccioni et coll. (1991) ont pu observer chez une malade dont le poids n'avait pas varié des réponses d'un type différent au GnRh à 10 et 30 jours d'intervalle. Dans une série de 20 patientes étudiées par Estour et coll., 3 seulement ont retrouvé un cycle normal après un an de stabilisation à un poids normal. Selon ces auteurs, l'insuffisance gonadotrope est d'autant plus prolongée que l'épisode d'AM a été long et important.

Ainsi, l'hypothèse de Frisch (Frisch et Mc Arthur, 1974), qui a avancé la notion de poids critique pour l'apparition et le maintien des cycles menstruels, et plus précisément celle d'une certaine masse grasse ou rapport adipo-musculaire (la masse grasse devrait représenter 22 % du poids corporel, et l'aménorrhée apparaîtrait en dessous de 15 %), doit être nuancée par plusieurs remarques : la masse grasse n'a pas été mesurée, mais évaluée, et il n'existe pas de retard pubertaire chez les filles atteintes de dénutrition par mucoviscidose, qui entraîne pourtant une diminution de la masse grasse au-dessous de 17 % du poids corporel. De même, il y a une très grande variabilité du poids au moment des premières règles dans une population de jeunes filles « normales », de 27,9 à 97,3 kg. S'il est effectif, le rôle de la perte de poids dans le déterminisme des altérations de la fonction gonadotrope et de l'aménorrhée ne peut être tenu pour exclusif (Codaccioni et coll., 1991). L'insuffisance du poids interviendrait plutôt comme un élément de plus grande sensibilité à un impact défavorable du régime sur les processus ovulatoires (Bringer et Lefevre, 1997).

Autres facteurs impliqués dans l'aménorrhée des états de dénutrition

L'aménorrhée de l'AM et des dénitritions a pu être rattachée au stress et à des anomalies de la régulation hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (Pugeat et coll., 1990). L'hypercortisolisme et l'hypersécrétion de CRF (*Corticotropin releasing factor*) peuvent expliquer l'aménorrhée en agissant sur la fonction gonadotrope, mais leurs relations avec le poids corporel sont complexes (Barbarino et coll., 1989). Des anomalies similaires sont retrouvées dans les autres états de dénutrition protido-calorique, la dépression nerveuse, et surtout la boulimie, indépendamment des modifications pondérales. Les mécanismes précis ne sont pas encore élucidés. Ils font intervenir le neuropeptide Y et la leptine, en connexion avec l'axe corticotrope. L'hyperactivité des neurones à CRF stimule localement la production de β -endorphine. Celle-ci inhibe l'activité pulsatile des neurones à GnRH.

Une autre hypothèse serait une augmentation du tonus opioïde endogène (β -endorphines) dont le déterminisme principal serait psychologique. Ces hormones opioïdes hypothalamiques inhibent la pulsativité de la LH, cette hypothèse étant également retenue pour expliquer l'aménorrhée des sportives dont les endorphines sont aussi élevées (Baranowska et coll., 1984). Ce dernier auteur a par ailleurs mis en évidence chez un sous-groupe d'anorexiques mentales que l'infusion de naloxone (antagoniste des opioïdes) peut

restaurer les pulsations de LH, ce groupe étant d'ailleurs principalement constitué d'anorexiques mentales dont l'aménorrhée a précédé la perte de poids.

Le rôle des neuromédiateurs a également été évoqué. Certaines méthodes de dosage indirect ont permis de supposer des désordres dans la sécrétion d'arginine-vasopressine (Gold et coll., 1983) ou une augmentation de l'activité dopaminergique et opioïde au cours de l'AM et des aménorrhées hypothalamiques hypogonadotrophiques (Quigley et coll., 1980). Pour Coldaccioni et coll. (1991), ces résultats sont peu convaincants et argumentés par trop peu de publications.

Une dernière hypothèse est développée par Bringer et Lefevre (1997) : la baisse du métabolisme de base et de la thermogénèse, et la modification des flux vasculaires et de la neurosécrétion qui l'accompagnent pourraient affecter les sécrétions hypothalamiques, dont celle de GnRH. En effet, il existe une très étroite corrélation entre les réserves hypophysaires en LH et le niveau du métabolisme de base déterminé par calorimétrie indirecte au cours de la renutrition des états de maigreur. Cette corrélation est plus forte que celle existant entre l'index de masse corporelle et la LH. La détermination de la dépense calorique de repos par calorimétrie indirecte peut être un moyen utile de déceler les états d'infertilité avec anomalie de l'ovulation secondaire à un déficit de la balance énergétique. L'exemple des sportives aménorrhéiques vient étayer ces considérations. Les femmes athlètes pratiquant des sports d'endurance ont fréquemment des troubles du cycle ovarien, en relation avec un apport nutritionnel inadapté à leurs besoins. Elles consomment moins de matières grasses et de viande rouge que les athlètes qui gardent des cycles réguliers. La restriction prolongée des apports alimentaires ne s'accompagne pas obligatoirement d'un amaigrissement, car le poids peut se stabiliser à un niveau donné en raison de la réduction de la dépense calorique de repos.

Conséquences de l'anorexie sur la fertilité et la grossesse

Les conséquences de l'anorexie mentale sur la fertilité, c'est-à-dire sur la capacité pour le couple de mener une grossesse à terme, ont été étudiées par plusieurs auteurs.

Bien évidemment, la dimension psychogène dans les infertilités (régression des désirs sexuels, ambivalence autour de la maternité...) en fonction des problématiques intrafamiliales paraît essentielle à considérer.

Le rôle de l'altération du métabolisme de l'œstradiol a été mis en évidence : la transformation d'œstradiol en œstriol par 16 α -hydroxylation est réduite en faveur d'une hydroxylation entraînant la formation de catécholestrogènes, qui peuvent avoir un effet antoœstrogénique par compétition vis-à-vis des récepteurs œstrogéniques. Les catécholestrogènes perturberaient la libération hypophysaire de la LH. Par ailleurs, certaines études suggèrent l'influence de

la chute pondérale, en particulier celle de la masse grasseuse, sur le métabolisme de l'œstradiol et de la progestérone et sur la thermorégulation.

On connaît les conséquences possibles de la dénutrition pendant la grossesse (épisode d'anorexie) et en post-partum. Un poids maternel bas avant la grossesse et un gain de poids maternel insuffisant pendant la grossesse élèvent le risque de morbidité/mortalité fœtale et infantile, de malformation congénitale, d'hypotrophie fœtale et de retard de croissance intra-utérin, de souffrance néonatale, avec un score d'Apgar plus bas à 5 min, de prématurité et de restriction calorique du nourrisson par la mère (Van der Spuy, 1985 ; Stewart et coll., 1987, 1990 ; Knuth et coll., 1977). D'autres complications ont été décrites, mais demandent à être confirmées sur des échantillons plus larges : aggravation du trouble des conduites alimentaires (TAC) pendant la grossesse, apparition d'une hypertension artérielle gravidique, élévation du nombre d'accouchements dystociques et de césariennes. Dans l'étude danoise de Brinch et coll. (1988), la mortalité infantile périnatale dans un groupe de 50 femmes ayant été traitées pour un épisode d'AM était 6 fois plus importante que dans la population générale. Hart et coll. (1970) rapportent une mortalité périnatale importante en raison d'avortements spontanés, de naissances prématurées, d'hypotrophies néonatales et de grossesses multiples chez plusieurs femmes anorexiques pour qui une induction ovulatoire avait été tentée.

Stewart et coll. (1987) décrivent des nouveau-nés hypotrophiés avec un score d'Apgar plus bas à 5 minutes chez les femmes ayant un TAC actif pendant la grossesse, comparé au groupe des femmes en rémission. Lacey et Smith (1987) décrivent une plus grande fréquence de grossesses multiples (sans ovulation induite), de malformations fœtales incluant bec de lièvre et fente palatine, de complications obstétricales incluant présentations par le siège et interventions chirurgicales chez 20 femmes boulimiques normopondérales. Treasure et Russell (1988) ont suivi 7 femmes enceintes aux antécédents d'anorexie mentale et ayant conçu en dépit de leur maigreur. Le périmètre abdominal des 7 nouveau-nés était en dessous du troisième percentile à la naissance. L'hypotrophie des enfants nés de mère anorexique à la naissance peut entraîner des conséquences à plus long terme, en particulier des retards psychomoteurs, surtout quand elle est associée à un retard de croissance intra-utérin débuté avant la 26^{ème} semaine de gestation (Van Der Spuy, 1985 ; Brinch et coll., 1988) (140 AM ; 50 grossesses ; 86 enfants). Ces auteurs constatent un taux de prématurité double, un taux de mortalité périnatale supérieur, avec cependant un bon développement psychomoteur des enfants vivants.

Un pourcentage non négligeable des patientes présentant un tableau d'AM infraclinique consulte pour un problème d'infertilité (Stewart et coll., 1990 ; Jacobs et coll., 1975 ; Cooper, 1974 ; Weltzin et coll., 1994 ; Reid et Van Vugt, 1987 ; Green et coll., 1988 ; Kreipe et coll., 1989). Dans l'étude de Stewart et coll. (1990), par exemple, le pourcentage de patientes souffrant

d'un TAC était de 17 % parmi un groupe de 66 femmes venant consulter pour un problème d'infertilité. Ces troubles se répartissaient de la manière suivante : 7,6 % de ces femmes étaient anorexiques ou boulimiques et 9,1 % étaient étiquetées « troubles du comportement alimentaire non spécifiés ». Parmi les patientes présentant une aménorrhée ou une oligoménorrhée, il y avait 58 % de TCA. Les 7,6 % de patientes souffrant d'un TCA avéré et consultant pour une infertilité représentent un pourcentage de deux à quatre fois supérieur à ce qui a été rapporté par d'autres auteurs (Garfinkel et Garner, 1982 ; Ben-Tovim, 1988 ; King, 1986). Dans l'étude de Nillius (1978) effectuée sur 287 patientes aménorrhéiques, 34 % pratiquaient une restriction alimentaire, mais l'auteur ne précise pas s'il s'agissait dans certains cas d'un TCA avéré.

En ce qui concerne le devenir des femmes souffrant d'anorexie mentale en matière de fertilité, plusieurs études prospectives ont montré que les patientes guéries et ayant souhaité avoir un enfant ont obtenu une grossesse (Kreipe et coll., 1989 ; Willi et Hagemann, 1976). Une des études les plus complètes (50 grossesses et 86 enfants relevés chez 140 patientes anorexiques suivies en moyenne 12,5 ans après le premier contact) montre que le taux de fertilité est environ le tiers de celui attendu (Brinch et coll., 1988). Les grossesses non désirées ne sont pas plus fréquentes que dans la population normale. Les périodes de grossesse et de post-partum n'ont pas montré de décompensations nutritionnelles ou psychopathologiques chez les mères. Le taux d'allaitement maternel est comparable à celui évalué dans la population générale et celui-ci s'est généralement bien passé. Les patientes fertiles sont considérées comme mieux stabilisées psychologiquement que les patientes n'ayant pas eu d'enfant.

Traitement de l'infertilité de l'anorexie mentale

La question de la prescription d'œstroprogestatifs permettant un retour des règles et le maintien d'une certaine trophicité vaginale évitant les effets de l'ostéopénie se pose de plus en plus souvent. Le retour naturel des règles dans le cadre d'un travail psychothérapeutique adapté doit être privilégié, mais n'est pas toujours possible, laissant des effets délétères somatiques évoluer à bas bruit. Cependant, il semble que bon nombre de patientes souffrant d'un trouble des comportements alimentaires se voient prescrire de manière anarchique des œstroprogestatifs en médecine de ville.

En cas de prescription, il importe de bien différencier les cas et de promouvoir un travail d'explication claire de l'attitude thérapeutique symptomatique auprès de la patiente. Cette prescription éventuelle se fera toujours à distance de l'épisode aigu.

En cas d'absence d'ovulation secondaire à la perte de pulsativité de LH, certains proposent un traitement par pompe à LH-RH fixée à la ceinture de la patiente. Cette pompe libère toutes les 90 minutes par voie intraveineuse, ou

sous-cutanée, des petites doses de GnRH, avec un résultat garanti quant à l'ovulation et au retour des règles. La fécondité reste toutefois très largement dépendante de l'état psychopathologique de la patiente ou du couple.

Il semble essentiel de promouvoir des échanges étroits entre cliniciens endocrinologues, spécialistes de l'infertilité et psychiatres, afin de pouvoir définir précisément les modalités particulières de traitements à visée régulatrice du fonctionnement hypothalamo-hypophysaire, ou favorisant la procréation. Les questions de plus en plus d'actualité, prévention de l'ostéoporose par la prescription d'œstrogènes, traitement de l'infertilité, ne sont pas réduites à une prescription efficace, certes, mais mécanique. Les faibles adhésion et compliance au traitement, comme l'acceptation sans élaboration d'une problématique interne, constituent des facteurs de risque non négligeables de décompensation psychologique.

Troubles du métabolisme osseux au cours de l'anorexie mentale

L'ostéoporose est une complication fréquente de l'anorexie mentale (Maugars et coll., 1995, 1996b ; Alvin et coll., 1994). Elle est responsable d'une ostéopénie importante touchant aussi bien l'os cortical (col fémoral, avant-bras proximal) que trabéculaire (rachis lombaire, os iliaque...). Elle a été mise en évidence chez l'adolescent comme chez l'adulte (Rigotti et coll., 1991). Lorsque l'anorexie est constituée, la déperdition osseuse est rapide et atteint 4 % à 10 % de la masse osseuse tous les ans, avec des variations individuelles importantes (Maugars et Prost, 1994). Au bout de 7 à 15 ans d'évolution, l'ostéoporose peut être responsable de fractures, parfois multiples, plus ou moins spontanées ou d'autres complications osseuses du même type que celles postménopausiques : fractures-tassements vertébraux surtout, mais aussi fractures du col du fémur, des côtes, du sternum, du métatarse, de l'avant-bras, du bassin, fractures par insuffisance osseuse, ostéonécrose aseptique... (Maugars et coll., 1991, 1996b).

Chez les anorexiques adultes, le risque de fracture serait sept fois plus élevé que chez les sujets normaux (Rigotti et coll., 1991). Mais ces fractures se produisent dans certains cas avant la fin de l'adolescence, car l'ostéopénie peut être plus précoce (Brotman et Stem 1985). Dans l'étude de Bachrach et coll. (1990), sur 12 patientes âgées de 12 à 20 ans dont la densité osseuse était très inférieure à la normale pour l'âge, le diagnostic d'anorexie mentale datait de moins de 1 an. Mais ce n'est souvent que des années après la guérison de l'anorexie mentale, en période postménopausique, qu'une perte osseuse survenue quelques décennies plus tôt sera susceptible de favoriser une ostéoporose fracturaire. Ainsi, pour Maugars et coll. (1991), beaucoup d'ostéoporoses idiopathiques pré- ou postménopausique seraient en fait en rapport avec une histoire anorexique.

Historique

Ce n'est qu'en 1983 que Rigotti et coll. rapportent pour la première fois une perte osseuse notable au cours de l'anorexie mentale. On savait déjà depuis longtemps que cette pathologie entraînait un retard d'âge osseux (Lacey et coll., 1979). C'est aussi en 1983 que les premières observations d'ostéoporoses fracturaires chez des anorexiques sont publiées : tassement vertébral, fractures de côte lors d'efforts de vomissement (Mc Anarney et coll., 1983). Toutes les études postérieures ont montré que plus de 90 % des anorexiques ont une densité osseuse diminuée (Davies et coll., 1990, Maugars et Prost 1994). Mais les cas d'ostéoporose fracturaire publiés restent encore peu nombreux (Maugars et coll., 1995). Au terme d'une enquête nationale récente réunissant 33 cas d'anorexie mentale, l'équipe de Maugars à Nantes rapporte 8 cas de fracture ostéoporotique (5 patientes avec 2 tassements vertébraux et 5 avec des fractures non vertébrales) et un contenu minéral osseux (CMO) lombaire anormalement bas pour l'âge et le sexe, inférieur à 2 écarts types dans 94 % des cas (Maugars et coll., 1991).

Étiopathogénie

La réduction de la masse osseuse dépend surtout de l'importance de la malnutrition, de la durée de l'anorexie et de l'aménorrhée et surtout de l'âge de début de l'anorexie ou de l'aménorrhée (Rigotti et coll., 1984 ; Ayers et coll., 1984 ; Treasure et coll., 1986 ; Biller et coll., 1989).

L'ostéoporose de l'anorexie mentale semble un modèle assez proche de la carence œstrogénique postménopausique. Comme semble le montrer la majorité des auteurs, la perte osseuse est corrélée à la durée de l'anorexie mentale, et la durée du dysfonctionnement hypothalamique responsable de l'aménorrhée est ainsi directement en cause dans le risque de fracture ostéoporotique ultérieur (Maugars et coll., 1996a et b ; Maugars et Prost, 1994 ; Davies et coll., 1990 ; Rigotti et coll., 1991). L'aménorrhée dure tant que le déficit pondéral n'est pas comblé, mais peut persister plusieurs années après le retour à un poids considéré comme normal ou subnormal. Ainsi, dans l'étude de Jeammet et coll. (1991) effectuée sur plus de 100 filles ayant débuté leur anorexie à un âge moyen de 16 ans, le quart de celles-ci est encore en aménorrhée après 11 ans d'évolution.

Dans l'étude nationale de Maugars et coll. (1991), les patientes victimes de fractures ostéoporotiques avaient toutes présenté une anorexie mentale ancienne (moyenne 14,5 ans) pour une durée d'aménorrhée moyenne de 13,8 ans. Pour certains, la perte osseuse serait d'autant plus sévère que l'aménorrhée est primaire ou arrive avant 14-15 ans. Ayers et coll. (1984) et Seeman et coll. (1992) ont rapporté une corrélation entre la baisse du CMO et un âge de début de l'anorexie mentale inférieur à 13 ans. Or l'on sait que c'est à l'adolescence que l'on acquiert la majeure partie de son capital osseux qui contribue à ce que l'on appelle le pic de masse osseuse (PMO). Il est

atteint avant la troisième décennie et, après ce moment, la masse osseuse se stabilise puis décroît lentement. Avant l'adolescence, près de la moitié de la masse définitive est acquise (Southard et coll., 1991). Le PMO dépend de facteurs génétiques mais aussi de nombreux autres dont le sexe, les hormones sexuelles et la corpulence physique ; il est aussi influencé par les apports en calcium et le niveau d'activité physique.

On sait par ailleurs depuis peu que des troubles dysovulatoires (phase lutéale courte, cycles anovulatoires), sans aménorrhée, s'accompagnent d'une baisse notable de la densité vertébrale, indépendamment du niveau d'activité physique ; la carence en progestérone, en dépit d'une imprégnation œstrogénique normale, pourrait donc être un facteur ostéopéniant supplémentaire important (Alvin et coll., 1994).

Parallèlement, il semblerait que la durée de la carence nutritionnelle n'influence pas directement la survenue d'une déminéralisation. De même, le poids ne serait pas corrélé avec la perte osseuse, sauf pour Hay et coll. (1989) et Treasure et coll. (1986) qui trouvent une corrélation index de masse corporelle/CMO. En fait, les facteurs suivants sont inconstamment retrouvés dans la littérature comme étant susceptibles d'expliquer la perte osseuse : diminution des apports calciques et protéiques, cortisolémie élevée, arrêt prématuré de la croissance et du développement du squelette. La pratique du sport semblerait protectrice pour le CMO du col fémoral sans effet net au niveau vertébral (Seeman et coll., 1992).

Mais certaines questions posées par les auteurs demeurent encore non résolues :

- le caractère totalement réversible de cette perte osseuse est difficile à montrer et a pu être remis en question par Rigotti et coll. (1991). Cet auteur se demande si un épisode d'anorexie mentale à l'adolescence ne peut pas entraîner une fragilité osseuse définitive ;
- l'origine hypothalamique de la carence œstrogénique reste mystérieuse. Certains ont évoqué une diminution de la masse grasse sous un certain seuil, notamment au niveau central, mais le rôle de facteurs psychologiques dont le stress chronique et la dépression est certainement important, de même que les anomalies neuroendocriniennes ;
- existe-t-il une baisse de CMO pendant toute la durée de l'anorexie mentale et aussi longtemps que dure l'aménorrhée, ou bien la réduction du capital osseux est-elle surtout importante les 2 ou 3 premières années de la maladie ?

Traitement

En plus de l'amélioration pondérale (avec apports suffisants en calcium et vitamine D) qui à elle seule pourrait jouer un rôle positif sur la masse osseuse, le traitement logique préventif de l'ostéoporose est la prescription d'œstroprogestatifs substitutifs (hormones naturelles), même si l'efficacité a été mise en doute par certains.

Chez les adolescentes normales et nullipares, le PMO est fortement corrélé au « score d'exposition œstrogénique » (Dhuper et coll., 1990). Par ailleurs, il semble désormais admis que ces produits sont efficaces sur la perte osseuse trabéculaire et non sur l'os cortical. La recalcification de l'os cortical semble par ailleurs beaucoup plus lente que celle de l'os trabéculaire (Herzog et coll., 1993). Or dans l'anorexie mentale c'est surtout l'os trabéculaire qui est atteint. Mais ce type de traitement présente plusieurs inconvénients : les vomissements auto-induits très fréquents dans l'anorexie mentale risquent de compromettre la prise de traitement. Par ailleurs, dans les anorexies avec aménorrhée primaire, le bénéfice osseux d'une hormonothérapie devrait toujours être pondéré par son risque d'accélération prématurée de la croissance tant que l'âge osseux reste inférieur à 15 ans (Alvin et coll., 1994). De plus la connotation que peut prendre la prescription d'une pilule risque de gêner la prise en charge psychiatrique de ces patientes. Elle est d'ailleurs souvent mal acceptée (Maugars et coll., 1991).

En revanche, les biphosphonates de troisième génération, qui ont également montré leur efficacité préventive et curative lors de la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique, offrent une tolérance excellente et peuvent être administrés par voie parentérale à raison d'une perfusion tous les 6 mois. En effet, ils sont les plus puissants inhibiteurs de la résorption osseuse et leur efficacité se prolonge au-delà de 6 mois après une administration unique (écartant ainsi les problèmes d'observance). Testés chez l'anorexique, ils ont déjà montré leur efficacité avec stabilisation du CMO (Kopp et coll., 1992).

Le fluor donné à petites doses a également montré une efficacité significative sur l'ostéoporose touchant l'os trabéculaire (Maugars et coll., 1996b). En revanche, une supplémentation calcique s'est révélée inefficace sur la prévention de l'ostéoporose pour plusieurs auteurs (Maugars et coll., 1991 ; Biller et coll., 1989 ; Hay et coll., 1989 ; Rigotti et coll., 1984).

Enfin, il n'y a pas eu jusqu'à maintenant de travaux concernant la prise en charge des atteintes du métabolisme osseux dans le cadre de la boulimie.

En conclusion, les troubles des conduites alimentaires, l'anorexie mentale et à un degré moindre la boulimie, représentent des causes graves de dénutrition à l'adolescence, par leur fréquence (1 % à 1,5 % des adolescentes sont anorexiques, 3 % à 5 % sont boulimiques) et la mortalité qui leur est associée (7-10 % par dénutrition ou par suicide). Si le diagnostic de l'anorexie mentale est relativement aisé, le trouble demeure quant à lui largement méconnu et fait l'objet d'une excessive tolérance de la part de la famille et de l'environnement social, conduisant à un retard de la prise en charge thérapeutique. Les conséquences somatiques et psychiques de ces troubles du comportement alimentaire sont également préoccupantes.

De nombreux travaux suggèrent que le poids, la composition corporelle, la répartition du tissu adipeux, les apports et l'équilibre alimentaire influencent

la fertilité féminine. Une évaluation de l'état nutritionnel doit faire partie de l'examen d'une femme présentant des troubles de l'ovulation ou une infertilité. Un pourcentage non négligeable des patientes présentant un tableau d'anorexie mentale infraclinique consulte pour un problème d'infertilité. Dans l'anorexie mentale, les règles réapparaissent parfois avec la reprise de poids, bien que le poids requis pour la reprise de la menstruation puisse être quelque peu supérieur (environ 10 %) à celui nécessaire à l'induction initiale des règles. Mais, dans plus de 40 % des cas, l'aménorrhée persiste pendant des mois ou des années malgré la reprise pondérale. Rappelons de même que dans 30 % des cas, l'aménorrhée précède l'amaigrissement. En ce qui concerne le devenir en matière de fertilité des patientes atteintes d'anorexie mentale, plusieurs études prospectives ont montré que les patientes guéries et ayant souhaité avoir un enfant ont obtenu une grossesse. La question de la prescription d'œstroprogestatifs permettant un retour des règles et le maintien d'une certaine trophicité vaginale évitant les effets de l'ostéopénie se pose de plus en plus souvent. En cas de prescription, il importe de bien différencier les cas et de promouvoir un travail d'explication claire de l'attitude thérapeutique symptomatique auprès de la patiente. Cette prescription éventuelle se fera toujours à distance de l'épisode aigu.

L'ostéoporose est une complication fréquente de l'anorexie mentale, aussi bien mise en évidence chez l'adolescent que chez l'adulte. La réduction de la masse osseuse dépend surtout de l'importance de la dénutrition, de la durée de l'anorexie et de l'aménorrhée, et surtout de l'âge de début de l'anorexie ou de l'aménorrhée. Les biphosphonates de troisième génération ont été testés avec succès pour stabiliser le contenu minéral osseux chez l'anorexique. Le fluor donné à petites doses a également montré une efficacité significative sur l'ostéoporose touchant l'os trabéculaire. En revanche, une supplémentation calcique pourrait se révéler inefficace sur la prévention de l'ostéoporose.

BIBLIOGRAPHIE

AGMAN G, CORCOS M, JEAMMET P. Troubles des conduites alimentaires. Éditions techniques. Encycl Méd Chir, (Paris-France) Psychiatrie, 37-350-A-10, 1994

ALVIN P, CONDAMINE L, CORMIER C. Pour une prévention précoce de l'ostéopénie dans l'anorexie mentale. *Arch Pédiatr* 1984, 1 : 537-540

ALVIN P, ZOGHEIB J, REY C, LOSAY J. Complications graves et mortalité au cours des dysorexies mentales à l'adolescence. *Ach Fr Pédiatr* 1993, 50 : 755-762

AYERS JWT, GIDWANI GP, SCHMIDT JMV, GROSS M. Osteopenia in hypoestrogenic young women with anorexia nervosa. *Fertil Steril* 1984, 41 : 224-228

BACHRACH LK, GUIDO D, KATZMAN DK, LITT IF, MARCUS R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990, 86 : 440-447

BARAN SA, WELTZIN TE, KAYE WH. Low discharge weight and outcome in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995, 152 : 1070-1072

- BARANOWSKA B, ROZBICKA G, JESKE W, ABDEL-FATTAH MH. The role of endogenous opiates in the mechanisms of inhibited luteinizing hormone (LH) secretion in women with anorexia nervosa : the effects of naloxone on LH, FSH, prolactin and β -endorphin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, **51** : 433
- BARBARINO A, DE MARINIS L, FOLLI G, TOFANI A, DELLA CASA S et coll. Corticotropin-releasing hormone inhibition of gonadotropin secretion during the menstrual cycle. *Metabolism* 1989, **38** : 504-506
- BARBE P, BENNET A, STEBENET M, PERRET B, LOUVET JP. Sex-hormone-binding globulin and protein-energy malnutrition indexes as indicators of nutritional status in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1993, **57** : 319-322
- BARBOUCHE MR, LEVY-SOUSSAN P, CORCOS M, POIRIER MF, BOURDEL MC et coll. Anorexia nervosa and lower vulnerability to infections. *Am J Psychiatry* 1993, **150** : 169-170
- BEN-TOVIM DI. DSM III, DRAFT DSM III-R and the diagnosis and prevalence of bulimia in Australia. *Am J Psychiatry* 1988, **145** : 1000-1002
- BEN-TOWIM DL, MORTON J. The epidemiology of anorexia nervosa in South Australia. *Aust NZ J Psychiat* 1990, **24** : 182-186
- BILLER BM, SAXE V, HERZOG DB, ROSENTHAL DI, HOLZMAN S, KLIBANSKI A. Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol Metab* 1989, **68** : 548-554
- BIRMINGHAM CL, ALOTHMAN AF, GOLDNER EM. Anorexia nervosa : Refeeding and hypophosphatemia. *Int J Eat Disord* 1996, **20** : 211-213
- BRINCH M, ISAGER T, TOLSTRUP K. Anorexia nervosa and motherhood : reproduction. Pattern and mothering behavior of 50 women. *Acta Psychiatr Scand* 1988, **77** : 611-617
- BRINGER J, LEFEVRE P. Poids et fertilité. Communication à la 37^e Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique, Paris, janvier 1997
- BROTMAN AW, STERN TA. Osteoporosis and pathological fractures in anorexia nervosa. *Am J Psychiatr* 1985, **142** : 495-496
- CHAVEZ A, MARTINEZ C. Nutrition and development of infants from poor rural areas : III maternal nutrition and its consequences on fertility. *Nutr Repr Int* 1973, **7** : 1-8
- CODACCIONI JL, CONTE-DEVOLSE B, GUERIN A. Les troubles de l'ovulation dans les maigres. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1991, **32** : 4-5
- COOPER AJ. Psychosocial factors in infertility. *Clin Obstet Gynaecol* 1974, **1** : 429-447
- CRISPS AH, PALMER RL, KALUCY RS. How common is anorexia nervosa ? A prevalence study ? *Br J Psychiatry* 1976, **129** : 549-554
- CULLBERG J, ENGSTROM-LINDBERG M. Prevalence and incidence of eating disorders in a suburban area. *Acta Psychiatr Scand* 1988, **78** : 314-319
- DAVIES KM, PEARSON PH, HUSEMZN A, GREGER G, KIMMEL DK et coll. Reduced bone-mineral in patients with eating disorders. *Bone* 1990, **11** : 143-147
- DE AZEVEDO MHP, FERREIRA CP. Anorexia nervosa and bulimia. A prevalence study. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **86** : 432-436

- DEWAILLY D. Influence de la nutrition dans la prise en charge des stérilités. Communication à la 37^e Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique, Paris, janvier 1997
- DHUPER S, WARREN MP, BROOKS-GUNN J, FOX R. Effects of hormonal status on bone density in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71** : 1083-1088
- DOYLE M. Practical management of eating disorders. *Nutrition Society* 1995, **54** : 711-719
- ECKERT ED, POMEROY C, RAYMOND N, KOHLER PF, THURAS P, BOWERS CY. Leptin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 791-798
- ESTOUR B, PUGEAT M, LANG F. Sex hormone binding globulin in women with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol* 1986, **24** : 571-576
- FISHER M, GOLDEN NH, KATZMAN DK, KREIPE RE, REES J et coll. Eating disorders in adolescents : a background paper. *J Adol Health* 1995, **16** : 420-437
- FLAMENT M. Épidémiologie des troubles des conduites alimentaires. In : *Epidémiologie psychiatrique*. LEPINE-TERRA-POUILLON Eds, Paris Ellipses (sous presse)
- FRISCH RE, MC ARTHUR JW. Menstrual cycles : fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974, **185** : 949-951
- GARFINKEL PE, GARNER D. Anorexia nervosa : a multidimensional perspective. New York : *Bruner/Mazl* 1982, **101** : 307-326
- GOLD PW, KAYE W, ROBERTSON GL, EBERT M. Abnormalities in plasma and cerebrospinal fluid arginine-vasopressin in patients with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1983, **308** : 1117-1123
- GOLDEN NH, ASHTARI M, KOHN MR, PATEL M, JACOBSON MS et coll. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrated by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr* 1996, **128** : 296-301
- GREEN BB, WEISS NS, DALING JR. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Steril* 1988, **50** : 721-726
- HALLER E. Eating Disorders : a review and update. *West J Med* 1992, **157** : 658-662
- HALMI KA. Anorexia nervosa : demographic and clinical features in 94 cases. *Psychosom Med* 1974, **36** : 18-26
- HANCOCK KW, SCOTT JS, PANIGRAHI NM, STITCH SR. Significance of low body weight in ovulatory dysfunction after stopping oral contraceptives. *Br Med J* 1976, **2** : 399-402
- HART T, KASE N, KIMBALL CP. Introduction of ovulation and pregnancy in patients with anorexia nervosa. *Am J Obstet Gynecol* 1970, **108** : 580-584
- HAY PJ, HALL A, DELAHUNT JW, HARPER G, MITCHELL AW et coll. Investigation of osteopenia in anorexia nervosa. *Austr NZ J Psychiatry* 1989, **23** : 261-268
- HOLLAND AJ, HALL A, MURRAY R, RUSSELL GF, CRISP AH. Anorexia nervosa : a study of 34 twin pairs and one set of triplets. *Br J Psychiatry* 1984, **145** : 414-419
- HURD HP, PALUMBO PJ, GHARIB H. Hypothalamic-endocrine dysfunction in anorexia nervosa. *Mayo Clin Proc* 1977, **52** : 711-716

- JACOBS HS, HULL MGR, MURRAY MAE, FRANKS S. Therapy orientated diagnosis of secondary amenorrhoea. *Horm Res* 1975, **6** : 268-287
- JACOBS HS. Failure of components of the negative feedback system. *Clin Obstet Gynaecol* 1976, **3** : 515-534
- JEAMMET P, BRECHON G, PAYAN C, GORGE A, FERMANIAN J. Le devenir de l'anorexie mentale : une prospective de 129 patients évalués au moins 4 ans après leur première admission. *Psychiatr Enfant* 1991, **34** : 381-442
- JEAMMET P, HURVY D, RABEAU JP, PIQUARD-GOUVA A, FLAVIGNY H. Anorexie mentale et retard de croissance. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1984, **32** : 221-239
- JONES DJ, FOX MM, BABIGIAN HM, HUTTON HE. Epidemiology of anorexia in Monroe Country, New York, 1960-1976. *Psychosom Med* 1980, **42** : 551-558
- KAYE WH, BERRETTINI W, GWIRTSMAN H, GEORGE DT. Altered cerebrospinal neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 538-556
- KENDELL RE, HALL DJ, HAILLEY A, BABIGIAN HM. The epidemiology of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1973, **3** : 200-203
- KING MB. Eating disorders in general practice. *Br Med J* 1986, **293** : 1412-1414
- KNUTH UA, HULL MG, JACOBS HS. Amenorrhoea and loss of weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1977, **84** : 801-807
- KREIPE RE, STRAUSS J, HODGMAN CH, RYAN RM. Menstrual cycle abnormalities and subclinical eating disorders : a preliminary report. *Psychosom Med* 1989, **51** : 81-86
- LACEY JH, CRISP AH, HART G. Weight and skeletal maturation. A study of radiological and chronological age in an anorexia. *Postgrad Med J* 1979, **55** : 381-385
- LACEY JH, SMITH G. Bulimia nervosa the impact of pregnancy on mother and baby. *Br J Psychiatry* 1987, **150** : 777-781
- LEVY-SOUSSAN P, CORCOS M, BARBOUCH R, AVRAMEAS S, POIRIER MF et coll. Anorexie mentale et vulnérabilité aux infections : rôle des auto-anticorps naturels. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1993, **41** : 309-315
- LUCAS AR, BEARD CM, O'FALLON WM, KURLAND LT. 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn. A population-based study. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 917-922
- MAUGARS Y, PROST A. Ostéoporose de l'anorexie mentale. *Presse Med* 1994, **23** : 156-158
- MAUGARS Y, CLOCHON P, GIRARDEL B, HARY S, PHELIP X et coll. Étude du retentissement osseux dans 33 cas d'anorexie mentale dont 8 avec une ostéoporose fracturaire. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991, **58** : 751-758
- MAUGARS Y, BERTHELOT JM, LALANDE S, CHARLIER C, PROST A. Osteoporotic fractures revealing anorexia nervosa in five females. *Rev Rhum Engl Ed* 1996, **63** : 201-206
- MC ANARNEY ER, GREYDANUS DE, CAMPANELLA VA, HOCKELMAN RA. Rib fractures and anorexia nervosa. *J Adolesc Health Care* 1983, **4** : 40-43
- MC CLUSKEY S, EVANS C, LACEY JH, PEARCE JM, JACOBS H. Polycystic ovary syndrome and bulimia. *Fertil Steril* 1991, **55** : 287-291

- MESTER H. Die Anorexia Nervosa. Springer Verlag, Berlin, 1981
- MOLLER-MADSEN S, NYSTRUP J. Incidence of anorexia nervosa in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **86** : 197-200
- NIELSEN S. The epidemiology of anorexia nervosa in Denmark from 1973 to 1987. A nationwide register study of psychiatric admissions. *Acta Psychiatr Scand* 1990, **81** : 507-814
- NILLIUS SJ. Psycho-pathology of weight related amenorrhea. In : Advances in Gynaecological Endocrinology, JACOBS HS, Ed. London : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1978, 118-130
- NYLANDER I. The feeling of being fat and dieting in a school population : an epidemiologic interview investigation ? *Acta Socio-Medica Scand* 1971, **1** : 17-26
- PIRKE KM, PLANCK M. Biological aspects of eating disorders. Communication à International Symposium on Eating Disorder, Paris, 17-19 avril 1991
- PUGEAT M, ALVARADO-DUBOST C, GIRARDIN E, GAROSCIO-CHOLET M, TOURNIAIRE J. Hypercortisolisme et dénutrition. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1990, **31** : 457-464
- QUIGLEY ME, SHEEHAN KL, CASPER RF, YEN SSC. Evidence for increased dopaminergic and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, **50** : 949-954
- RASTAM M, GUILLBERG C, GARTON M. Anorexia nervosa in a Swedish urban region : a population-based study. *Br J Psychiatry* 1989, **155** : 642-646
- RATHNER G, MESSNER K. Detection of eating disorders in a small rural town : an epidemiological study. *Psychol Med* 1993, **23** : 175-184
- REID RL, VAN VUGT DA. Weight-related changes in reproductive function. *Fertil Steril* 1987, **48** : 905-913
- RIGOTTI NA, NUSSBAUM SR, HERZOG DB, NEER RM. Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1984, **311** : 1601-1606
- RIGOTTI NA, NEER RM, RIDGEVAY L, SKATES SJ, HERZOG DB et coll. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA* 1991, **265** : 1133-1138
- ROCK CL, CURRAN-CELENTANO J. Nutritional disorder of anorexia nervosa : a review. *Int J Eat Disord* 1994, **15** : 187-203
- SEEMAN E, SZMUKLER GI, FORMICA C, MESTROVIC R. Osteoporosis in anorexia nervosa : the influence of peak bone density, bone loss, contraceptive use and exercise. *J Bone Min Res* 1992, **7** : 1467-74
- SHERMAN P, LESLIE K, GOLDBERG E, RYPCZYNSKI J, ST-LOUIS P. Hypercarotenemia and transaminitis in female adolescents with eating disorders : A prospective, controlled study. *J Adolesc Health* 1994, **15** : 205-209
- SOUTHARD RN, MORRIS JD, MAHAN JD, HAYES JR, TORCH MA et coll. Bone mass in healthy children : Measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991, 735-738
- STEWART DE, RASKIN J, GARFINKEL PE, MACDONALD OL, ROBINSON GE. Anorexia nervosa, bulimia, and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **157** : 1194-1198

STEWART DE, ROBINSON E, GOLDBLOOM DS, WRIGHT C. Infertility and eating disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 1196-1199

SZMUKLER GI. Weight and food preoccupation in a population of english schoolgirls ? In : Understanding anorexia nervosa and bulimia, report of the Fourth Ross Conference on medical Research, Ross Laboratories : Columbus, Ohio, 1983, 21-27

SZMUKLER GI, MCCANCE D, MCCRONE L, HUNTR D. Anorexia nervosa. A psychiatric case register study from Aberdeen. *Psychol Med* 1986, **16** : 49-58

THEANDER S. Anorexia nervosa. A psychiatric investigation of 94 female patients. *Acta Psychiatr Scand* 1970, **214** : 1-194

THEANDER S. Outcome and prognosis in anoexia nervosa and bulimia : some results of previous investigations compared with those of a Swedish long-term study. *J Psychiatr Res* 1985, **19** : 493-508

TREASURE JL, RUSSELL GFM. Intrauterine growth and neo-natal weight gain in babies of women with anorexia nersosa. *Br Med J Clin Res* 1988, **296** : 296-1033

TREASURE JL, GORDON PA, KING EA, WHELER M, RUSSELL GF. Cystic ovaries : a phase of anorexia nervosa. *Lancet* 1985, **21** : 28

TREASURE JL, FOGELMAN I, RUSSELL GFM. Osteopaenia of the lumbar spine and femoral neck in anorexia nervosa. *Scott Med J* 1986, **31** : 206-207

VAN DER SPUY ZM. Nutrition and reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 1985, **12** : 579-604

WAKELING A. Epidemiology of anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996, **62** : 3-9

WELTZIN TE, CAMERON J, BERGA S, KAYE WH. Prediction of reproductive status in women with bulimia nervosa by past hight weight. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 136-138

WHITAKER A, JOHNSON J, SHAFFER D, RAPOPORT JL, KALIKOW K et coll. Uncommon troubles in young people : Prevalence estimates of selected psychiatric disorders in a nonreferred adolescent population. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 487-496

WILLI J, HAGEMANN R. Long-term course of anorexia nervos. *Schweiz Med Wochenschr* 1976, **106** : 1459-1465

WILLI J, GIACOMETTI G, LIMACHER B. Update on the epidemiology of anorexia nervosa in a defined region of Switzerland. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 1514-1517

10

Dénutrition de la personne âgée

Le vieillissement s'accompagne toujours d'une perte de masse musculaire, donc des réserves fonctionnelles nutritionnelles (Gluck, 1995 ; Moulias et Meaume, 1995 ; Fiatarone et coll., 1994). L'augmentation de la masse grasse, autre aspect du vieillissement de l'adulte, n'est plus retrouvée chez le grand vieillard (Gluck, 1995). On sait beaucoup de choses sur le vieillissement, mais beaucoup moins sur la vieillesse, ceci d'autant qu'il ne s'agit pas d'un état homogène. La variabilité interindividuelle croît avec l'âge, de même que la variabilité intraindividuelle : quoi de plus différent d'un vieillard robuste qu'un vieillard fragile ? Mais le passage de la « *fitness* » à la « *frailty* » peut être très rapide.

En matière de besoins nutritionnels du vieillard, il n'y a que peu d'effet « âge » (Bidlack et Wang, 1995 ; Amorim-Cruz et coll., 1996). Les besoins du sujet âgé sain relèvent des mêmes RDA (*Recommended dietary allowances*) que ceux de l'adulte, pour ce qui est des protéines, de l'énergie, des hydrates de carbone, des lipides et des fibres (Bidlack et Wang, 1995). Pour les vitamines, les besoins ne sont pas établis, mais *a priori* relèvent plutôt des RDA que d'une supplémentation (Amorim-Cruz et coll., 1996 ; Kim et coll., 1993 ; Bidlack et Wang, 1995 ; Johnson, 1995). Pour l'ensemble des apports, en particulier des oligo-éléments, la qualité et la variété du régime semblent préférables à la prise de suppléments, même en utilisant les très larges recommandations américaines (Johnson, 1995).

Évaluation de l'état nutritionnel du sujet âgé

Les techniques sont les mêmes que celles décrites chez l'adulte plus jeune : le poids et ses variations (en tenant compte des mouvements d'eau), l'anthropométrie, la connaissance des apports et le contexte des repas sont des critères simples. On peut les réunir dans le *Mini-nutritional assessment* (Guigoz et coll., 1996).

On peut également doser les protéines de transport (albumine, préalbumine) et d'inflammation, utiliser les marqueurs immunologiques simples : le nombre de lymphocytes et le multitest permettent aussi de caractériser la dénutrition. De façon plus élaborée, dans un but de recherche, on peut mesurer masse

grasse et masse maigre par impédancemétrie, l'absorptiométrie biphotonique, voire le potassium corporel total, ou recourir à la résonance magnétique nucléaire.

La dénutrition est un acteur constant des pathologies gériatriques. Les causes de carences d'apport sont multiples. Elles peuvent être (Miller et coll., 1995 ; Morley et Silver, 1995) :

- sociales : isolement, absence de ressources, traditions (« Quand on est vieux, on n'a pas besoin de viande ») (Barratt et Summers, 1996) ;
- psychologiques : régimes aberrants, alitement abusif, dépression ou simple ennui de manger seul (Sone, 1995 ; Cohen, 1994) ;
- consécutives à des déficiences : perte de la marche empêchant les sorties, presbycusie rendant fades les aliments, presbyopie limitant la perception des fumets, déficit masticatoire, édentation, sécheresse buccale (Horn et coll., 1994 ; Sullivan et coll., 1993 ; Enwonwu, 1995) sont d'une extrême fréquence ;
- liées à la prise de médicaments, quantitative surtout (polymédication), qualitative aussi (digoxine, anti-inflammatoires) (Roe, 1993) ;
- d'origine digestive : gastrite atrophique, troubles de la déglutition, menant à une orexophobie, fécalome (Saltzman et Russel, 1995) ;
- surtout liées à une anorexie, elle-même multifactorielle, de cause psychologique ou organique (syndrome inflammatoire) (Morley, 1995b).

De plus, les besoins peuvent être augmentés chez le vieillard, par exemple en cas de syndrome inflammatoire à bas bruit, de déambulation des déments, de « fragilité ».

Malgré cela, la dénutrition n'est pas très courante chez la personne âgée vivant à domicile (étude EURONUT) : 95 % à 97 % d'entre elles ont un état nutritionnel satisfaisant, même si celui-ci ne revêt pas toujours les aspects idéaux (étude SENECA) (Schroll et coll., 1996 ; Amorim-Cruz et coll., 1996 ; Van Der Wielen et coll., 1996). En revanche, la dénutrition est d'une extrême fréquence et devient majoritaire chez les personnes âgées hospitalisées ou institutionnalisées : la dénutrition chez le sujet âgé, comme chez le sujet jeune, est d'abord l'apanage de la maladie et de la perte d'autonomie qui l'accompagne. C'est en maison de retraite médicalisée et en long séjour que l'on retrouve le plus grand nombre de sujets dénutris (Van der Wielen et coll., 1995 ; Morley et Silver, 1995 ; Lipski et coll., 1993), parce qu'ils sont malades et dépendants. Les 3 % à 5 % de personnes âgées dénutries vivant à domicile représentent elles aussi une population considérable, mais il est difficile de déterminer parmi cette population la dénutrition relevant de la carence d'apport seule et celle relevant de la maladie.

Alimentation et vieillissement

Les carences alimentaires ont un rôle ambigu. Expérimentalement, chez les rongeurs, les restrictions alimentaires augmentent l'espérance de vie, mais seulement à condition d'être commencées tôt avant l'âge adulte. Ces données devenues classiques méritent d'être fortement critiquées. La restriction alimentaire rétablit chez l'animal une prise alimentaire fractionnée, plus physiologique que l'alimentation « *ad libitum* » où les animaux dévorent sans arrêt une nourriture apportée en permanence. La restriction alimentaire supprime en fait les maladies de surcharge. D'autre part, ces expériences ne tiennent généralement pas compte de la mortalité intermédiaire mais plutôt de la durée de vie maximale. Enfin, la restriction est d'autant plus efficace qu'elle est appliquée plus jeune, alors que, chez l'homme, l'espérance de vie est plutôt associée à un apport nutritionnel suffisant dans l'enfance. Il n'existe aucune preuve actuelle qu'une « vraie » restriction (et non la suppression d'une surcharge) augmentera la durée de vie (Morley, 1995a).

Impact de la dénutrition sur le vieillissement

Carence alimentaire pure (*starvation* ou marasme) ou dénutrition inflammatoire (*wasting*) semblent plutôt accélérer les phénomènes du vieillissement. Ceci est particulièrement bien démontré pour les dénutritions d'origine immuno-inflammatoire : les cytokines responsables de dénutrition miment les effets du vieillissement sur les différents organes : perte musculaire (TNF), perte de la trame osseuse (IL6 et TNF), atrophie cutanée, lésions vasculaires de type athéromateux, épaissement et multiplication des cellules musculaires lisses, aspect spumeux des macrophages (IL1, IL6, TNF), dépôts amyloïdes cérébraux (IL1, IL6), inefficacité de la contraction cardiaque (TNF), activation des facteurs pariétaux de la coagulation et phlébite (Rawgel-Frausto et coll., 1995). Tout phénomène inflammatoire est un facteur d'accélération du vieillissement.

Une réversibilité partielle semble exister, mais le lien étroit entre conditions de vie, hygiène alimentaire, hygiène de l'eau, protection vis-à-vis des infections et espérance de vie évoque un rôle majeur des phénomènes inflammatoires dans le vieillissement. D'ailleurs, les effets majeurs de la stimulation des macrophages et des polynucléaires sont la production de quantité importante de radicaux libres par les neutrophiles et les macrophages. Ces phénomènes inflammatoires sont cause et conséquence de dénutrition (Rawgel-Frausto et coll., 1995). Ils sont responsables des dysfonctionnements multiviscéraux, escarres (Bonney et coll., 1995), insuffisance cardiaque ou respiratoire qui, à leur tour, entretiennent la dénutrition.

Carences spécifiques et vieillissement

Les carences vitaminiques sont fréquentes (Haller et coll., 1996 ; Tucker, 1995), mais la plupart du temps associées à une carence protéique. C'est le cas en particulier des carences en vitamine B (O'Keeffe et coll., 1994 ; Van der Wielen et coll., 1996), en folates (Drinka et coll., 1993 ; Ortega, et coll., 1993), en vitamine B12 (Lindenbaum et coll., 1994 ; Stabler, 1995 ; Ortega et coll., 1993), en oligo-éléments (Zn). La correction de la carence protéique du vieillard amène aussi la correction des taux d'oligo-éléments. Cependant, certaines carences peuvent être accrues par des troubles de l'absorption, en particulier ceux liés à l'atrophie gastrique (B12) (Carmel, 1996).

La seule carence spécifique du vieillissement est la carence en vitamine D. L'hypovitaminose D est indépendante des autres dénutritions (Gloth et coll., 1995b ; O'Dowd et coll., 1993) puisque liée en grande partie à l'exposition solaire qui permet la transformation en vitamine active des provitamines cutanées. La carence en vitamine D peut frapper jusqu'à 25 % des vieillards sains (Irlande) et jusqu'à 98 % des vieillards institutionnalisés pour handicaps (France).

La vitamine D commande l'absorption du calcium (Chapuy et coll., 1992, 1994, 1996) : il n'y a pas d'absorption calcique sans vitamine D. Le calcium seul ne peut réduire une carence calcique. La vitamine D contrôle donc aussi la minéralisation osseuse, la force musculaire, l'activité cytotoxique des monocytes et des macrophages. Ceci est largement et anciennement connu (Chapuy et coll., 1992, 1996 ; Dawson-Hugues et coll., 1997 ; Quesada et coll., 1994). Cependant, une minorité de vieillards reçoit la supplémentation nécessaire qui s'élève à 800 UI par jour ou 100 000 UI par mois durant l'hiver, alors que ces mêmes personnes reçoivent d'innombrables médicaments ou suppléments alimentaires, dont du calcium (Fardellone et coll., 1995 ; O'Dowd et coll., 1993 ; Gloth et coll., 1995a).

La plus fréquente des carences en oligo-éléments est la carence en fer. Elle aussi n'est pas obligatoirement liée à la carence protéino-énergétique, à la différence du zinc et probablement du sélénium. Il faut différencier de la carence martiale les hyposidérémies liées à la captation du fer lors des syndromes inflammatoires. Une majorité des carences est liée à des pertes en fer (saignement occulte) qui doivent toujours être recherchées en priorité (Gordon et coll., 1996) : en effet, les causes physiologiques préménopausiques ont disparu. Cependant, l'insuffisance de l'apport martial se rencontre chez le sujet âgé, liée alors à une carence protéique (Beard et coll., 1996 ; Ortega et coll., 1994).

Alimentation et prévention du vieillissement

Le mode de vie, notamment alimentaire, de la femme française est associé à la plus longue espérance de vie européenne : on peut considérer qu'il est donc

satisfaisant. L'alimentation s'est transformée et on peut estimer que l'alimentation de l'adulte aujourd'hui assure une prévention satisfaisante du vieillissement. Son hygiène bactérienne (réfrigérateur, chaîne du froid, surveillance de l'eau) fait de l'apport nutritif d'aujourd'hui une nourriture non seulement dépourvue de pathogènes, mais avec une charge bactérienne réduite, laissant au repos le système immunitaire. Historiquement, la quasi-disparition de la mortalité infectieuse a été à l'origine des premiers progrès de l'espérance de vie, avant même l'apparition des antibiotiques. Ensuite, le risque cardiovasculaire a diminué par régression des pathologies de surcharge, alors qu'autrefois excès alimentaire et excès en lipides, sucres, protéines, urates et sel étaient la règle. Les modifications du régime et la disparition des métiers de force exigeant d'énormes apports caloriques ont commencé à agir sur la mortalité cardiovasculaire avant l'apparition des médicaments actifs. Le risque cardiovasculaire lié à l'homocystéine, associé à la carence en vitamine B12, est encore mal évalué (Koehler et coll., 1996). Le risque d'ostéopénie n'est qu'en partie contrôlé par l'apport de vitamine D et par une alimentation calcique (laitages, fromages) qui rendent cependant inutile toute autre supplémentation.

En bref, l'alimentation actuelle variée, comportant viandes, poissons, fruits, légumes verts et laitages, semble la meilleure prévention du vieillissement : elle doit être conservée à tout âge (Morley, 1995a). Toutefois, il faut noter l'insuffisance des féculents et des sucres lents (haricots, fèves, lentilles, pois...) (Laurin et coll., 1994) et surtout le fait qu'aucune alimentation ne permet de restaurer la masse musculaire après la maladie ou l'alitement. C'est l'exercice, et lui seul, qui permet de reconstituer les réserves nutritionnelles musculaires, voire de les entretenir : à l'alimentation occidentale, plutôt tendance méditerranéenne, variée, tout conseil alimentaire doit ajouter la pratique régulière de l'exercice physique comme base de la conservation de l'état nutritionnel du sujet âgé (Fiatarone et coll., 1994 ; Shephard, 1995).

Produits antiradicaux libres et vieillissement

Le rôle démontré des radicaux libres dans le processus du vieillissement cellulaire a fait proposer nombre de supplémentations en oligo-éléments, notamment en vitamines E et C. Il faut insister sur le fait que la plupart des très nombreuses expériences démontrent d'abord les phénomènes nocifs liés à une carence extrême et les effets bénéfiques de la correction de la carence. Le résultat de la correction de la carence ne justifie en rien la prescription d'une supplémentation chez un sujet non carencé. Bien plus, il existe un risque toxique probable pour toute supplémentation non justifiée par une carence. Ce risque a été démontré pour la plupart des oligo-éléments (Bidlack et Wang, 1995) et même pour des produits qui paraissent aussi anodins que les vitamines E, C ou le carotène (Johnson, 1995).

On ne peut se contenter d'études qui démontrent qu'en administrant un produit, on augmente ses taux sériques (Jacques et coll., 1995 ; Monget et

coll., 1996 ; McCaddon et coll., 1994) ou ses réserves (Azais-Braesco et coll., 1995). Les apports du sujet âgé n'ont aucune raison de dépasser les apports recommandés.

Il existe une « désinformation » nutritionnelle systématique de certains médias et lobbies, puissants outre-Atlantique. Ces fausses « informations », recommandations ou interdictions basées sur des idées préconçues ou délirantes, sur une mauvaise interprétation d'un résultat scientifique ou dans un but commercial représentent un danger pour la santé. Certains considèrent cette désinformation comme une véritable fraude sur la santé, en particulier celle des personnes âgées. Cette fraude et les informations frauduleuses déformées ou erronées devraient être sanctionnées comme atteinte à la santé (Bidlack, 1995). C'est aussi une source de gaspillage.

Alimentation du malade « âgé »

Manger et boire font partie des soins de base, encore faut-il pouvoir faire manger et boire quand la personne ne peut plus l'assurer seule. L'une des mauvaises pratiques les plus fréquentes est la non-alimentation du malade âgé hospitalisé dans une unité où les personnels ne sont pas formés à la gériatrie (hôpital général) ou quand les personnels formés ne sont pas en nombre suffisant (hôpital gériatrique, maison de retraite, « *nursing home* ») (Sone, 1995 ; Morley et Silver, 1995 ; Lipski et coll., 1993). Les règles ne sont pas simples : chaque malade représente son propre cas. Il faut se méfier des généralisations abusives. Les études « contrôlées » sont d'une difficulté extrême et cependant toute recommandation non basée sur une preuve (« *evidence based* ») est dangereuse. On peut cependant schématiser quelques-unes des situations de dénutrition les plus fréquentes chez le malade âgé.

Démence

Les déments sont dénutris, particulièrement les malades atteints de maladie d'Alzheimer (Cohen, 1994 ; Lerner, 1996 ; Watson et Deary, 1997 ; Lipski et coll., 1993). Ils maigrissent, perdent leurs muscles. Ils ont tous des difficultés alimentaires dues à l'anorexie, à l'agueusie (perte du goût), à l'amnésie (ils oublient les repas), à l'adipsie (ils n'ont pas soif), à l'aphasie (ils ne savent pas dire qu'ils ont faim, soif, envie de quelque chose), à l'apraxie (ils ne savent plus les gestes de l'alimentation) ou à l'agnosie (ils ignorent ce qu'ils mangent), souvent aggravés par l'asialie (absence de salive) iatrogène quand sont prescrits des neuroleptiques (Kayser-Jones et Schell, 1997). Certains font des fausses routes et ont peur de manger ou boire. De plus, leurs besoins peuvent être augmentés par une déambulation permanente ou par un hypermétabolisme lié à une maladie inflammatoire associée (par exemple une infection). Cependant, ces innombrables facteurs n'expliquent pas tout : même les déments boulimiques et hyperphagiques sont dénutris. Certaines carences (en brome, par exemple) peuvent retentir sur les performances cognitives sans

être pour autant responsables de démences (Van Goor et coll., 1995). Elles peuvent aussi les aggraver (McCaddon et Kelly, 1994 ; McCaddon et coll., 1995 ; Ortega et coll., 1996). Une dénutrition accompagne toujours, ou précède, les démences de type Alzheimer.

Accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une situation fréquente en gériatrie. Deux facteurs viennent provoquer une dénutrition majeure (Davalos et coll., 1996 ; Finestone et coll., 1995 ; McLaren, 1996) :

- la paralysie de la déglutition, cause de fausses routes : elle oblige à interrompre l'alimentation orale. Il faut recourir à une alimentation parentérale, s'il y a des troubles de la conscience (en unité aiguë pour AVC), ou entérale, par sonde nasogastrique chez le sujet qui coopère, ou par gastrostomie par endoscopie chez le sujet qui ne coopère pas, solution plus confortable. Le risque de reflux gastrique peut entraîner le recours à la jéjunostomie. S'il y a eu fausse route, l'infection respiratoire broncho-alvéolaire est une complication fréquente redoutable, récidivante et cause de syndrome inflammatoire et de cachexie ;
- le syndrome de réponse inflammatoire chronique : il est proportionnel aux dimensions de tissu cérébral nécrosé à résorber, et constitue donc un marqueur de gravité. Il peut s'accompagner de cachexie et d'un syndrome de défaillance multiviscérale (*multi-organ failure*), cause d'escarre, de défaillance cardio-respiratoire et de surinfection. Une fois la lésion « détergée », l'état se stabilise ou s'améliore. La qualité du soin institutionnel est essentielle à la survie des AVC et à leur confort.

Maladie de Parkinson et syndromes extrapyramidaux

L'amaigrissement est constant au cours de la maladie de Parkinson, mais aussi des syndromes extrapyramidaux sévères d'autre origine. Les mécanismes en sont multiples (Morley, 1995a, b ; Beyer et coll., 1995) :

- l'acte alimentaire lui-même est devenu difficile dans tous ses aspects, du positionnement de la fourchette à la déglutition ;
- l'énergie consommée est augmentée (rigidité, tremblement) alors que les apports sont forcément diminués ;
- le ralentissement du péristaltisme digestif favorise les proliférations des germes digestifs eux-mêmes consommateurs de l'alimentation ;
- le traitement par la lévodopa nécessite, pour son efficacité, une diminution des apports de protéines, de vitamine B6 et d'alcool.

Les solutions sont complexes : on peut modifier la texture des aliments pour en faciliter la digestion, recourir à des protéines modifiées si certains traitements sont nécessaires (Beyer et coll., 1995) (exemple : diminuer les apports en tyramine si on doit utiliser la sélégiline) et, plus simplement, veiller à ce que l'alimentation soit apportée pendant les périodes « on » de la thérapeutique et non pendant les périodes « off ».

Insuffisance respiratoire

Le sujet atteint de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est dénutri, pour des raisons multiples, et il faut éviter l'installation de cercles vicieux (Ryan et coll., 1993 ; Riley et Thakker-Varia, 1995 ; Grant, 1994 ; Fitting, 1993). La dyspnée de la BPCO diminue l'appétit et la prise alimentaire, ce qui accentue la fonte musculaire, accrue aussi par le TNF α (De Godoy et coll., 1996) lors des surinfections et des acutisations. Cette fonte touche aussi le diaphragme et les muscles intercostaux. Cette perte musculaire accroît le déficit respiratoire et l'anoxie (Wouters et Schols, 1993 ; Engelen et coll., 1994). La réalimentation apporte des hydrates de carbone qui augmentent la production de CO₂, donc l'hypercapnie et l'insuffisance respiratoire. Toute prise de poids augmente aussi la rétention de CO₂ (Schols et coll., 1995 ; Pichard et Fitting, 1993). La difficulté de chaque jour est d'assurer un équilibre alimentaire qui permette de conserver les muscles respiratoires tout en minimisant au mieux la production de CO₂.

Pathologie névrotique et psychiatrique du vieillard

D'une extrême fréquence, cette pathologie retentit souvent sur l'état nutritionnel. Les dépressions réactionnelles sont une pathologie très commune. L'anorexie y est plus fréquente que la boulimie. Une dépression doit toujours être évoquée (Cohen, 1994) et traitée si reconnue. Si la douleur physique est aujourd'hui reconnue et traitée, la douleur morale, insupportable, de la dépression reste trop souvent méconnue et non traitée.

L'hypochondrie est fréquente chez le vieillard. Cette plainte digestive délirante aboutit souvent à une addition d'interdits alimentaires dont les conséquences nutritionnelles peuvent être sérieuses (Pahor et coll., 1994 ; Morley, 1995b ; Gluck, 1995 ; Barratt et Summers, 1996).

Les troubles obsessionnels compulsifs s'accompagnent aussi de restrictions alimentaires rituelles. Leur identification, difficile, n'assure pas le traitement. Enfin, les anciennes anorexies mentales peuvent récidiver au grand âge. De même, tous les handicaps de l'âge et les troubles psychologiques ont un retentissement sur l'alimentation et les fonctions cognitives.

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est une des grandes pathologies du malade âgé. Les mesures de la dénutrition y sont faussées. Le poids est majoré par l'œdème ainsi que les mesures anthropométriques, l'écho et le scanner musculaires. Même le taux d'albumine sérique peut être faussé par la dilution. (Gorbien, 1995 ; Poehlman et coll., 1994 ; Klevay, 1993 ; King et coll., 1996 ; Pradignac et coll., 1995). Cependant, la dénutrition est constante au cours de l'insuffisance cardiaque, entraînant une véritable cachexie. La perturbation des fonctions hépatiques s'accompagne d'une absence de dégradation des cytokines,

en particulier du TNF α qui s'accumule. Il y a diminution des synthèses hépatiques de protéines nutritionnelles de transport et captation des oligo-éléments (Fe, Cu) et de la thiamine (Brady et coll., 1995 ; Pfitzenmeyer et coll., 1994). Toute insuffisance cardiaque chronique aboutit peu à peu à une cachexie. De plus, lors des syndromes inflammatoires avec dénutrition, la contraction myocardique est altérée pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque « à cœur normal ».

Chirurgie orthopédique

Il s'agit d'une condition quasi expérimentale où l'intervention thérapeutique nutritionnelle a montré son efficacité (Bonjour et coll., 1996). La dénutrition commence à une heure précise, celle de la fracture. Elle associe stress, passage de l'orthostatisme au clinostatisme, dégâts tissulaires à résorber (production de cytokines), diminution des apports et augmentation des besoins. Le pronostic dépend de l'autonomie avant la chute (ADL, *Activity of daily life*) et de l'albuminémie après l'intervention. La supplémentation nutritionnelle est indispensable. Elle doit maintenir un apport protéique de l'ordre de 0,8 à 1 g/kg/j. Cette supplémentation diminue la durée moyenne de séjour, le temps de cicatrisation et la fréquence des complications (Gherini et coll., 1993). Cependant, elle n'est pas réalisée de façon systématique. La supplémentation vitamine D/calcium chez les femmes carencées apporte une prévention très significative des fractures du col du fémur. C'est quasiment la seule thérapeutique nutritionnelle préventive dont l'efficacité soit parfaitement prouvée en gériatrie (Chapuy et coll., 1992, 1994 ; Bonjour et coll., 1996 ; Murray et Bowyer, 1996).

En conclusion, dénutrition et vieillissement pathologique (*frail elderly*) sont étroitement associés, avec une très grande variété inter- et intraindividuelle. La vieillesse est constamment associée à une perte partielle des réserves nutritionnelles musculaires. La conservation quantitative et qualitative de la variété alimentaire habituelle chez l'adulte est la meilleure diététique préventive. Les supplémentations ne sont pas justifiées en l'absence de carence, d'autant que leur innocuité n'est pas plus prouvée que leur efficacité. L'exercice musculaire régulier doit être la première mesure nutritionnelle systématique : il est indispensable à la conservation des capacités d'autonomie, mais aussi à celle des réserves nutritionnelles musculaires. Chez le vieillard malade, chaque type de pathologie pose des problèmes nutritionnels différents. Les solutions doivent être adaptées au mécanisme étiologique et aux spécificités de chaque maladie et de chaque malade.

Il n'y a pas une alimentation type à proposer au vieillard. L'alimentation doit garder sa diversité et sa convivialité, meilleure sauvegarde contre les carences chez le sujet sain. Chez le vieillard malade, la thérapeutique nutritionnelle est spécifique de chaque cas. Les médecins sont-ils formés à cet exercice ?

BIBLIOGRAPHIE

AMORIM-CRUZ JA, MOREIRAS O, BRZOWSKA A. Longitudinal changes in the intake of vitamins and minerals of elderly Europeans. SENeca Investigators. *Eur J Clin Nutr* 1996, **50** : 77S-85S

AZAIS-BRAESCO V, MORINIERE C, GUESNE B, PARTIER A, BELLENAND P et coll. Vitamin A status in the institutionalized elderly. Critical analysis of four evaluation criteria : dietary vitamin A intake, serum retinol, relative dose-response test (RDR) and impression cytology with transfer (ICT). *Int J Vitam Nutr Res* 1995, **65** : 151-161

BARRATT JA, SUMMERS GD. Scurvy, osteoporosis and megaloblastic anaemia due to alleged food intolerance. *Br J Rheumatol* 1996, **35** : 701-702

BEARD JL, RICHARDS RE, SMICIKLAS-WRIGHT H, BERNARDO V, KORDISH S. Iron nutrition in rural home bound elderly persons. *J Nutr Elderly* 1996, **15** : 3-19

BEYER PL, PALARINO MY, MICHALEK D, BUSENBARK K, KOLLER WC. Weight change and body composition in patients with Parkinson's disease. *J Am Diet Assoc* 1995, **95** : 979-983

BIDLACK WR. Nutrition misinformation health fraud and the elderly. In : Geriatric Nutrition. MORLEY JE, GLUCK Z, RUBENSTEIN MZ, Eds. Raven Press, 1995, 351-366

BIDLACK WR, WANG WE. Nutrition requirement in the elderly. In : Geriatric Nutrition. MORLEY JE, GLUCK Z, RUBENSTEIN MZ, Eds. Raven Press, 1995, 25-49

BONJOUR JP, SCHURCH MA, RIZZOLI R. Nutritional aspects of hip fractures. *Bone* 1996, **18** : 139S-144S

BONNEFOY M, COULON L, BIENVENU J, BOISSON RC, RYS L. Implication of cytokines in the aggravation of malnutrition and hypercatabolism in elderly patients with severe pressure sores. *Age Ageing* 1995, **24** : 37-42

BRADY JA, ROCK CL, HORNEFFER MR. Thiamin status, diuretic medications, and the management of congestive heart failure. *J Am Diet Assoc* 1995, **95** : 541-544

CARMEL R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 1996, **156** : 1097-1100

CHAPUY MC, ARLOT ME, DUBCEUF F, BRUN J, CROUZET B et coll. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1637-1642

CHAPUY MC, ARLOT ME, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br Med J* 1994, **308** : 1081-1082

CHAPUY MC, SCHOTT AM, GARNERO P, HANS D, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 1129-1133

COHEN D. Dementia, depression, and nutritional status. *Prim Care* 1994, **21** : 107-119

CUNHA UG, ROCHA FL, PEIXOTO JM, MOTTA MF, BARBOSA MT. Vitamin B12 deficiency and dementia. *Int Psychogeriatr* 1995, **7** : 85-88

- DAVALOS A, RICART W, GONZALEZ-HUIX F, SOLER S, MARRUGAT J et coll. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996, **27** : 1028-1032
- DAWSON-HUGHES B, HARRIS SS, KRALL EA, DALLAL GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997, **337** : 670-676
- DE GODOY I, DONAHOE M, CALHOUN WJ, MANCINO J, ROGERS RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **153** : 633-637
- DRINKA PJ, LANGER EH, VOEKS SK, GOODWIN JS. Low serum folic acid levels in a nursing home population : a clinical experience. *J Am Coll Nutr* 1993, **12** : 186-189
- DURLACH J, DURLACH V, BAC P, RAYSSIGUIER Y, BARA M, GUIET-BARA A. Magnesium and ageing. II. Clinical data : aetiological mechanisms and pathophysiological consequences of magnesium deficit in the elderly. *Magnes Res* 1993, **6** : 379-394
- ELEAZER GP, BIRD L, EGBERT J, RYAN C, WEI M, GUEST K. Appropriate protocol for zinc therapy in long term care facilities. *J Nutr Elderly* 1995, **14** : 31-38
- ELWOOD PC. Iron, magnesium and ischaemic heart disease. *Proc Nutr Soc* 1994, **53** : 599-603
- ENGELEN MP, SCHOLS AM, BAKEN WC, WESSELING GJ, WOUTERS EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994, **7** : 1793-1797
- ENWONWU CO. Interface of malnutrition and periodontal diseases. *Am J Clin Nutr* 1995, **61** : 430S-436S
- FARDELLONE P, SEBERT JL, GARABEDIAN M, BELLONY R, MAAMER M et coll. Prevalence and biological consequences of vitamin D deficiency in elderly institutionalized subjects. *Rev Rhum Engl Ed* 1995, **62** : 576-581
- FIATARONE MA, O'NEILL EF, RYAN ND, CLEMENTS KM, SOLARES GR et coll. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994, **330** : 1769-1775
- FINESTONE HM, GREENE-FINESTONE LS, WILSON ES, TEASELL RW. Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up : prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995, **76** : 310-316
- FITTING JW. Definition and assessment of malnutrition in chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993, **48** : 517-521
- GHERINI S, VAUGHN BK, LOMBARDI AV JR, MALLORY TH. Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1993, **293** : 188-195
- GLOTH FM 3RD, SMITH CE, HOLLIS BW, TOBIN JD. Functional improvement with vitamin D replenishment in a cohort of frail, vitamin D-deficient older people. *J Am Geriatr Soc* 1995a, **43** : 1269-1271
- GLOTH FM 3RD, GUNDBERG CM, HOLLIS BW, HADDAD JG JR, TOBIN JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995b, **274** : 1683-1686
- GLUCK Z. Energy balance. In : Geriatric Nutrition. MORLEY JE, GLUCK Z, RUBENSTEIN MZ, Eds. Raven Press, 1995, 15-24

GORBIEN MJ. Cardiac cachexia. In : Geriatric Nutrition. MORLEY JE, GLUCK Z, RUBENSTEIN MZ, Eds. Raven Press, 1995, 257-263

GORDON S, BENSEN S, SMITH R. Long-term follow-up of older patients with iron deficiency anemia after a negative GI evaluation. *Am J Gastroenterol* 1996, **91** : 885-889

GRANT JP. Nutrition care of patients with acute and chronic respiratory failure. *Nutr Clin Pract* 1994, **9** : 11-17

GUIGOZ Y, VELLAS B, GARRY PJ. The mini nutritional assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996, **54** : 59S-65S

GULLESTAD L, NES M, RONNEBERG R, MIDTVEDT K, FALCH D, KJEKSHUS J. Magnesium status in healthy free-living elderly Norwegians. *J Am Coll Nutr* 1994, **13** : 45-50

HALLER J, WEGGEMANS RM, LAMMI-KEEFE CJ, FERRY M. Changes in the vitamin status of elderly Europeans : plasma vitamins A, E, B-6, B-12, folic acid and carotenoids. SENECA Investigators. *Eur J Clin Nutr* 1996, **50** : 32S-46S

HORN VJ, HODGE WC, TREUER JP. Dental condition and weight loss in institutionalized demented patients. *Special Care In Dentistry* 1994, **14** : 108-111

JACQUES PF, HALPNER AD, BLUMBERG JB. Influence of combined antioxidant nutrient intakes on their plasma concentrations in an elderly population. *Am J Clin Nutr* 1995, **62** : 1228-1233

JOHNSON LE. Vitamine nutrition in the elderly. In : Geriatric nutrition. MORLEY JE, GLUCK Z, RUBENSTEIN MZ, Eds. Raven Press, 1995, 79-105

KAMEL S, BRAZIER M, ROGEZ JC, VINCENT O, MAAMER M et coll. Different responses of free and peptide-bound cross-links to vitamin D and calcium supplementation in elderly women with vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 3717-3721

KAYSER-JONES J, SCHELL E. The mealtime experience of a cognitively impaired elder : ineffective and effective strategies. *J Gerontol Nurs* 1997, **23** : 33-39

KEANE EM, HEALY M, O'MOORE R, COAKLEY D, WALSH JB. Hypovitaminosis D in the healthy elderly. *Br J Clin Pract* 1995, **49** : 301-303

KIM I, WILLIAMSON DF, BYERS T, KOPLAN JP. Vitamin and mineral supplement use and mortality in a US cohort. *Am J Public Health* 1993, **83** : 546-550

KING D, SMITH ML, CHAPMAN TJ, STOCKDALE HR, LYE M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996, **25** : 144-149

KLEVAY LM. Ischemic heart disease : nutrition or pharmacotherapy ? *J Trace Elem Electrol Health Dis* 1993, **7** : 63-69

KOEHLER KM, ROMERO LJ, STAUBER PM, PAREO-TUBBEH SL, LIANG HC et coll. Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in elderly men and women. *J Am Coll Nutr* 1996, **15** : 364-376

LARNER AJ. Alzheimer's disease, Kuf's disease, tellurium and selenium. *Med Hypotheses* 1996, **47** : 73-75

LAURIN D, BRODEUR JM, BOURDAGES J, VALLEE R, LACHAPPELLE D. Fibre intake in elderly individuals with poor masticatory performance. *J Can Dent Assoc* 1994, **60** : 443-449

LINDENBAUM J, ROSENBERG IH, WILSON PW, STABLER SP, ALLEN RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population [see comments. *Am J Clin Nutr* 1994, **60** : 2-11

LIPSKI PS, TORRANCE A, KELLY PJ, JAMES OF. A study of nutritional deficits of long-stay geriatric patients *Age Ageing* 1993, **22** : 244-255

MCALINDON TE, JACQUES P, ZHANG Y, HANNAN MT, ALIABADI P et coll. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis ? *Arthritis Rheum* 1996, **39** : 648-656

MCCADDON A, KELLY CL. Familial Alzheimer's disease and vitamin B12 deficiency. *Age Ageing* 1994, **23** : 334-337

MCCADDON A, REGLAND B, FEAR CF. Trypsin inhibition : a potential cause of cobalamin deficiency common to the pathogenesis of Alzheimer-type dementia and AIDS dementia complex ? *Med Hypotheses* 1995, **45** : 200-204

MCLAREN S. Nutrition risks after a stroke. *Nurs Times* 1996, **92** : 64-70

METZ J, BELL AH, FLICKER L, BOTTIGLIERI T, IBRAHIM J et coll. The significance of subnormal serum vitamin B12 concentration in older people : a case control study. *J Am Geriatr Soc* 1996, **44** : 1355-1361

MILLER DK, MORLEY JE, RUBENSTEIN LZ. An overview of nutritional ageing and nutrition. In : Geriatric Nutrition. MORLEY JE, GLUCK Z, RUBENSTEIN MZ, Eds. Raven Press, 1995, 1-4

MONGET AL, RICHARD MJ, COURNOT MP, ARNAUD J, GALAN P et coll. Effect of 6 month supplementation with different combinations of an association of antioxidant nutrients on biochemical parameters and markers of the antioxidant defence system in the elderly. The Geriatric/Min.Vit.Aox Network. *Eur J Clin Nutr* 1996, **50** : 443-449

MORLEY JE. The rôle of nutrition in the prevention of age associated diseases. In : Geriatric Nutrition. MORLEY JE, GLUCK Z, RUBENSTEIN MZ, Eds. Raven Press, 1995a, 63-73

MORLEY JE. Anorexia of aging and protein energy undernutrition. In : Geriatric Nutrition. MORLEY JE, GLUCK Z, RUBENSTEIN MZ, Eds. Raven Press, 1995b, 75-78

MORLEY JE, SILVER AJ. Nutritional issues in nursing home care. *Ann Intern Med* 1995, **123** : 850-859

MOULIAS R, MEAUME S. Baisse d'efficience musculaire avec l'âge. *Revue du Praticien* 1995, **45** : 2260-2262

MURRAY TM, BOWYER M. Prevention and management of osteoporosis : consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 4. Calcium nutrition and osteoporosis. *Can Med Assoc J* 1996, **155** : 935-939

NELLEN JE, SMULDERS YM, JOS FRISSEN PH, SLAATS EH, SILBERBUSCH J. Hypovitaminosis D in immigrant women : slow to be diagnosed. *Br Med J* 1996, **312** : 570-572

- O'DOWD KJ, CLEMENS TL, KELSEY JL, LINDSAY R. Exogenous calciferol (vitamin D) and vitamin D endocrine status among elderly nursing home residents in the New York City area. *J Am Geriatr Soc* 1993, **41** : 414-421
- O'KEEFFE ST, TORMEY WF, GLASGOW R, LAVAN JN. Thiamine deficiency in hospitalized elderly patients. *Gerontology* 1994, **40** : 18-24
- ORTEGA RM, REDONDO R, ANDRES P, EGUILEOR I. Nutritional assessment of folate and cyanocobalamin status in a Spanish elderly group. *Int J Vitam Nutr Res* 1993, **63** : 17-21
- ORTEGA RM, TURRERO E, ANDRES P, MOREIRAS O, GASPAR MJ. Nutritional assessment of the iron status in a group of institutionalized elderly people in Madrid. *J Hum Nutr Dietetics* 1994, **7** : 215-223
- ORTEGA RM, MANAS LR, ANDRES P, GASPAR MJ, AGUDO FR, JIMENEZ A, PASCUAL T. Functional and psychic deterioration in elderly people may be aggravated by folate deficiency. *J Nutr* 1996, **126** : 1992-1999
- PAHOR M, GURALNIK JM, CHRISCHILLES EA, WALLACE RB. Use of laxative medication in older persons and associations with low serum albumin. *J Am Geriatr Soc* 1994, **42** : 50-56
- PFITZENMEYER P, GUILLAND JC, D'ATHIS P, PETIT-MARNIER C, GAUDET M. Thiamine status of elderly patients with cardiac failure including the effects of supplementation. *Int J Vitam Nutr Res* 1994, **64** : 113-118
- PICHARD C, FITTING JW. Nutritional support in chronic obstructive bronchopneumopathy. *Rev Mal Respir* 1993, **10** : 155-164
- POEHLMAN ET, SCHEFFERS J, GOTTLIEB SS, FISHER ML, VAITEKEVICIUS P. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1994, **121** : 860-862
- PRADIGNAC A, SCHLIENGER JL, VELTEN M, MEJEAN L. Relationships between macronutrient intake, handicaps, and cognitive impairments in free living elderly people. *Aging* 1995, **7** : 67-74
- PRASAD AS. Zinc deficiency in women, infants and children. *J Am Coll Nutr* 1996, **15** : 113-120
- QUESADA JM, MATEO A, JANS I, RODRIGUEZ M, BOUILLON R. Calcitriol corrects deficient calcitonin secretion in the vitamin D-deficient elderly. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : 53-57
- RAWGEL-FRAUSTO MS, PITLET D, CASTIGAN M, HWANG T, DAVIS CS, WENGEL RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1995, **273** : 117-123
- RIEZLER R, STABLER SP, ALLEN RH, LINDENBAUM J, NAURATH HJ, JOOSTEN E. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet* 1995, **346** : 85-89
- RILEY DJ, THAKKER-VARIA S. Effect of diet on lung structure, connective tissue metabolism and gene expression *J Nutr* 1995, **125** : 1657S-1660S

RITZ E, VALLANCE P, NOWICKI M. The effect of malnutrition on cardiovascular mortality in dialysis patients : is L-arginine the answer ? [published erratum appears in *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9 : 1215]. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9 : 129-130

ROE DA. Drug and food interactions as they affect the nutrition of older individuals. *Aging* 1993, 5 : 51-53

RYAN CF, ROAD JD, BUCKLEY PA, ROSS C, WHITTAKER JS. Energy balance in stable malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993, 103 : 1038-1044

SALTZMAN JR, RUSSEL RM. Gastrointestinal function and ageing. In : Geriatric Nutrition. MORLEY JE, GLUCK Z, RUBENSTEIN MZ, Eds. Raven Press, 1995, 183-189

SCHOLS AM, SOETERS PB, MOSTERT R, PLUYMERS RJ, WOUTERS EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152 : 1268-1274

SCHROLL K, CARBAJAL A, DECARLI B, MARTINS I, GRUNENBERGER et coll. Food patterns of elderly Europeans. SENeca Investigators. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50 : 86S-100S

SHEPHARD RJ. Exercise and nutrition in the elderly. In : Geriatric Nutrition. MORLEY JE, GLUCK Z, RUBENSTEIN MZ, Eds. Raven Press, 1995, 303-310

SONE Y. Age-associated problems in nutrition. *Appl Human Sci* 1995, 14 : 201-210

STABLER SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency. *J Am Geriatr Soc* 1995, 43 : 1290-1297

SULLIVAN DH, MARTIN W, FLAXMAN N, HAGEN JE. Oral health problems and involuntary weight loss in a population of frail elderly. *J Am Geriatr Soc* 1993, 41 : 725-731

TUCKER K. Micronutrient status and aging. *Nutr Rev* 1995, 53 : 9S-15S

TUCKER KL, MAHNKEN B, WILSON PW, JACQUES P, SELHUB J. Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for the elderly population. *JAMA* 1996, 276 : 1879-1885

VAN DER WIELEN RP, VAN HEEREVELD HA, DE GROOT CP, VAN STAVEREN WA. Nutritional status of elderly female nursing home residents ; the effect of supplementation with a physiological dose of water-soluble vitamins. *Eur J Clin Nutr* 1995, 49 : 665-674

VAN DER WIELEN RP, LOWIK MR, HALLER J, VAN DEN BERG H, FERRY M, VAN STAVEREN WA. Vitamin B-6 malnutrition among elderly Europeans : the SENeca study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996, 51 : B417-B424

VAN GOOR L, WOISKI MD, LAGAAY AM, MEINDERS AE, TAK PP. Review : cobalamin deficiency and mental impairment in elderly people. *Age Ageing* 1995, 24 : 536-542

WATSON R, DEARY IJ. A longitudinal study of feeding difficulty and nursing intervention in elderly patients with dementia. *J Adv Nurs* 1997, 26 : 25-32

WOUTERS EF, SCHOLS AM. Prevalence and pathophysiology of nutritional depletion in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1993, 87 : 45S-47S

11

Dénutrition et alcoolisme

La consommation d'alcool, quoique en diminution constante depuis une quarantaine d'années (elle a diminué de 18 à 13 litres d'alcool par habitant et par an de 1960 à 1992), reste élevée en France, supérieure à celle observée dans les autres pays industrialisés développés (Rueff, 1996a). En France, comme en Europe du Sud, l'alcool fait partie de l'alimentation : il est apprécié pour ses propriétés psychotropes, pour améliorer le lien social et pour modifier l'humeur. Parmi les consommations régulières d'alcool (alcoolisation chronique quotidienne), on distingue d'une façon schématique les consommations modérées (< 40 g/jour chez l'homme, < 30 g/jour chez la femme) et les consommations abondantes (> 40 g/jour) s'accompagnant d'un risque relatif de décès significativement élevé (Rueff, 1996b).

La concentration en alcool des boissons s'exprime en degré alcoolique, défini comme le pourcentage d'alcool en volume ; la densité de l'alcool étant de 0,8 on peut calculer la concentration en grammes par litre. Il est souvent plus aisé d'exprimer la quantité d'alcool ingérée en « verre », un verre de vin, un demi de bière, un apéritif, un petit verre de digestif contenant en effet 10 grammes d'alcool, soit 71 kcal. En dehors de l'alcool, les autres produits contenus dans les boissons alcooliques sont très nombreux : sucres, vitamines, éléments minéraux, substances volatiles, phyto-œstrogènes. La teneur en glucides est très variable : nulle dans le vin rouge, non négligeable dans les bières, elle peut atteindre 200 g/l dans certaines liqueurs (tableau 11.I).

Conséquences de la consommation chronique d'alcool

L'alcoolisation chronique entraîne une hypertriglycéridémie mais la cholestérolémie n'est pas modifiée. Le HDL (*High density lipoprotein*) cholestérol est augmenté, cette augmentation porterait plus sur les HDL3 (fraction peu anti-athérogène) que sur les HDL2. Une consommation modérée d'alcool s'accompagne d'une diminution de la sensibilité à l'insuline, d'une augmentation modérée de la synthèse d'insuline et d'une baisse de la néoglycogénèse, sans modification de la glycémie. L'administration d'alcool entraîne en quelques jours une hyperuricémie et a pour effet une diminution de la synthèse et surtout du relargage de l'albumine par l'hépatocyte (Rueff, 1989).

Tableau 11.I : Quantité d'alcool et valeur énergétique « théorique » des boissons alcooliques.

Boissons	Alcool en volume (ml/l)	Alcool en poids (g/l)	Valeur énergétique (kcal/l)
Bière à 6 % vol	60	48	344
Vin rouge à 10 % vol	100	80	568
Champagne à 12 % vol	120	96	681
Vin cuit à 19 % vol	190	152	1 078
Whisky à 40 % vol	400	320	2 272
Pastis à 45 % vol	450	360	2 556

Consommation modérée d'alcool

L'alcool représente approximativement 4 % à 6 % des apports énergétiques des régimes des pays occidentaux. On a pendant longtemps associé l'alcoolisation chronique à la dénutrition ou, paradoxalement, à l'obésité. En fait, une fois le rôle reconnu des maladies somatiques associées (cirrhose, pancréatite chronique, cancer...), l'alcool a peu de responsabilité réelle dans la dénutrition des alcooliques (Salaspuro, 1993). Une étude a cependant montré que les patients alcooliques hospitalisés étaient plus souvent dénutris que les patients non alcooliques, indépendamment des pathologies associées et du statut social. La dénutrition sévère était cependant rare (Koehn et coll., 1993). Une cinquantaine d'études venant pour la plupart d'Amérique du Nord, d'Europe mais aussi d'Australie, de Nouvelle-Zélande et du Japon ont montré schématiquement que chez les hommes, la consommation modérée d'alcool ne s'accompagne pas de prise de poids ; chez les femmes, elle s'accompagne d'un amaigrissement modéré. Les résultats de ces études peuvent cependant être nuancés selon les pays et leurs habitudes alimentaires : ainsi, en Europe du Sud, on ne retrouve pas cet effet amaigrissant chez les femmes (tableau 11.II) (McDonald et coll., 1993).

Tableau 11.II : Relation¹ entre consommation modérée d'alcool et poids² - Conclusions de 36 études épidémiologiques.

Sexe	Prise de poids	Perte de poids	Aucun effet
Hommes	7	7	10
Femmes	2	6	1
Hommes et femmes	3	5	3

¹ : Après ajustement pour les facteurs confondants (en particulier le tabac et l'âge), chaque fois que possible ;

² : masse corporelle (P/T2).

Le pourcentage d'obèses n'est pas plus élevé chez les consommateurs modérés d'alcool que chez les non-consommateurs. Chez les obèses, le pourcentage de consommateurs modérés et de « gros buveurs » ne diffère pas de celui observé dans la population générale.

L'alcool a peu d'effet à court terme sur l'ingestion des nutriments. Sur le long terme, on observe chez les hommes comme chez les femmes une diminution de la consommation des glucides et, chez les hommes, une augmentation de la consommation des lipides.

Consommation excessive d'alcool

Les consommateurs excessifs d'alcool sont souvent plus maigres que les sujets non alcooliques. En Europe, l'alcoolique a des apports en énergie, en lipides et en glucides superposables aux apports des non-buveurs (Morgan, 1993). À apports énergétiques totaux égaux, les gens qui boivent de l'alcool sont moins gros qu'ils ne le devraient. On peut en déduire que l'alcool, *in vivo*, ne produit pas autant de calories qu'*in vitro* (1 g d'alcool pour 7 kcal). Les alcooliques oxydent en quasi-totalité l'alcool et ne le stockent pas sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux. D'autre part, la consommation d'alcool favorise l'oxydation des autres nutriments (Marchesini et coll., 1987) et induit une vasodilatation cutanée généralisée et le développement de néo-vaisseaux superficiels favorisant la déperdition de chaleur.

Risque de cirrhose

Le seuil est la quantité d'alcool moyenne quotidienne à partir de laquelle le risque de cirrhose augmente de façon significative dans une population. Ce seuil pourrait être de 20 à 30 g/j chez la femme et de 40 g/j chez l'homme pendant au moins 10 ans (Durbec et coll., 1979 ; Rueff, 1989). Le risque de cirrhose croît de façon exponentielle en fonction de la consommation d'alcool (figure 11.1), beaucoup plus vite que la consommation d'alcool après 15 à 20 ans d'exposition (Rueff, 1989). Comme le tabac, la toxicité de l'alcool sur le foie est cumulative. Le risque de cirrhose apparaît vers la 10^{ème} année, voire plus tôt dans de rares cas. La fréquence de la cirrhose pour la consommation seuil double en 10 ans, après 10 ans d'exposition au risque. Le risque est donc après 20 ans le double de celui observé après 10 ans d'exposition. Cependant, 10 % environ des très gros buveurs (> 120 g d'alcool/j) ne développeront pas de cirrhose. À quantité d'alcool pur égale, le risque de survenue d'une cirrhose ne dépend pas du type de boisson alcoolisée ingérée.

À quantités d'alcool pur égales, le risque de survenue d'une cirrhose est toujours plus élevé chez la femme que chez l'homme, quels que soient le pays, la situation socio-économique, l'ethnie ou l'âge (Durbec et coll., 1979 ; Morgan, 1993). Le seuil du risque de cirrhose est chez la femme environ la moitié de celui d'un homme.

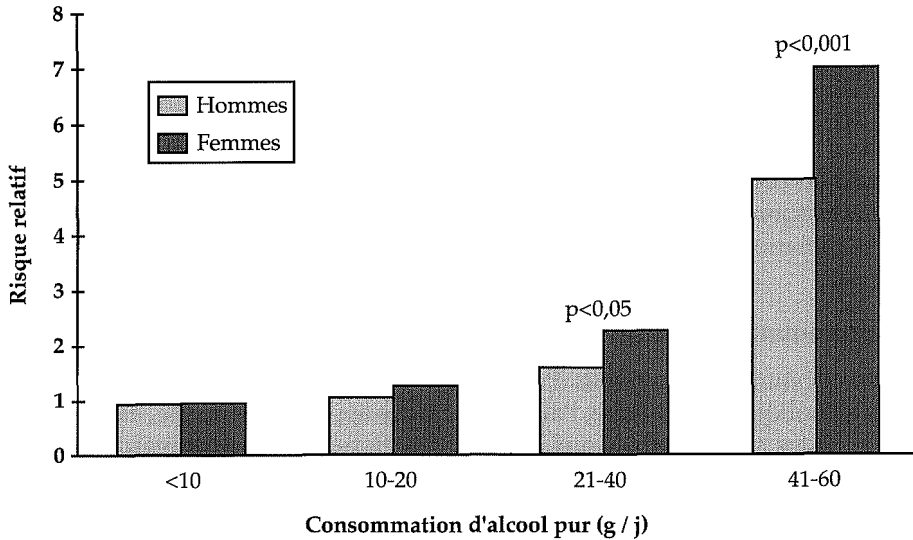


Figure 11.1 : Consommation d'alcool et risque relatif de cirrhose.

Contrairement à une hypothèse ancienne, les apports caloriques ne sont pas inférieurs chez les consommateurs habituels d'alcool que chez les abstinentes. Au stade de cirrhose asymptomatique, avant la première décompensation, le malade atteint de cirrhose alcoolique n'a pas particulièrement une alimentation déséquilibrée (Rueff, 1989 ; Morgan, 1993).

En Europe et en France, les apports protéiques de l'alcoolique et du cirrhotique asymptomatique sont similaires à ceux d'une population de non-buveurs : l'alcool peut donc induire une cirrhose même en l'absence de carence protéique.

Retentissement nutritionnel de la cirrhose

La dénutrition est une complication très fréquente dans la cirrhose et elle est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. En 1964, l'état nutritionnel a été inclus pour la première fois dans un index pronostique s'appliquant aux malades bénéficiant d'un traitement chirurgical de l'hypertension portale (Child et Turcotte, 1964). Plusieurs études ont montré par la suite que l'état nutritionnel avait un rôle pronostique à court terme sur la survie des malades cirrhotiques hospitalisés, après chirurgie et transplantation hépatique et chez les malades présentant une hépatite alcoolique aiguë (O'Keefe et coll., 1980 ; Mendenhall et coll., 1986 ; Porayko et coll., 1991). La dénutrition affecte le *turn-over* protéique, altère les fonctions immunitaires, augmente la sensibilité

aux infections et induit une malabsorption (Stein, 1982 ; Cunningham-Rundles, 1982). Ces conséquences peuvent rendre compte de l'effet péjoratif de la dénutrition sur la survie des malades cirrhotiques.

Évaluation de l'état nutritionnel

Plusieurs méthodes permettent d'apprécier l'état nutritionnel. Les méthodes les plus directes et les plus précises telles que les techniques de dilution isotopique, l'activation neutronique ne sont pas applicables en clinique en raison de leur prix et de l'irradiation qu'elles peuvent provoquer. Deux méthodes récentes non invasives et peu onéreuses, l'absorptiométrie biphotonique et l'impédancemétrie ont probablement un grand intérêt (Riggio et coll., 1992 ; Campillo et coll., 1997). Elles restent néanmoins à être validées chez le malade cirrhotique.

En pratique, l'anthropométrie est une méthode simple et classique qui reste une référence en pratique clinique courante (Caregaro et coll., 1996). Elle permet une appréciation de la masse musculaire et de la masse grasse (Durnin et Womersley, 1974). L'intérêt des paramètres anthropométriques est qu'ils peuvent être utilisés chez un grand nombre de malades et qu'ils restent valides même en cas de rétention hydrosodée majeure et d'ascite (*Italian multicentre cooperative project on nutrition in liver cirrhosis*, 1994 ; Merli et coll., 1987). L'état nutritionnel peut également être estimé cliniquement de façon globale et sans recours à des indices quantitatifs : il est alors interprété comme bon, moyen ou mauvais. En fait, il est montré que cette évaluation sous-estime la dénutrition et méconnaît une dénutrition vraie dans 20 % des cas (*Italian multicentre cooperative project on nutrition in liver cirrhosis*, 1994). Le recours à des moyens anthropométriques simples tels que les aires brachiales musculaires et adipeuses apparaît souhaitable lorsque l'évaluation de l'état nutritionnel est indiqué.

Prévalence de la dénutrition

Une étude multicentrique italienne récente portant sur 1 400 malades a permis de préciser et de réévaluer la prévalence de la dénutrition dans la cirrhose (*Italian multicentre cooperative project on nutrition in liver cirrhosis*, 1994). Une dénutrition est observée chez 30 % des malades. La prévalence augmente avec le degré de sévérité de la maladie, puisqu'elle est de 50 % dans le groupe de malades appartenant à la classe C de Child. En revanche, un surpoids est observé chez 20 % des malades. Les hommes se caractérisent par une atteinte plus sévère de la masse musculaire alors que c'est la masse adipeuse qui est préférentiellement affectée chez les femmes. L'état nutritionnel est plus sévèrement affecté chez les malades présentant une cirrhose alcoolique, par rapport aux autres étiologies de la cirrhose, en particulier virale. L'atteinte plus sévère de l'état nutritionnel est alors associée à une maladie hépatique plus évoluée. L'effet pronostique à long terme de la dénutrition sur la survie a

également été récemment réévalué (Merli et coll., 1996) : chez les malades appartenant à la classe C de Child, la dénutrition n'est pas un facteur indépendant de survie. En revanche, chez les malades ayant une maladie moins évoluée, c'est-à-dire chez les malades appartenant aux classes A et B de Child, la diminution de la masse musculaire est un facteur associé à une réduction de l'espérance de vie. Ceci souligne l'intérêt d'une prise en charge nutritionnelle chez ces malades pour lesquels une altération de la composition corporelle a été démontrée (Priyamoko et coll., 1993).

Mécanismes de la dénutrition au cours de la cirrhose

Les mécanismes de la dénutrition sont multiples. Les facteurs principaux sont l'anorexie et la réduction des apports alimentaires, la maldigestion et la malabsorption, l'hypermétabolisme et les nombreuses anomalies métaboliques conduisant à un défaut d'utilisation des nutriments.

Réduction des apports alimentaires

C'est un facteur principal de dénutrition. Elle est d'autant plus sévère que la maladie est évoluée, il a été démontré que les ingesta alimentaires ne dépassent pas 60 % des apports recommandés chez des malades cirrhotiques hospitalisés (Nielsen et coll., 1993). Une atteinte spécifique du goût a été démontrée chez les malades cirrhotiques (Madden et coll., 1997). L'anorexie est particulièrement marquée lorsqu'existe une hépatite alcoolique aiguë. À côté du rôle propre exercé par la maladie, des facteurs iatrogènes liés aux thérapeutiques peuvent également participer à la réduction des apports alimentaires.

Maldigestion, malabsorption

Les maladies cholestatiques chroniques du foie, telles que la cirrhose biliaire primitive ou secondaire, entraînent un défaut de digestion des graisses en rapport avec un défaut d'excrétion des sels biliaires (Munoz et coll., 1989). Les maladies alcooliques du foie peuvent s'accompagner d'une insuffisance pancréatique exocrine responsable d'une maldigestion des graisses. Enfin, une entéropathie exsudative responsable d'une fuite protéique intestinale peut également être observée (Beaugrand et coll., 1982).

Hypermétabolisme

C'est un facteur souvent évoqué à l'origine de la dénutrition dans la cirrhose. De nombreuses études ont porté sur le métabolisme énergétique dans cette pathologie (Owen et coll., 1983 ; Campillo et coll., 1989 ; Schneeweiss et coll., 1990 ; Merli et coll., 1990 ; Muller et coll., 1992a). Chez des malades en

situation clinique stable, les dépenses énergétiques de repos (DER) ne sont pas différentes en moyenne de celles mesurées chez des sujets sains. Il existe cependant une grande dispersion des résultats et un hypermétabolisme vrai est observé dans environ 20 % des cas. Un hypométabolisme, à l'inverse, est observé dans 30 % des cas. L'hépatite alcoolique aiguë, l'ascite et l'hépatocarcinome entraînent une augmentation des DER (Campillo et coll., 1989 ; Dolz et coll., 1991 ; Merli et coll., 1992). L'hypermétabolisme paraît cependant plus dépendant de facteurs extrahépatiques que de facteurs proprement hépatiques : ainsi, des complications fréquemment observées telles que les hémorragies digestives ou les accidents infectieux sont susceptibles d'augmenter les dépenses énergétiques. En cas d'insuffisance hépato-cellulaire aiguë, l'hypermétabolisme est constant et les dépenses énergétiques dépassent de 20 % les valeurs attendues (Schneeweiss et coll., 1993).

Anomalies métaboliques

Les anomalies des métabolismes glucidique, lipidique et protidique sont multiples dans la cirrhose et sont susceptibles de conduire à un défaut d'utilisation des nutriments. La résistance à l'insuline est observée chez 70 % des malades et un diabète vrai dans 30 % des cas (Petrides et coll., 1994). Des études utilisant la technique du *clamp* euglycémique hyperinsulinémique ont montré que les mécanismes de l'insulino-résistance siègent à l'échelon récepteur et postrécepteur (Cavallo-Perin et coll., 1985). Un défaut d'inactivation hépatique de l'insuline et les *shunts* hépatiques en rapport avec les voies de dérivations portales responsables d'un hyperinsulinisme sont parmi les facteurs impliqués dans cette anomalie métabolique. Des études récentes ont montré que le métabolisme oxydatif du glucose n'est pas affecté alors que le métabolisme non oxydatif, c'est-à-dire essentiellement la glycogénosynthèse, est altéré (Muller et coll., 1992a). La teneur hépatique en glycogène est diminuée chez le cirrhotique, de sorte que la néoglycogénèse participe pour deux tiers à la production hépatique de glucose à jeun et la glycogénolyse pour un tiers, c'est-à-dire dans des proportions inverses de celles observées chez le sujet normal (Owen et coll., 1981).

La participation des nutriments au métabolisme oxydatif est perturbée dans la cirrhose. Après un jeûne de faible durée (10 à 12 heures), les cirrhotiques se caractérisent par une mobilisation et une utilisation excessive des lipides dont l'oxydation assure 70 % des dépenses énergétiques de repos (Owen et coll., 1983 ; Campillo et coll., 1989 ; Schneeweiss et coll., 1990 ; Merli et coll., 1990 ; Muller et coll., 1992a). Ces caractéristiques métaboliques sont d'autant plus marquées que la maladie est évoluée et que l'insuffisance hépatique est sévère (Guglielmi et coll., 1992). Les mécanismes à l'origine de cette anomalie métabolique sont multiples, la résistance à l'insuline et la diminution de la teneur hépatique en glycogène jouent un rôle probablement majeur. Le rôle des hormones de la contre-régulation (catécholamines, glucagon, cortisol), dont le taux plasmatique est élevé, est discuté. Le profil métabolique observé

chez le malade cirrhotique après une nuit de jeûne est comparable à celui observé chez le sujet normal après un jeûne prolongé de trois jours. Il en résulte une mobilisation accélérée et excessive des réserves adipeuses. Après ingestion d'un repas, les variations du métabolisme oxydatif sont intimement dépendantes de la valeur calorique du repas ingéré (Riggio et coll., 1992 ; Campillo et coll., 1992). Un repas de teneur calorique élevée (15 kcal/kg) est suivi d'une augmentation majeure de l'insulinémie et de l'oxydation des glucides. Au contraire, l'oxydation des lipides s'effondre et il apparaît une lipogenèse *de novo* qui n'est jamais observée chez un sujet sain dans les mêmes conditions ; le taux d'acides gras libres diminue parallèlement à l'oxydation des lipides. La lipogenèse *de novo* est provoquée par l'hyperinsulinémie majeure induite par le repas. Cette dernière est responsable d'hypoglycémie secondaire réactionnelle à l'origine d'une stimulation des hormones de la contre-régulation (Campillo et coll., 1992). Il existe donc chez le cirrhotique une accélération des processus métaboliques induits par le repas : la phase d'anabolisme peut être amplifiée pour les lipides mais elle est de plus brève durée que chez le sujet normal et une phase catabolique prolongée lui fait suite. À distance du repas, il en résulte un état catabolique majoré par rapport au sujet normal.

L'étude du métabolisme protéique est difficile dans la cirrhose. La détermination du bilan azoté est décevante. En effet, le bilan azoté est habituellement très positif, en dehors des situations aiguës d'agression en raison d'une excrétion azotée urinaire effondrée. Il n'est pas sûr que le débit azoté urinaire reflète réellement le catabolisme protéique. Plusieurs études ont exploré le métabolisme protéique au moyen d'isotopes d'acides aminés (Mullen et coll., 1986 ; Shanbhogue et coll., 1987). Le catabolisme et l'oxydation de la leucine ont été trouvés normaux par rapport à des sujets sains, en revanche ces paramètres apparaissent élevés lorsqu'ils sont rapportés à la masse cellulaire corporelle qui est diminuée dans la cirrhose (McCullough et coll., 1992a). D'autre part, l'oxydation de l'acide céto-isocaproïque, métabolite musculaire de la leucine, est augmentée, suggérant des variations du métabolisme protéique en fonction du tissu considéré (McCullough et coll., 1992b). Enfin, l'étude conjointe des cinétiques de la phénylalanine et de la leucine a montré que le catabolisme de la phénylalanine est augmenté alors que celui de la leucine est normal, ce résultat étant en faveur d'une anomalie dans la régulation des *pools* d'acides aminés et/ou d'une dysrégulation de leur mécanisme de transport (Tessari et coll., 1993). Par ailleurs, l'inhibition du catabolisme protéique par l'insuline est conservée, la résistance à l'insuline ne s'exerçant pas sur le métabolisme protéique (Tessari et coll., 1993). En pratique, le résultat le plus visible est le défaut d'anabolisme protéique : les malades en situation clinique stable ayant des ingesta calorique et protéique importants, respectivement de 40 kcal/kg et 1,5 g/kg, ont une augmentation significative de la masse grasse alors que la masse maigre reste inchangée après un mois de réalimentation (Campillo et coll., 1995).

Prise en charge nutritionnelle du sujet cirrhotique

Compte tenu de la forte prévalence de la dénutrition, une évaluation de l'état nutritionnel devrait être réalisée et l'indication d'une prise en charge nutritionnelle discutée chez tout malade cirrhotique. Comme on l'a vu, si la dénutrition est évidente chez les malades présentant une maladie évoluée, elle est également présente aux stades moins sévères de la maladie, et c'est à ces stades qu'elle a une valeur pronostique péjorative de façon indépendante. Ce paragraphe envisage les indications d'une supplémentation nutritionnelle et les limites à l'utilisation des voies orale, entérale et parentérale, les indications spécifiques des produits de supplémentation et des interventions pharmacologiques, la place des micronutriments et les problèmes spécifiques posés par la transplantation hépatique.

Voie d'administration

Il est souvent possible de réaliser une renutrition efficace par voie orale : les diététiciennes ont là un rôle important à jouer en stimulant les malades et en proposant divers suppléments nutritifs. Les apports caloriques doivent être élevés, de l'ordre de 40 kcal/kg et la proportion de glucides, lipides et protides doit rester celle d'une ration normale, apportant 50 % à 55 % de glucides, 30 % à 35 % de lipides et 15 % de protides. Ces proportions restent valables quel que soit le mode d'alimentation, oral, entéral ou parentéral. Un apport protidique de 1 à 1,5 g/kg de poids est parfaitement toléré dans la majorité des cas. L'effet bénéfique d'une collation nocturne est démontré, la fragmentation des repas permettant en effet d'éviter l'installation de phases cataboliques prolongées (Swart et coll., 1989).

Lorsque l'alimentation *per os* ne permet pas d'assurer des apports nutritionnels suffisants, une alimentation entérale doit être réalisée. L'alimentation continue permet de supprimer les phases cataboliques prolongées. Plusieurs études chez les malades cirrhotiques et chez les malades présentant une hépatite alcoolique aiguë ont montré que l'alimentation entérale est bien supportée. Elle positive le bilan azoté et permet une amélioration des paramètres anthropométriques et biologiques indicateurs de l'état nutritionnel (Mendenhall et coll., 1985 ; Kearns et coll., 1992 ; Cabre et coll., 1990). Une étude a montré un effet favorable de l'alimentation entérale sur la prévention de l'encéphalopathie hépatique (Kearns et coll., 1992). Il n'a cependant pas été montré d'amélioration à court terme de la survie grâce à l'alimentation entérale.

La place de l'alimentation parentérale est limitée chez les malades cirrhotiques. L'utilisation d'une voie veineuse centrale expose à un risque infectieux majoré chez ces malades dont les défenses immunitaires sont altérées, surtout chez les patients présentant un stade évolué de la maladie. Un autre facteur pouvant limiter l'utilisation de la voie parentérale est lié à l'apport hydrique en raison d'une rétention hydrosodée fréquente. Au plan métabolique, l'alimentation parentérale est bien tolérée. Une émulsion lipidique apportée par

voie veineuse est métabolisée de façon analogue chez des cirrhotiques et des sujets sains. Lorsque les lipides sont apportés avec des glucides de façon conjointe, ces derniers sont orientés préférentiellement vers le métabolisme oxydatif (Muller et coll., 1992b). Plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'alimentation parentérale sur des malades présentant une hépatite alcoolique sévère (Nompleggi et Boncovsky, 1994) : elles ont montré que l'alimentation parentérale était bien tolérée au plan hydro-électrolytique, qu'elle permettait de positiver le bilan azoté et d'améliorer des paramètres biologiques indicateurs de l'état nutritionnel et que la fonction hépatique appréciée par le test au galactose était améliorée. En revanche, une amélioration significative de la survie n'a pas été démontrée. Compte tenu de l'absence d'avantage décisif de l'alimentation parentérale par rapport à l'alimentation entérale, ce mode d'alimentation ne doit être utilisé qu'en dernier recours lorsque la voie digestive n'est pas utilisable.

Nutrition spécifique

Un enrichissement spécifique en nutriments de diverses natures a été proposé.

Pour les protides, de nombreuses études ont évalué l'intérêt de l'utilisation d'acides aminés ramifiés (valine, leucine, isoleucine). Ces acides aminés peuvent être apportés par voie entérale ou parentérale. Les taux plasmatiques de ces acides aminés sont diminués chez les malades cirrhotiques et cette diminution pourrait participer à la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique. Ces acides aminés ont en outre d'autres propriétés métaboliques et inhibent notamment le catabolisme musculaire. Toutes les études ont cependant montré que l'apport de ces acides aminés n'avait qu'un intérêt modeste (Nompleggi et Boncovsky, 1994). Compte tenu de ces résultats et du prix élevé de ces acides aminés, le consensus actuel est de ne les utiliser que dans le cas d'une encéphalopathie hépatique sévère et persistante après échec des mesures thérapeutiques conventionnelles. La caséine est une protéine lactée peu onéreuse qui peut être utilisée par voie entérale, son intérêt étant sa richesse en acides aminés ramifiés (Munoz, 1991). Il est possible que certains acides aminés tels que la choline, la cystine, la taurine et la tyrosine deviennent indispensables du fait de l'insuffisance hépato-cellulaire et de l'altération des voies métaboliques permettant leur synthèse. L'intérêt d'un enrichissement des apports nutritifs en ces acides aminés est à démontrer. De même, il est possible que des acides aminés tels que la glutamine, l'arginine et des molécules voisines comme l'alphacétoglutarate d'ornithine aient un intérêt chez le malade cirrhotique en renforçant la fonction immunitaire intestinale et en diminuant donc le risque infectieux (Teran et coll., 1995).

Pour les lipides, un enrichissement en triglycérides à chaîne moyenne (TCM) n'a pas d'intérêt en dehors de cholestase sévère. Il existe pas ailleurs des effets délétères possibles liés à l'utilisation des TCM dont l'oxydation emprunte une voie microsomiale extramitochondriale et aboutit à la formation d'acides

dicarboxyliques : cette voie métabolique peut conduire à des effets néfastes sur le métabolisme des hépatocytes (Ockner et coll., 1993).

Pour les glucides, l'administration de fructose plutôt que de glucose induit une dépense énergétique moindre et favorise plus la synthèse de glycogène musculaire que celle de glycogène et de triglycérides hépatiques (Kruszynska et coll., 1993). L'administration de fructose par voie intraveineuse en grande quantité est cependant susceptible d'induire une acidose lactique en cas d'insuffisance hépatique sévère, limitant l'utilisation de ce nutriment en alimentation parentérale (Kruszynska et coll., 1993).

De multiples carences en micronutriments sont décrites chez le sujet cirrhotique (McClain et coll., 1991). Des carences en vitamines hydrosolubles sont très fréquentes, voire constantes dans les maladies alcooliques du foie. Les carences en vitamines liposolubles sont décrites en cas de cholestase prolongée et la carence en vitamine D est constante en cas de maladie chronique du foie sévère du fait d'un défaut d'hydroxylation en position 1 de la vitamine D active. Parmi les éléments minéraux, les carences en zinc, phosphore, magnésium, potassium, fer sont les plus souvent rapportées, principalement en cas de maladie alcoolique pour les deux premiers minéraux. Les carences en micronutriments sont responsables de manifestations non spécifiques telles que l'anorexie ou la fatigue musculaire. La supplémentation en micronutriments est systématique en cas d'alimentation parentérale et est souhaitable en cas d'alimentation entérale.

Molécules pharmacologiques

Peu de produits ont un intérêt nutritionnel chez le malade cirrhotique. L'oxandrolone est un stéroïde anabolisant dont l'utilisation dans les hépatites alcooliques aiguës sévères provoque une augmentation de la synthèse de l'albumine et de la transferrine (Nompleggi et Boncovsky, 1994) et, associée à une thérapie nutritionnelle active, une amélioration significative du statut hépatique et de la survie des patients (Mendenhall et coll., 1995). L'hormone de croissance pourrait avoir un grand intérêt, puisque son administration à court terme augmenterait l'*insulin-like growth factor* (IGF)1 et l'*IGF-binding protein 3* et pourrait ainsi à long terme restaurer la masse musculaire (Donaghy et coll., 1997 ; Assy et coll., 1997).

Une attention particulière doit être apportée aux aspects nutritionnels de la transplantation hépatique. La plupart des malades relevant d'une transplantation hépatique ont en effet une dénutrition sévère susceptible d'augmenter la morbidité et la mortalité post-transplantation. L'hypermétabolisme avant transplantation est lié à une moindre amélioration de l'état nutritionnel et de la fonction hépatique après transplantation (Muller et coll., 1994). Deux études randomisées récentes ont montré l'intérêt d'initier une alimentation entérale très précocement, dans les 12 à 18 heures suivant la transplantation (Wicks et coll., 1994 ; Hasse et coll., 1995). Ces études ont montré que

l'alimentation entérale est bien tolérée, permet des apports caloriques et protidiques supérieurs aux apports veineux et que l'incidence des complications, en particulier infectieuses, tend à être plus faible. Ces résultats encouragent donc l'utilisation d'une alimentation entérale précoce après transplantation hépatique.

Autres complications somatiques de l'alcoolisme

Dans la pancréatite chronique calcifiante, les douleurs caractéristiques de la phase algique initiale de la maladie sont habituellement responsables d'une anorexie. Secondairement, l'insuffisance pancréatique exocrine et le diabète sont les principaux facteurs responsables de dénutrition et doivent être traités par les enzymes pancréatiques et l'insulinothérapie (Bernades, 1987). Les études cliniques ont évalué les modalités de la prise en charge nutritionnelle au cours des poussées aiguës de pancréatite. Pour les pancréatites aiguës peu sévères, l'intérêt d'une nutrition entérale ou parentérale n'est pas démontré (Sax et coll., 1987 ; McClave et coll., 1997). Les malades présentant une forme sévère de pancréatite aiguë nécessitent une prise en charge nutritionnelle, la négativité du bilan azoté étant en effet un facteur pronostique de mortalité accrue en cette circonstance (Sitzmann et coll., 1989). L'efficacité réelle de la nutrition parentérale totale ainsi que l'innocuité de la nutrition entérale ne sont pas clairement démontrées. Une étude a montré que l'alimentation entérale par voie jéjunale à l'aide d'une diète élémentaire était bien tolérée, sans aggravation de la pancréatite (Kudsk et coll., 1990).

Les complications neurologiques, neuropathie périphérique, encéphalopathie carencielle de Gayet-Wernicke et dégénérescence cérébelleuse sont provoquées par une carence en thiamine (vitamine B₁). Il est important de souligner que ces complications peuvent être prévenues par un apport adéquat en cette vitamine (Krill, 1996). Parmi les autres vitamines, il faut insister sur la fréquence de la carence en vitamine PP (*Pellagra preventing* ou acide nicotinique) et surtout en acide folique, en particulier lorsqu'existe une cirrhose (Zittoun, 1987). Pour les oligo-éléments, la carence en zinc est probablement la plus fréquente (Passmore et Eastwood, 1986).

En conclusion, la consommation modérée d'alcool ne pose pas de problème nutritionnel notable, il existerait même probablement un effet positif par diminution de la mortalité par maladie coronarienne (Schlienger et Pradignac, 1994, 1995). Les problèmes nutritionnels observés lors d'une consommation excessive sont avant tout le fait des complications somatiques associées et des mauvaises conditions socio-économiques. La partie essentielle du traitement doit donc être le sevrage absolu et définitif de l'alcool. Les complications nutritionnelles de la cirrhose ont récemment suscité un renouveau d'intérêt. En effet, l'apparition de thérapeutiques efficaces et susceptibles de

modifier le pronostic vital des maladies chroniques du foie, au premier rang desquelles figure la transplantation hépatique, invite à un plus grand activisme afin de corriger ou de prévenir la dénutrition qui apparaît le plus souvent comme un facteur de morbidité et de mortalité supplémentaire. Une meilleure connaissance des mécanismes de la dénutrition et des résultats des protocoles de supplémentation nutritionnelle permet de définir les modalités d'une prise en charge satisfaisante en ce domaine. En pratique, quatre points paraissent prioritaires :

- il convient d'évaluer l'état nutritionnel avec des moyens anthropométriques simples chaque fois qu'un pronostic est établi ;
- il est utile d'évaluer les ingesta alimentaires réels d'un patient afin de proposer rapidement un soutien diététique si ces derniers sont insuffisants ;
- la mesure des dépenses énergétiques est utile lorsqu'un hypermétabolisme est suspecté, avant réalisation d'un geste interventionnel majeur ;
- la nutrition entérale doit être plus largement utilisée en cas de dénutrition sévère lorsque les ingesta spontanés sont insuffisants et au décours immédiat d'une transplantation hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

ASSY N, HOCHBERG Z, AMIT T, SHEN-ORR Z, ENAT R, BARUCH Y. Growth hormone-stimulated insulin-like growth factor (IGF)I and IGF-binding protein-3 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1997, 27 : 796-802

BEAUGRAND M, TRINCHET IC, VAYSSE J, HECHT Y, GARNIER M, FERRIER JP. Mesure de la clairance intestinale de l'alpha-1-antitrypsine chez 45 cirrhotiques alcooliques : fréquence et causes de l'entéropathie exsudative. *Gastroenterol Clin Biol* 1982, 6 : 62-67

BERNADES P. Signes cliniques et histoire naturelle de la pancréatite chronique. In : Maladies du Pancréas exocrine. Doin Ed Paris 1987, 141-156

CABRE E, GONZALEZ-HUIX F, ABAD-LACRUZ A, ESTEVE M, GASSUL MA. Effect of short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. *Gastroenterology* 1990, 98 : 715-720

CAMPILLO B, BORIES PN, PORNIN B, DEVANLAY M, LINSKER S et coll. Dépenses énergétiques et utilisation des nutriments chez le cirrhotique à jeun et au repos : influence de l'hépatite alcoolique et du score de gravité de la maladie. *Gastroenterol Clin Biol* 1989, 13 : 544-549

CAMPILLO B, BORIES PN, DEVANLAY M, SOMMER F, WIRQUIN E, FOUET P. The thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis : consequences on the storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response. *Metabolism* 1992, 41 : 476-482

CAMPILLO B, BORIES PN, LELUAN M, PORNIN B, DEVANLAY M, FOUET P. Short-term changes in energy metabolism after 1 month of a regular oral diet in severely malnourished cirrhotic patients. *Metabolism* 1995, 44 : 765-770

CAMPILLO B, BORIES PN, PORNIN B. Appréciation de l'état nutritionnel dans la cirrhose : comparaison de l'anthropométrie, de l'impédancemétrie monofréquence et bifréquence. *Nutr Clin Metab* 1997, **11** : 81-89

CAREGARO L, ALBERINO F, AMODIO P, MERKEL C, BOLOGNESI M et coll. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996, **63** : 602-609

CAVALLO-PERIN P, CASSADER M, BOZZO C, BRUNO A, NUCCIO P et coll. Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1985, **75** : 1659-1665

CHILD CG, TURCOTTE JG. Surgery and portal hypertension. In : The liver and portal hypertension. CHILD CG ed. 3rd Ed Saunders, Philadelphia, 1964, 50-51

CUNNINGHAM-RUNDLES S. Effect of nutritional status on immunological function. *Am J Clin Nutr* 1982, **35** : 1202-1210

DOLZ C, RAURICH JM, IBANEZ J, OBRADOR A, MARSE P, GAYA J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991, **100** : 738-744

DONAGHY A, ROSS R, WICKS C, HUGUES SC, HOLLY J, ET COLL. Growth hormone therapy in patients with cirrhosis : a pilot study of efficacy and safety. *Gastroenterology* 1997, **113** : 1616-1622

DURBEC JP, BIDART JM, SARLES H. Étude des variations du risque de cirrhose en fonction de la consommation d'alcool. *Gastroenterol Clin Biol* 1979, **3** : 725-734

DURNIN JWGA, WOMERSLEY J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness : measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974, **32** : 77-97

GUGLIELMI FW, MASTRONUZZI T, DE MARCO M, LADDAGA L, PANELLA C, FRANCAVILLA A. Oxidative metabolism in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma : effects of malnutrition. *Hepatology* 1992, **16** : 1144

HASSE JM, BLUE LS, LIEPA GU, GOLDSTEIN RM, JENNINGS LW, ET COLL. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 1995, **19** : 437-443

ITALIAN MULTICENTRE COOPERATIVE PROJECT ON NUTRITION IN LIVER CIRRHOSIS. Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994, **21** : 317-325

KEARNS PJ, YOUNG H, GARCIA G, BLASCHKE T, O'HANLON G, RINKI M, SUCHER K, GREGORY P. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992, **102** : 200-205

KOEHN V, BURNAND B, NIQUILLE M, PACCAUD F, MAGNENAT P, YERSIN B. Prevalence of malnutrition in alcoholic and nonalcoholic medical inpatients : a comparative anthropometric study. *J Parenter Enteral Nutr* 1993, **17** : 35-40

KRILL JJ. Neuropathology of thiamine deficiency disorders. *Metab Brain Dis* 1996, **11** : 9-17

KRUSZYNSKA YT, MEYER-ALBERT A, WOLLEN N, MCINTYRE N. Energy expenditure and substrate metabolism alter oral fructose in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993, **19** : 241-251

KUDSK KA, CAMPBELL SM, O'BRIEN T, FULLER R. Postoperative jejunal feedings following complicated pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 1990, **5** : 14-17

- MADDEN AM, BRADBURY W, MORGAN MY. Taste perception in cirrhosis : its relationship to circulating micronutriments and food preference. *Hepatology* 1997, **26** : 40-48
- MARCHESINI G, BIANCHI GP, ZOLI M, DONDI C, PISI E. Peripheral aspect of glucose and amino-acids metabolism in liver cirrhosis. In : Nutrition in gastro-intestinal disease. BARBARA L, BIANCHI-PORRO G, CHELI R, LIPKIN M, Eds. Raven Press 1987, 233-241
- MCCLAIN CJ, MARSANO L, BURK RF, BACON B. Trace metals in liver disease. *Sem Liv Dis* 1991, **11** : 321-323
- MCCLAVE SA, GREENE LM, SNIDER HC, MAKK IJK, CHEADLE WG et coll. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1997, **21** : 14-20
- MCCULLOUGH AJ, MULLEN KD, KALHAN SC. Body cell mass and leucine metabolism in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992a, **102** : 1325-1333
- MCCULLOUGH AJ, MULLEN KD, TAVILL AS, KALHAN SC. In vivo differences between the turnover rates of leucine and leucine's ketoacid in stable cirrhosis. *Gastroenterology* 1992b, **103** : 571-578
- MCDONALD I, DEBRY G, WESTERTERP K. Alcohol and over-weight. In : Health issues related to alcohol consumption. VERSCHUREN PM, Eds. IL SI EUROPE. Brussels. 1993, 263-279
- MENDENHALL CL, TOSH T, WEESNER RE, GARCIA-PONT P, GOLDBERG SJ et coll. V-A cooperative study on alcoholic hepatitis II : prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986, **43** : 213-218
- MENDENHALL C, BONGIOVANNI G, GOLDBERG S, MILLER B, MOORE J, ET COLL and the cooperative study group on alcoholic hepatitis. V-A cooperative study on alcoholic hepatitis III : Changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutrition therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 1985, **9** : 590-596
- MENDENHALL CL, MORITZ TE, ROSELLE GA, MORGAN TR, NEMCHAUSKY BA et coll. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis : diagnosis and response to treatment. *J Parenter Enteral Nutr* 1995, **19** : 258-265
- MERLI M, ROMITI A, RIGGIO O, CAPOCACCIA L. Optimal nutritional indexes in chronic liver disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1987, **11** : 130-134
- MERLI M, RIGGIO O, ROMITI A, ARIOSTO F, MANGO L et coll. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990, **12** : 106-112
- MERLI M, RIGGIO O, SERVI R, ZULLO A, DE SANTIS A et coll. Increased energy expenditure in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Nutrition* 1992, **8** : 321-325
- MERLI M, RIGGIO O, DALLY L, PINC. Does malnutrition affect survival in cirrhosis ? *Hepatology* 1996, **23** : 1041-1046
- MORGAN MY. Aspects nutritionnels des affections hépatiques et biliaires. In : Hépatologie clinique. BENHAMOU JP, BIRCHER J, MCINTYRE N, RIZETTO M, RODES J, Eds. Flammarion Médecine Science Paris 1993, 1340-1385
- MULLEN KD, DENNE SC, MCCULLOUGH AT, SAVIN SM, BRUNO D et coll. Leucine metabolism in stable cirrhosis. *Hepatology* 1986, **6** : 662-630

- MULLER MJ, LAUTZ HU, PLOGMANN B, BURGER M, KORBER J, SCHMIDT FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis ; the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992a, **15** : 782-794
- MULLER MJ, RIEGER A, WILLMANN O, LAUTZ HU, BALKS HJ et coll. Metabolic responses to lipid infusions in patients with liver cirrhosis. *Clin Nutr* 1992b, **11** : 193-206
- MULLER MJ, WILLMANN O, RIEGER A, FENK A, SELBERG O et coll. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992c, **102** : 2033-2041
- MULLER MJ, LOYAL S, SCHWARZE M, LOBERS J, SELBERG O et coll. Resting energy expenditure and nutritional state in patients with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Clin Nutr* 1994, **13** : 145-152
- MUNOZ S, HEUBI J, BALISTRERI W, MADDREY W. Vitamin E deficiency in primary biliary cirrhosis : gastrointestinal malabsorption, frequency and relation to deficiency in other lipid soluble vitamin. *Hepatology* 1989, **9** : 525-531
- MUNOZ S. Nutritional therapies in liver disease. *Sem Liver Dis* 1991, **11** : 278-291
- NIELSEN K, KONDRUP J, MARTINSEN L, STILLING B, WIKMAN B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr* 1993, **69** : 665-679
- NOMPLEGGI DJ, BONECOVSKY HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease : an analytical review. *Hepatology* 1994, **19** : 518-533
- O'KEEFE SJD, EL-ZAYADI AR, CARRAHER T, DAVIS M, WILLIAMS R. Malnutrition and immuno-competence in patients with liver disease. *Lancet* 1980, **2** : 63-68
- OCKNER RK, KAIKAUS RM, BASS NM. Fatty-acid metabolism and the pathogenesis of hepatocellular carcinoma : review and hypothesis. *Hepatology* 1993, **18** : 669-676
- OWEN OE, TRAPP VE, REICHARD GA, MOZZOLI MA, MOCTEZUMA J et coll. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983, **72** : 1821-1832
- OWEN OE, REICHLER FA, MOZZOLI MA, KREULEN T, PATEL MS et coll. Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1981, **68** : 240-252
- PASSMORE R, EASTWOOD MA. Human nutrition and dietetics. DAVIDSON AND PASSMORE, Eds Churchill Livingstone New York 1986, 115-131
- PETRIDES AS, VOGT C, SCHULZE-BERGE D, MATTHEWS D, STROHMEYER G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994, **19** : 616-627
- PORAYKO MK, DI CECCO S, O'KEEFE SJD. Impact of malnutrition and its therapy on liver transplantation. *Sem Liver Dis* 1991, **11** : 305-314
- PRIJAMOKO D, STRAUSS BJG, LAMBERT JR, SIEVERT W, STROUD DB et coll. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis : role of body composition analysis. *Gastroenterology* 1993, **105** : 1839-1945
- RIGGIO O, MERLI M, ROMITI A, PINTO G, FANELLA R, ATTILI AF, CAPOCACCIA L. Early postprandial energy expenditure and macronutrient use after a meal in cirrhotic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1992, **16** : 445-450

RIGGIO O, ANDREOLI A, FIORE P, MEDDI P, LIONETTI R et coll. Whole body and regional body composition analysis by dual-energy X-ray absorptiometry in cirrhotic patients. *Eur J Clin Nutr* 1997, **51** : 810-814

RUEFF B. Alcoolologie clinique. Flammarion Médecine Sciences Paris, 1989, 1-147

RUEFF B. Alcool : médecine humaniste, médecine scientifique. *Med Therapeut* 1996a, **2** : 3-6

RUEFF B. Mode de consommation et conduites alcooliques, morbidité somatique. *Med Therapeut* 1996b, **2** : 7-11

SALASPURO M. Nutrient intake and nutritional status in alcoholics. *Alcohol Alcoholism* 1993, **28** : 85-88

SAX HC, WARNER BW, TALAMINI MA, HAMILTON FN, BELLRH JR et coll. Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis : lack of beneficial effects. *Am J Surg* 1987, **153** : 117-124

SCHLIENGER J, PRADIGNAC A. Les paradoxes nutritionnels de la consommation régulière d'alcool. *Sem Hôp Paris* 1994, **70** : 292-297

SCHLIENGER J, PRADIGNAC A. Relation entre la consommation alcoolique et les maladies coronariennes. *Alcoolologie* 1995, **17** : 28-34

SCHNEEWEISS B, GRANINGER W, FERENCI P, EICHINGER S, GRIMM G, ET COLL. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology* 1990, **11** : 387-393

SCHNEEWEISS B, PAMMER J, RATHEISER K, SCHNEIDER B, MADL C et coll. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology* 1993, **105** : 1515-1521

SHANBHOGUE RLK, BISTRIAN BR, LAKSHMAN K, BROSBY L, SWENSEN S et coll. Whole body leucine, phenylalanine, and tyrosine kinetics in end stage liver disease before and after hepatic transplantation. *Metabolism* 1987, **36** : 1047-1053

SITZMANN JV, STEINBORN PA, ZINNER MJ, CAMERON JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1989, **168** : 311-317

STEIN TP. Nutrition and protein turnover : a review. *J Parenter Enteral Nutr* 1982, **35** : 1202-1210

SWART GR, ZILLIKEN MC, VAN VUURE JK, VAN DEN BERG JWO. Effect of late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *Br Med J* 1989, **299** : 1202-1203

TERAN JC, MULLEN KD, MCCULLOUGH AJ. Glutamine : a conditionally essential amino-acid in cirrhosis ? *Am J Clin Nutr* 1995, **62** : 897-900

TESSARI P, BIOLO G, INCHIOSTRO S, ORLANDO R, VETTORE M, SERGI G. Leucine and phenylalanine kinetics in compensated liver cirrhosis : effect of insulin. *Gastroenterology* 1993, **104** : 1712-1721

WICKS C, SOMASUNDARAM S, BJARNASON I, MENZIES IS, ROUTLEY D et coll. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 1994, **344** : 837-840

ZITTOUN J. Carences en folates et en cobalamines induites par des médicaments et de l'alcool. In : Folates et cobalamines. Doin Ed, Paris 1987, 131-136

12

Dénutrition chez l'insuffisant rénal

Les patients porteurs d'une maladie rénale peuvent développer une insuffisance rénale chronique. Au cours de cette maladie, des modifications diététiques seront généralement conseillées durant de nombreuses années. Dans un certain nombre de cas, un traitement par dialyse ou une transplantation rénale seront nécessaires pour remplacer la fonction rénale défaillante. De nouveaux régimes seront prescrits, variables selon les techniques de dialyse ou au cours de la transplantation rénale. Enfin, il a été mis en évidence une prévalence importante de la dénutrition chez les patients traités par dialyse chronique, allant de 10 % à 50 % selon l'âge des patients, le type et l'ancienneté de leur traitement (Aparicio et coll., 1997 ; Avram et Mittman, 1994 ; Bergström, 1995 ; Hakim et Levin, 1993 ; Kopple, 1994). La fréquence de la dénutrition est différente selon la structure de prise en charge des patients. En effet, selon son état général et sa capacité à prendre en charge tout ou partie de son traitement, le patient sera orienté vers une structure de dialyse légère (autodialyse) ou plus lourde (centre). Les problèmes de dénutrition seront donc rencontrés plus fréquemment chez des patients fragiles ou atteints de maladies générales (diabète, maladies systémiques) dialysés en centre. Les problèmes nutritionnels devraient être de plus en plus fréquents car le nombre de patients atteints d'insuffisance rénale sévère augmente d'environ 5 % à 10 % par an.

Avant dialyse

Depuis plus de 50 ans, les néphrologues ont prescrit des réductions de l'apport protéique au cours de l'insuffisance rénale chronique. Les données actuelles de la recherche indiquent qu'il faut recommander aux patients porteurs d'une insuffisance rénale modérée (c'est-à-dire au début de leur maladie) de réduire leur consommation de protéines à 0,7-0,8 g par kg de poids corporel et par jour (Fouque et coll., 1992 ; Pedrini et coll., 1996 ; Levey et coll., 1996). Ceci représente une réduction importante car la consommation moyenne en France est d'environ 1,35 g/kg/j. Cette réduction d'environ 40 % à 50 % de la ration protéique est nutritionnellement acceptable si les apports énergétiques

sont maintenus supérieurs à 30 kcal/kg/j. Or cet apport énergétique minimal n'est pas toujours obtenu, car les patients présentant une insuffisance rénale ont tendance à réduire spontanément leurs apports caloriques (Ikizler et coll., 1995), fait qui a bien été mis en évidence au cours des différentes phases de l'essai américain MDRD (*Modification of diet in renal disease*) (Levey et coll., 1996). De plus, lors de la prescription d'une restriction protéique, il est plus facile de réduire les calories que les protéines, et l'on observe toujours une diminution non souhaitée des apports énergétiques (Lorenzo et coll., 1995). Enfin, d'une façon générale, lorsqu'une anorexie est présente, elle conduit souvent à une diminution plus importante des apports énergétiques (qui sont plus volumineux) que des apports protéiques (Raybould et coll., 1994).

La réalisation d'enquêtes diététiques pluriannuelles (au minimum 2 à 3) est indispensable pour éviter que ne s'installe une dénutrition spontanée ou aggravée par une mauvaise compréhension de la diététique protectrice rénale. Les moyens disponibles incluent le recueil de l'urée dans les urines de 24 heures et l'analyse des enquêtes diététiques faites par le patient en collaboration avec la diététicienne. Il faut en moyenne trois à quatre consultations diététiques pour obtenir une bonne collaboration du patient et des recueils alimentaires à domicile fidèles à la réalité, et dépister une alimentation trop réduite en énergie. La prise en charge de ces consultations non remboursées actuellement en dehors du cadre hospitalier devrait permettre une meilleure applicabilité de ces traitements efficaces (niveau de preuve = 1). La faisabilité d'un tel suivi a été très largement confirmée par l'étude américaine MDRD (Levey et coll., 1996).

D'autres complications métaboliques peuvent survenir au cours de l'insuffisance rénale chronique avant dialyse et peuvent engendrer une dénutrition. L'acidose métabolique entraîne un catabolisme accru, et la correction de cette acidose entraîne la diminution de ce catabolisme chez l'adulte insuffisant rénal (Reich et coll., 1993). L'acidose métabolique doit être dépistée et combattue énergiquement au cours de l'insuffisance rénale, et les valeurs de bicarbonatémie (réserve alcaline) doivent avoisiner 24 mmol/l. La correction de l'acidose métabolique semble également améliorer le statut en vitamine D chez les patients insuffisants rénaux chroniques, souvent à haut risque de déficience en vitamine D (Lu et coll., 1995).

L'usage de l'érythropoïétine en pré-dialyse est en cours d'évaluation. Il est envisageable qu'une amélioration de l'activité physique faisant suite à l'augmentation de l'hématocrite fasse élargir les apports alimentaires des patients et ainsi améliorer leur état nutritionnel.

La prise en charge en dialyse ne doit pas être retardée. En effet, en dehors des complications digestives (notamment les gastrites asymptomatiques), Bergström a montré que des substances anorexigènes s'accumulent dans le plasma en pré-dialyse et entraînent une réduction d'environ 20 % des apports alimentaires spontanés chez l'animal (Bergström, 1996). La leptine, découverte récemment, entraîne une diminution importante des apports alimentaires

lorsqu'elle est injectée chez l'animal. Or il semble que ce peptide s'accumule au cours de l'insuffisance rénale humaine (Merabet et coll., 1997), pouvant potentiellement entraîner ou aggraver une anorexie préexistante.

Début de dialyse

Lorsque l'insuffisance rénale est très sévère, les patients non suivis antérieurement ont des apports alimentaires très médiocres. De plus, la mise en place du traitement par dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) s'accompagne d'événements cataboliques obligatoires, tels que la réalisation d'une fistule artério-veineuse ou la mise en place du cathéter péritonéal.

L'anorexie est-elle dépendante de la fonction rénale résiduelle, lorsque le patient fabrique encore de l'urine ? Une étude récente (Bergström, 1996) suggère que les patients en dialyse péritonéale ont des apports alimentaires spontanés corrélés non pas à la quantité globale d'épuration (péritonéale + urinaire résiduelle) mais à la fonction rénale résiduelle. En effet, la diminution spontanée de leurs apports alimentaires au cours des deux premières années de dialyse péritonéale est parallèle à la diminution de la fonction rénale résiduelle et n'est pas améliorée par une augmentation des échanges péritonéaux (Bergström, 1996). Il peut donc être intéressant d'étudier les moyens de conserver une diurèse le plus longtemps possible après avoir débuté la dialyse.

La survie des patients dialysés dépend-elle de l'état nutritionnel pré-dialytique ? Cette question régulièrement remise à jour n'est pas résolue, et son interprétation est rendue difficile par l'évolution rapide des techniques de dialyse. Lorsque les régimes pauvres en protéines sont mal surveillés, la dénutrition sera présente à l'entrée en dialyse, et il faudra attendre plusieurs mois avant d'observer une amélioration, qui ne sera pas toujours présente. Bien que l'on ne dispose pas de la prévalence de la dénutrition à l'entrée en dialyse, la mortalité des patients âgés de plus de 65 ans est importante au cours de la première année de traitement par dialyse. Ainsi aux États-Unis, 30 % des patients âgés de 65 à 74 ans et 42 % des plus de 75 ans décèdent dans la première année de dialyse. En revanche, lorsque la surveillance diététique est correctement réalisée, particulièrement attentive à des apports énergétiques suffisants, la survie en dialyse ne semble pas altérée (Coresh et coll., 1995).

Dialyse chronique

Il existe un certain nombre de facteurs spécifiques pouvant entraîner une dénutrition au cours du traitement par hémodialyse et dialyse péritonéale. En effet, ces traitements entraînent une perte obligatoire de calories et de protéines. Environ 30 g de glucose (120 calories) sont perdus à chaque séance dans

l'hémodialysat lorsque celui-ci ne contient pas de glucose. Il existe également une perte de 4 à 9 g d'acides aminés par séance utilisant une membrane de dialyse de type cuprophane, augmentant jusqu'à 10 g si le patient s'alimente pendant la séance. Avec des membranes à haut flux, la perte d'acides aminés a été mesurée à plus de 8 g par séance, trois fois par semaine (Ikizler et coll., 1994).

En dialyse péritonéale, les pertes quotidiennes d'azote sont plus importantes, environ 2 à 4 g d'acides aminés auxquels il faut ajouter 6 g d'albumine par jour (Kopple et coll., 1995). L'équivalent alimentaire de cette perte est d'environ 350 g de viande rouge par semaine. C'est pour ces raisons que l'on conseille des apports de protéines d'au moins 1,3 à 1,4 g/kg/j pour ces patients. Enfin, ces pertes protéiques peuvent atteindre 15 à 20 g par jour au cours d'épisodes de péritonite, ne se normalisant qu'après plusieurs semaines voire plusieurs mois.

Les apports en macro- et micronutriments recommandés pour un patient traité par hémodialyse ou dialyse péritonéale sont présentées dans le tableau 12.I (Fouque et Kopple, 1996).

Un support alimentaire peut être réalisé par voie entérale (Allman et coll., 1990 ; Shimomura et coll., 1993) ou parentérale (Fouque, 1997a). Il faut noter qu'en raison d'une gastroparésie fréquente, le temps de transit alimentaire est augmenté chez les dialysés, prédominant pour les aliments solides, alors que celui des liquides apparaît normal (Raybould et coll., 1994). Ce phénomène peut être considérablement aggravé chez les patients porteurs d'un diabète, et a été remarquablement amélioré par l'administration intraveineuse d'érythromycine. Le déficit énergétique alimentaire peut être amélioré par des suppléments oraux. En effet, il a été montré qu'un apport énergétique sous forme de polymère de glucose administré pendant 6 mois pouvait augmenter le poids (+ 3 kg) et améliorer la composition corporelle (+ 1 kg de masse maigre) de patients en hémodialyse par rapport à ceux qui recevaient une alimentation normale non supplémentée. Le gain énergétique a permis d'augmenter la ration de 30 à 36 kcal/kg/j dans cette étude, correspondant ainsi à des apports optimaux pour ces patients (Allman et coll., 1990).

Le support nutritionnel peut également être apporté par voie parentérale, soit intraveineuse, soit intrapéritonéale (Kopple et coll., 1995). Bien qu'aucune étude prospective randomisée de puissance suffisante ait montré un bénéfice formel, la nutrition per dialytique intraveineuse représente une option thérapeutique intéressante et déjà prise en charge par les systèmes de remboursement aux États-Unis (Chertow et coll., 1994). Cette technique présente plusieurs avantages (Fouque, 1997b) : la solution est administrée sur la ligne veineuse au cours de la séance régulière d'hémodialyse, le traitement est effectué pendant la dialyse, sans déplacement supplémentaire du patient et, contrairement aux suppléments oraux, le prescripteur est sûr que le traitement

Tableau 12.1 : Apports nutritionnels recommandés pour les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale (d'après Fouque et Kopple, 1996).

Élément	Hémodialyse	Dialyse péritonéale
Protéines (g/kg/j)	1,2 50 % en protéines de haute valeur biologique	1,2-1,3, et jusqu'à 1,5 50 % en protéines de haute valeur biologique
Énergie (kcal/kg/j)	35 jusqu'à ce que le poids corporel relatif du patient soit > 120 %	35 d'origine alimentaire jusqu'à ce que le poids corporel relatif du patient soit > 120 % L'apport énergétique contenu dans le dialysat péritonéal ne doit pas faire diminuer les apports alimentaires
Lipides (% apport énergétique total)		30-40
Rapport AG poly-insaturés/saturés		1,0 : 1,0
Hydrates de carbone		Reste des calories non protéiques
Fibres (g/j)		20-25
Vitamines		
Thiamine (mg/j)		1,5
Riboflavine (mg/j)		1,8
Acide pantothénique (mg/j)		5
Niacine (mg/j)		20
Vitamine B ₆ (mg/j)		10
Vitamine B ₁₂ (µg/j)		3
Vitamine C (mg/j)		60
Acide folique (mg/j)		1
Vitamine A		Pas de supplémentation
Vitamine D ₃		0 à 1 µg/j selon le statut parathyroïdien et l'équilibre phosphocalcique
Vitamine E (UI/j)		15
Vitamine K		Pour les patients qui ne s'alimentent pas et reçoivent des antibiotiques
Autres		
Sodium (mg/j)	1 000-1 500	1 000-2 000
Potassium (mEq/j)		40 à 70
Phosphore (mg/kg/j)		8-17
Calcium (mg/j)	1 400-1 600	800-1 000
Magnésium (mg/j)		200-300
Fer (mg/j)		Apport supérieur à 10-18
Zinc (mg/j)		15
Eau (ml/j)	750-1 500	1 000-1 500

est bien pris par le patient. En revanche, cette technique entraîne un surcoût (environ 400 F par séance en 1998), une durée de perfusion d'au moins quatre heures et diverses anomalies métaboliques (hypoglycémie, hypertriglycémie, nausées, vomissements, frissons) chez certains patients. Enfin, une étude récente déconseillait la nutrition per dialytique aux patients ayant une albuminémie supérieure à 40 g/l car ils présentaient une surmortalité par rapport au groupe contrôle ne recevant pas de nutrition per dialytique ; par ailleurs, les patients qui avaient une albumine plasmatique comprise entre 34 et 40 g/l n'avaient pas de bénéfice thérapeutique de la nutrition per dialytique (Chertow et coll., 1994). Les indications d'une nutrition per dialytique intraveineuse sont rassemblées dans le tableau 12.II (Fouque et Kopple, 1996). Néanmoins, il faut toujours privilégier la renutrition orale avant d'engager un traitement intraveineux.

Tableau 12.II : Indications de la nutrition per dialytique intraveineuse (d'après Fouque et Kopple, 1996).

-
- | | |
|----|--|
| 1. | Incapacité de la supplémentation orale à normaliser les apports alimentaires |
| 2. | Perte de poids progressive |
| 3. | Poids corporel < 90 % du poids standard |
| 4. | Faible apport protéique et/ou énergétique associé à une dénutrition diagnostiquée par des procédures habituelles, incluant l'« évaluation subjective globale » |
| 5. | Albuminémie < 34 g/l pendant 2 mois consécutifs |
| 6. | Préalbunémie < 300 mg/l |
-

L'administration de nutriments a également été réalisée par voie péritonéale au cours de la dialyse péritonéale. Une solution péritonéale d'acides aminés a entraîné une nette amélioration du bilan azoté au cours d'une période de traitement de 20 jours (Kopple et coll., 1995).

Enfin, l'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'un état de résistance aux facteurs anaboliques qui permettent le maintien permanent d'une bonne masse protéique (hormone de croissance, IGF-1) (Fouque et coll., 1995, 1996). Les études cliniques d'administration de facteurs trophiques réalisées chez des patients en dialyse chronique ou atteints d'insuffisance rénale préterminale ont montré un effet bénéfique sur leur composition corporelle (Fouque et coll., 1996). Des travaux sur des associations de facteurs trophiques sont en cours de réalisation : elles pourraient être un complément indispensable à la renutrition des insuffisants rénaux en situation de dénutrition sévère (Fouque, 1997b).

Suivi nutritionnel des patients

Différents types de régimes seront proposés aux patients porteurs de maladies rénales. Au stade d'insuffisance rénale modérée, alors que le patient ne se sent pas malade, il sera parfois difficile de faire accepter des modifications importantes du comportement alimentaire, qui pourtant peuvent repousser significativement l'échéance de la dialyse. Le rapport coût-bénéfice de cette prise en charge est évident tant pour le patient que pour les organismes financiers, la dialyse étant un traitement très onéreux. Au stade de la dialyse, un amaigrissement progressif peut survenir, mais n'est parfois observé que tardivement, et les traitements disponibles actuellement ne sont que d'une efficacité modérée. Afin d'éviter que la dénutrition n'apparaisse, une équipe diététicienne doit entourer le patient d'entretiens diététiques réguliers, dépister la dénutrition précocement, et très vite intervenir par une correction des apports nutritionnels et un bilan médical adapté.

La relative hétérogénéité des maladies rénales, l'aspect parfois technique des conseils diététiques et la longue durée d'exposition à l'insuffisance rénale plaident pour une prise en charge uniformisée des patients. Un réseau collaboratif ville-hôpital présente toutes les caractéristiques permettant le suivi global de cette pathologie : programmes de dépistage de l'insuffisance rénale, amélioration des transmissions praticien-spécialiste et prise en charge précoce de l'insuffisance rénale, formation des diététiciennes aux données scientifiques récentes et surveillance conjointe des symptômes de dénutrition. Enfin, la sectorisation actuelle de la dialyse et de la transplantation peut apparaître comme un frein à une prise en charge nutritionnelle et diététique optimale et pourrait être améliorée au sein d'un réseau « insuffisance rénale chronique ».

En conclusion, la prise en charge nutritionnelle de l'insuffisance rénale chronique comporte plusieurs facettes (figure 12.1). Au cours de la progression de l'insuffisance rénale chronique et avant le stade terminal, des études de bonne qualité méthodologique ont montré les bénéfices d'une restriction protéique modérée, de l'ordre de 0,7 à 0,8 g/kg/j. Cette prescription médicale doit être encadrée du support régulier de diététiciennes tout au long de l'insuffisance rénale chronique. Au stade de la dialyse, les événements cataboliques nombreux que rencontrera le patient doivent faire entreprendre une surveillance précise de la qualité de la dialyse, du poids des patients et des marqueurs cliniques et biologiques dans lesquels l'anthropométrie garde toute sa place. De nouveaux marqueurs de la composition corporelle sont en cours d'évaluation (IGF-1, leptine). Lorsqu'un état de dénutrition s'installe, un traitement agressif doit être mis en place dès que possible, en recherchant les causes d'anorexie d'une part, et en débutant des suppléments oraux. Ce n'est que plus tard, après l'échec de ces tentatives, qu'il faudra envisager le soutien

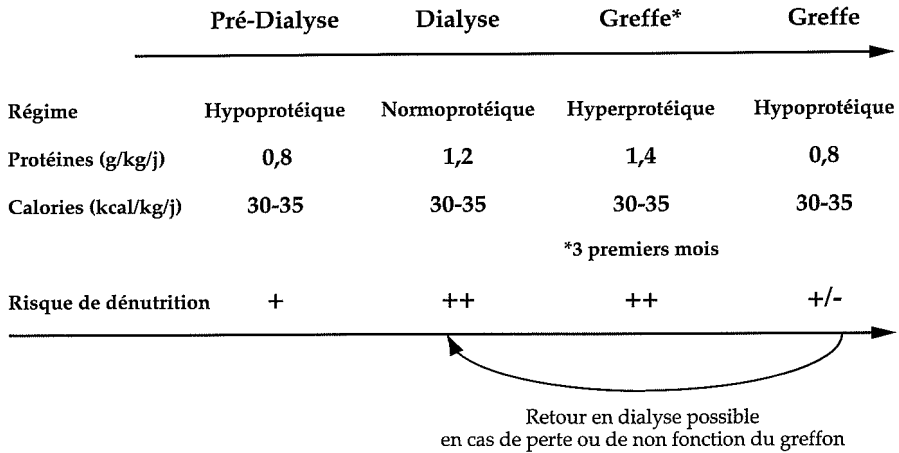


Figure 12.1 : Parcours nutritionnel de l'insuffisant rénal chronique.

parentéral, et l'utilisation de facteurs de croissance encore au stade préliminaire. Mais le bénéfice maximal pour le patient est celui d'une prescription diététique précise, bien suivie, et un dépistage précoce de la dénutrition.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLMAN MA, STEWART PM, TILLER DJ, HORVATH JS, DUGGIN GG, TRUSWELL AS. Energy supplementation and the nutritional status of hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1990, **51** : 558-562
- APARICIO M, DE PRECIGOUT V, LASSEUR C, CHAUVEAU P, COMBE C. Malnutrition au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Presse Med* 1997, **26** : 389-395
- AVRAM MM, MITTMAN N. Malnutrition in uremia. *Semin Nephrol* 1994, **14** : 238-244
- BERGSTROM J. Why are dialysis patients malnourished ? *Am J Kidney Dis* 1995, **26** : 229-241
- BERGSTROM J. Anorexia in dialysis patients. *Semin Nephrol* 1996, **16** : 222-229
- CHERTOW GM, LING J, LEW NL, LAZARUS JM, LOWRIE EG. The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994, **24** : 912-920
- CORESH J, WALSER M, HILL S. Survival on dialysis among chronic renal failure patients treated with a supplemented low-protein diet before dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995, **6** : 1379-1385
- FOUQUE D, LAVILLE M, BOISSEL JP, CHIFFLET R, LABEEUW M, ZECH PY. Controlled low-protein diets in chronic renal insufficiency : meta-analysis. *Br Med J* 1992, **304** : 216-220
- FOUQUE D, PENG S, KOPPLE JD. Impaired metabolic response to recombinant insulin-like growth factor-1 in dialysis patients. *Kidney Int* 1995, **47** : 876-883

FOUQUE D, BERNARD S, HADJ-AISSA A, LAVILLE M, ZECH P, RIOU JP. Administration d'hormone de croissance recombinante humaine (rhGH) chez une patiente insuffisante rénale chronique : effets rénaux et métaboliques. *Néphrologie* 1996, **17** : 171-174

FOUQUE D, KOPPLE JD. Malnutrition and dialysis. In : Replacement of renal function by dialysis, 4th edition. JACOBS, KJELLSTRAND, KOCH, WINCHESTER, Eds. Kluwer Acad Publish, Netherlands, 1996, 1271-1289

FOUQUE D. Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 resistance in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1996, **22** : 133-137

FOUQUE D. Causes and interventions for malnutrition in patients undergoing maintenance dialysis. *Blood Purification* 1997a, **15** : 112-120

FOUQUE D. The role of growth factors in the treatment of renal failure. *Semin Dialysis* 1997b, **10** : 100-107

FRISANCHO AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984, **40** : 808

HAKIM RM, LEVIN N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993, **21** : 125-137

IKIZLER TA, FLAKOLL PJ, PARKER RA, HAKIM RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994, **46** : 830-837

IKIZLER TA, GREENE JH, WINGARD RL, PARKER RA, HAKIM RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995, **6** : 1386-1391

KOPPLE JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994, **24** : 1002-1009

KOPPLE JD, BERNARD D, MESSANA J, SWARTZ R, BERGSTROM J et coll. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int* 1995, **47** : 1148-1157

LEVEY AS, ADLER S, CAGGIULA AW, ENGLAND BK, GREENE T et coll. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Am J Kidney Dis* 1996, **27** : 652-663

LORENZO V, DE BONIS E, RUFINO M, HERNANDEZ D, REBOLLO SG et coll. Caloric rather than protein deficiency predominates in stable chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 1885-1889

LU KC, LIN SH, YU FC, CHYR SH, SHIEH SD. Influence of metabolic acidosis on serum 1,25(OH)₂D₃ levels in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1995, **21** : 398-402

MADORE F, WUEST M, ETHIER JH. Nutritional evaluation of hemodialysis patients using a impedance index. *Clin Nephrol* 1994, **41** : 377-382

MERABET E, DAGOGO-JACK S, COYNE DW, KLEIN S, SANTIAGO JV et coll. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 847-850

PEDRINI MT, LEVEY AS, LAU J, CHALMERS TC, WANG PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996, **124** : 627-632

RAYBOULD HE, PLOURDE V, ZITTEL T, BOVER J, QUINTERO E. Gastric emptying of solids but not liquids is decreased in rats with chronic renal failure. *Dig Dis Sci* 1994, **39** : 2301-2305

REACH D, CHANNON SM, SCRIMGEOUR CM, DALEY SE, WILKINSON R, GOODSHIP THJ. Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid degradation. *Am J Physiol* 1993, **265** : E230-E235

SHIMOMURA A, TAHARA D, AZEKURA H. Nutritional improvement in elderly CAPD patients with additional high protein foods. *Adv Perit Dial* 1993, **9** : 80-86

13

Dénutrition au cours des pathologies infectieuses et tumorales

Pathologies infectieuses comme affections malignes sont associées à des modifications métaboliques constantes qui peuvent être fréquemment responsables d'une atteinte nutritionnelle (Babameto et Kotler, 1997 ; Baue, 1991 ; Boles et coll., 1983 ; Chandra, 1983 ; Delmore, 1997 ; Giacosa et coll., 1996 ; Grant et Rivera, 1995 ; Grunfeld et coll., 1992 ; Heys et coll., 1992 ; Keller, 1993 ; Kotler, 1989 ; Nixon, 1996 ; Niyongabo et coll., 1997 ; Tayek, 1992 ; Tisdale, 1997). Bien que la sévérité de cette dénutrition puisse varier considérablement selon les circonstances cliniques (sévérité, type anatomique, évolution chronique continue ou comportant des poussées aiguës, importance et durée des phases de rémission, agressivité thérapeutique, rôle majeur des autres facteurs de morbidité...), l'importance de l'atteinte nutritionnelle comme facteur de comorbidité doit imposer que des mesures thérapeutiques appropriées soient envisagées systématiquement au sein de la stratégie thérapeutique de l'affection causale (Gorter, 1991 ; Kotler, 1997 ; Laviano et Meguid, 1996 ; Lee et coll., 1998 ; Loprinzi, 1995 ; Mercadante, 1996 ; Nayel et coll., 1992 ; Ottery, 1995). Ceci suppose une prise en charge nutritionnelle non seulement lors de la phase aiguë, par exemple durant une période d'hospitalisation, mais également durant la phase de convalescence ou en dehors des épisodes aigus, c'est-à-dire à domicile (Lerebours, 1998 ; Leverve, 1994 ; Pichard et coll., 1998 ; Ricour, 1998).

Du fait de besoins métaboliques constants et de prises alimentaires discontinues, l'homme est, comme tout être vivant, naturellement adapté pour stocker les nutriments absorbés et utiliser ses réserves alternativement (Aoki, 1981 ; Beaufrère et Leverve, 1998 ; Cahill et coll., 1966 ; Cherel et coll., 1988). Cependant, au sein des mammifères, l'homme est particulièrement adapté à la privation temporaire, totale ou partielle, d'alimentation.

Bien sûr, la privation de nourriture ne peut être que temporaire et à terme s'ensuivent inmanquablement des conséquences délétères responsables de la mort à plus ou moins longue échéance. On distingue deux entités selon que la privation de nourriture est l'élément causal ou, au contraire, qu'elle est un

facteur de comorbidité au décours d'une atteinte pathologique. Il est évident que cette distinction est quelque peu schématique compte tenu des nombreuses intrications entre ces deux formes cliniques un peu théoriques : ainsi, de nombreuses entités différentes peuvent être décrites.

Jeûne prolongé ou marasme

Classiquement, on divise le jeûne et les divers mécanismes d'adaptation qui s'y rattachent, en quatre phases : le jeûne immédiat ou postabsorptif, dont la durée est de quelques heures ; le jeûne court, de 1 à 3 jours ; le jeûne prolongé, qui peut durer de plusieurs semaines à quelques mois selon l'état des réserves énergétiques initiales, et enfin la phase dite préterminale avec perte des mécanismes d'épargne azotée, parallèlement à une reprise d'activité bien décrite chez l'animal et qui précède la mort (Beaufrère et Lerverve, 1998).

Jeûne « postabsorptif »

C'est l'intervalle de temps qui sépare deux prises alimentaires. Selon le mode de vie, il dure au maximum de 12 à 14 heures (jeûne nocturne). L'élévation de l'insuline et la réduction du glucagon au cours du repas, conséquence de l'élévation de la glycémie et des acides aminés, orientent le métabolisme en privilégiant l'oxydation des hydrates de carbone et le stockage des différents nutriments ingérés. On observe une augmentation du stockage et de l'oxydation du glucose, une réduction de la lipolyse endogène et de l'oxydation mitochondriale des acides gras tandis que le stockage des triglycérides est augmenté. Au fur et à mesure que s'éloigne le dernier repas, la glycémie et l'insulinémie vont décroître progressivement, entraînant une diminution de l'oxydation des glucides tandis que la lipolyse adipocytaire, la cétogenèse hépatique et l'oxydation des acides gras augmentent progressivement (Beaufrère et Lerverve, 1998 ; Lerverve, 1994).

Il est important de noter que, selon l'état nutritionnel, l'organisme oxyde en priorité du glucose (état nourri) ou des acides gras (état de jeûne). Ainsi, immédiatement après le dernier repas, on observe une utilisation prépondérante des glucides pour satisfaire les besoins énergétiques. A l'opposé, 12 à 14 heures après le dernier repas, les lipides représentent le substrat énergétique principal, comme en témoigne l'évolution du quotient respiratoire vers 0,7 tandis que le glucose, provenant essentiellement de la dégradation du glycogène hépatique, devient un nutriment « précieux » moins facilement oxydé.

Jeûne court

Il correspond à un jeûne durant entre douze heures et trois ou quatre jours. Progressivement, la gluconéogenèse hépatique se substitue à l'hydrolyse du

glycogène pour fournir du glucose. Le faible niveau d'insuline a pour conséquence de réduire l'oxydation des glucides et d'augmenter celle des lipides. Cependant, certains organes restent dépendants du glucose pour leur métabolisme énergétique, soit parce que dépourvus partiellement ou totalement de mitochondries (hématies, tissus transparents de l'œil, médullaire rénale) soit parce que, dans certains tissus, la totalité de l'énergie ne peut être fournie uniquement par l'oxydation des lipides bien que ces tissus possèdent des mitochondries (cerveau, leucocytes, tissus en phase de croissance ou de maturation) (Leverve et coll., 1998, 1996).

Au cours de cette phase, on estime la quantité de glucose réellement synthétisé et oxydé à environ 140 g/24 h, ce qui correspond en fait au métabolisme énergétique cérébral. Cette synthèse se fait à partir des acides aminés libérés par le muscle, principalement l'alanine et la glutamine (Cahill, 1970 ; Cahill et coll., 1966). Ceci explique l'importance du catabolisme protéique et de l'excrétion d'urée lors de cette phase de jeûne.

Progressivement, au cours des quelques jours que dure cette phase, deux modifications métaboliques fondamentales vont apparaître : il s'agit de l'augmentation de la concentration plasmatique des corps cétoniques et de la réduction de l'excrétion d'urée. Ces modifications caractérisent l'adaptation au jeûne prolongé ou phase 3.

Jeûne prolongé

L'utilisation des corps cétoniques par le cerveau à la place du glucose permet une épargne protéique qui se traduit par la réduction de l'excrétion d'urée. Il s'agit là du « mécanisme fondamental d'adaptation au jeûne » qui, associé à la réduction du métabolisme énergétique et du *turn-over* des protéines, permet la survie pendant deux à trois mois selon les réserves lipidiques (Beaufrère et Leverve, 1998 ; Cahill, 1970 ; Cahill et coll., 1966 ; Leverve, 1994).

Lorsque cette phase d'adaptation au jeûne, par absence totale ou par réduction importante des apports nutritionnels, se prolonge, on obtient le tableau clinique du marasme au cours duquel les mécanismes d'adaptation sont à leur efficacité maximale.

Le tableau biologique se caractérise par une élévation des corps cétoniques, des acides gras, une légère réduction de la glycémie, tandis que l'albuminémie est normale ou subnormale, et ce jusqu'à une phase très avancée. En effet, le catabolisme musculaire permet d'« alimenter » le foie en acides aminés pour les besoins des synthèses protéiques essentielles jusqu'à une phase très avancée. Dans les urines, l'excrétion d'urée est réduite massivement. À l'extrême, la quasi-totalité de l'excrétion azotée peut se faire sous forme d'ammoniaque du fait des nécessités de régulation de l'équilibre acide-base. Cette excrétion azotée, extrêmement faible (2 à 3 g/24h), témoigne de la qualité de l'adaptation à l'état de jeûne.

Phase terminale

Contrairement à ce qu'on a longtemps pensé, cette phase ne correspond pas à l'épuisement des réserves lipidiques de l'organisme mais le précède. Il s'agit d'une phase au cours de laquelle on observe une réascension de l'excrétion d'urée et d'azote, expliquée par l'utilisation des protéines pour satisfaire les besoins énergétiques liés à une reprise de l'activité (Beaufrère et Lerverve, 1998 ; Challet et coll., 1995 ; Chandra, 1983 ; Cherel et Le Maho, 1985, 1991 ; Cherel et coll., 1988 ; Le Mayo et coll., 1988 ; Robin et coll., 1988). On parle, à ce stade, de dénutrition irréversible dont l'évolution se fait vers la mort, bien que cette irréversibilité soit discutée (Beaufrère et Lerverve, 1998 ; Challet et coll., 1995 ; Thouzeau et coll., 1995).

Le tableau clinique peut être beaucoup plus variable et comporter des œdèmes, une ascite et une hépatomégalie par hypoprotéïnémie et/ou défaillance cardiaque, des troubles de conscience, des atteintes cutanées (escarres) et différents tableaux infectieux (Beaufrère et Lerverve, 1998). Les infections pulmonaires sont souvent rapportées à des atteintes musculaires, qu'il s'agisse des muscles striés ou des fibres lisses de la paroi bronchique. L'état de déficit immunitaire lié à la dénutrition aggrave et accélère l'évolution de ces pneumopathies.

Au total, la dénutrition par carence d'apports protéino-énergétiques se caractérise par un tableau de cachexie avec une diminution importante des réserves énergétiques (mesure du pli cutané), une réduction des pertes azotées urinaires et un maintien assez prolongé de concentrations « subnormales » de l'albumine plasmatique. La morbidité est liée à la réduction de la masse protéique, et commence par une limitation de l'activité physique, se poursuit avec la baisse de l'immunité cellulaire puis l'apparition de complications infectieuses et cutanées.

Dénutrition protéique et état inflammatoire chronique : le modèle du kwashiorkor

Initialement décrite chez les enfants des pays à faible niveau de vie, principalement lors du sevrage, cette dénutrition a été rattachée à un défaut quantitatif mais aussi qualitatif dans l'apport protéique, c'est-à-dire lié à l'utilisation de protéines à faible qualité nutritionnelle, d'où son nom de dénutrition protéique (Lerverve, 1994, 1996). En fait, les mécanismes physiopathologiques sont beaucoup plus complexes et peuvent être décomposés en trois principaux facteurs :

- nutritionnels, caractérisés par un apport protéique insuffisant, à la fois d'un point de vue qualitatif et quantitatif, sans qu'il soit facile de déterminer la part de chacun de ces deux éléments, l'apport énergétique étant conservé ou peu réduit ;

- digestifs, responsables d'un certain degré de malabsorption, par exemple en rapport avec des épisodes diarrhéiques liés à des infections ou des parasitoses du tractus gastro-intestinal, et conduisant à une amplification considérable du déficit de l'apport ;
- pathologiques additionnels, comme un état inflammatoire chronique (paludisme, infections et parasitoses diverses...), qui modifient le profil métabolique et hormonal et contribuent ainsi à empêcher ou déplacer les mécanismes d'adaptation au jeûne.

Il s'agit d'une forme très grave de dénutrition car souvent insidieuse et entraînant rapidement une déplétion protéique importante avec des conséquences sévères sur le métabolisme de protéines essentielles, comme les protéines hépatiques.

L'élément physiopathologique central dominant ce tableau est constitué par la réduction de la synthèse de protéines hépatiques, comme en témoigne une hypoalbuminémie marquée, souvent inférieure à 20 g/l, responsable d'ascite et d'œdèmes périphériques. L'hépatomégalie, parfois très importante, est due à une stéatose en rapport avec la persistance d'un apport énergétique fournissant au foie les substrats nécessaires pour la synthèse des triglycérides associée à un défaut de synthèse hépatique, par exemple d'apoprotéine B100. Il est vraisemblable que les modifications de l'environnement hormonal et métabolique contribuent également à la constitution de cette stéatose. Enfin, on retrouve souvent des troubles cutanés (escarres, retard de cicatrisation...) qui sont également en rapport avec les anomalies du métabolisme protéique.

Au total, ce type de dénutrition correspond à la conjonction de facteurs nutritionnels déficitaires et de pathologies chroniques ou récurrentes, infectieuses pour la plupart. La gravité de cette dénutrition tient principalement aux troubles de la synthèse protéique et à l'atteinte hépatique.

Dénutrition aiguë au cours des situations d'agression

Les situations dites d'agression (infectieuses, traumatiques, chirurgicales) comportent des caractéristiques métaboliques qui conduisent à un état de dénutrition qui peut être très rapide : c'est la dénutrition aiguë (Leverve, 1994 ; Leverve et coll., 1992). La réponse métabolique à l'agression s'oppose à l'adaptation au jeûne : on observe une augmentation des dépenses énergétiques et du catabolisme protéique, il n'y a pas de réduction de l'insulinémie mais, au contraire, une élévation parallèle à l'instauration d'un état d'insulino-résistance. La réponse métabolique à l'agression correspond réellement à un remaniement des priorités de l'organisme, certains tissus ou certaines fonctions (voies métaboliques) étant privilégiés (Biolo et coll., 1997 ; Lawler, 1994 ; Leverve, 1994, 1996 ; Leverve et Cano, 1997 ; Matthews et Battezzati, 1993 ; Michie, 1996 ; Samra et coll., 1996 ; Shangraw et coll., 1989).

L'instauration d'un état d'insulino-résistance relatif, c'est-à-dire que l'augmentation de l'utilisation du glucose, qui est réelle, est inférieure à celle qui serait observée pour une élévation similaire de la glycémie chez un sujet sain (Leverve, 1996 ; Leverve et Cano, 1997 ; Lillioja et coll., 1993 ; Shangraw et coll., 1989 ; Swinburn et coll., 1991) est une des caractéristiques de ces états pathologiques.

Bien que les différents travaux rapportés dans la littérature ne soient pas très homogènes, il semble que, dans la majorité des cas, l'augmentation de l'oxydation lipidique coexiste avec une réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase endothéliale. L'effet résultant de ces deux modifications est une élévation des triglycérides plasmatiques (Leverve, 1994, 1996 ; Samra et coll., 1996). Le plus souvent, cette anomalie ne représente pas une limite réelle à l'oxydation des triglycérides plasmatiques, qu'ils soient d'origine exo- ou endogène, et les lipides demeurent un substrat privilégié de l'organisme agressé.

Les modifications du métabolisme protéique au cours de l'agression sont très anciennement connues à travers l'augmentation des pertes d'azote dans les urines (Cuthbertson, 1932). L'origine de cet azote est musculaire et la réponse à l'agression correspond en fait à une redistribution du territoire musculaire vers d'autres territoires privilégiés, comme par exemple le foie ou les tissus cicatriciels. Ces phénomènes sont sous la dépendance des modifications endocrines et des cytokines (Faisy et Cynober, 1998). On retrouve bien, là encore, la notion d'une redéfinition des priorités au cours de la réponse métabolique à l'agression. Même au sein d'un même organe comme le foie, les priorités sont également modifiées et il est classique d'opposer les protéines inflammatoires (fibrinogène, orosomucoïde, protéine C réactive), dont la synthèse est stimulée, aux protéines nutritionnelles (albumine, préalbumine ou transthyrétine, transférine), dont la synthèse est inhibée. Cependant, certaines données récentes semblent montrer que même les protéines dites nutritionnelles peuvent avoir une synthèse stimulée lors de la réponse à une agression sévère (Beaufrère, 1998).

L'augmentation du *turn-over* protéique s'accompagne d'une augmentation du catabolisme des acides aminés. Ceci est bien montré par l'augmentation des pertes azotées urinaires qui sont proportionnelles à l'intensité de l'agression (Biolo et coll., 1997 ; Matthews et Battezzati, 1993). L'excrétion azotée se fait sous forme d'urée, principalement, mais aussi d'acides aminés. L'excrétion sous forme d'urée est très largement dominante d'un point de vue quantitatif et son intensité témoigne de la quantité d'acides aminés qui ont rejoint le pool des hydrates de carbone après avoir été désaminés.

En situation d'agression, le fait premier est l'existence d'un phénomène pathologique aigu (infectieux, traumatique...) mettant en jeu la survie de l'individu. L'objectif des différents mécanismes d'adaptation n'est plus d'épargner au maximum les réserves énergétiques et protéiques pour maintenir le plus longtemps possible un équilibre nutritionnel mais, au contraire, d'utiliser tous

les moyens métaboliques à disposition (dont la synthèse de nouvelles protéines) pour lutter contre l'agression.

Les caractéristiques métaboliques de la réponse à l'agression sont une augmentation des dépenses énergétiques globales, du *turn-over* du glucose, de la lipolyse et une accélération du turnover protéique, principalement mais non exclusivement d'origine hépatique (*acute phase proteins*), en même temps qu'est réalisé un hypercatabolisme protéique avec augmentation des pertes azotées urinaires (tableau 13.I). À l'agression s'ajoute souvent une réduction des apports contribuant à l'installation d'un état de dénutrition rapide et intense. Il est fondamental de bien comprendre qu'une telle réponse est « adaptée » à la situation aiguë, dans la mesure où elle permet de fournir rapidement et de manière très intense tous les moyens métaboliques nécessaires à l'organisme (Leverve, 1996).

Tableau 13.I : Altérations métaboliques et sepsis.

Protéines	Lipides	Glucides	Micronutriments et vitamines
➤ Pertes azotées urinaires	Hypertriglycéridémie	Insulino-résistance	Anti oxydant ↘ (vit A, C, E, Zinc, Sc)
➤ <i>Turn-over</i> protéique	➤ Synthèse VLDL	➤ Glycémie	Magnésium ↘
↘ Synthèse des protéines musculaires	↘ Activité LPL	➤ Utilisation non oxydative	Zinc ↘
➤ Synthèse des protéines hépatiques	➤ Estérification hépatique	↘ Utilisation oxydative	Glutathion ↘
	➤ Synthèse <i>de novo</i>	➤ Gluconéogenèse	
	➤ Lipase adipocytaire		

Les moyens thérapeutiques actuels, en prolongeant des situations cliniques comportant un hypercatabolisme intense, conduisent à observer plus fréquemment ce type de dénitritions qui, lorsqu'elles sont constituées, peuvent à leur tour surajouter à la gravité du tableau clinique initial leurs propres morbidité et mortalité.

Dénutrition subaiguë et maladies chroniques

De nombreuses affections chroniques ou récurrentes, ou comportant un traitement agressif (radiothérapie, chimiothérapie), s'accompagnent de dénutrition fréquente ; le plus souvent, la prévalence et la sévérité de l'atteinte nutritionnelle augmentent avec la durée de l'évolution. Deux exemples sont particulièrement patents et actuels : la dénutrition des pathologies malignes

et celle qui accompagne l'évolution du sida. Mais, à côté de ces deux groupes pour lesquels la dénutrition est un défi majeur, il est fondamental de rappeler que la dénutrition est particulièrement fréquente lors de toutes les pathologies chroniques ou récurrentes, comme l'insuffisance respiratoire chronique, l'insuffisance rénale chronique, les pathologies inflammatoires du grêle et du côlon, les atteintes hépatiques (cirrhoses par exemple), les maladies infectieuses ou inflammatoires prolongées, enfin, plus généralement, toute situation conduisant à une immobilisation de longue durée. Bien souvent, dans ces exemples, il s'agit de malades « très médicalisés », mais le caractère progressif de l'installation de la dénutrition, allié aux autres préoccupations thérapeutiques, conduit à négliger ou méconnaître l'importance de l'atteinte nutritionnelle.

Le mécanisme de la dénutrition au cours des affections malignes est complexe car il fait intervenir de très nombreux déterminants : genre évolutif propre à la localisation ou au type anatomique, conséquences sur la prise alimentaire, mode de traitement... (Bozzetti et coll., 1989 ; Espat et coll., 1995 ; Giacosa et coll., 1996 ; Grant et Rivera, 1995 ; Heber, 1987 ; Keller, 1993 ; McNamara et coll., 1992 ; Moldawer et coll., 1992 ; Nitemberg et coll., 1998 ; Nixon, 1996 ; Tayek, 1992 ; Toomey et coll., 1995). La prévalence est très différente selon les pathologies (Keller, 1993) : cancer de la tête du pancréas avec une cachexie majeure et rapide, cancer du sein où l'atteinte nutritionnelle est tardive, cancer du tractus digestif avec grande dysphagie, cancer avec anorexie prédominante ou traitement très agressif (leucémies). Parmi les principaux mécanismes (figure 13.1), il faut envisager l'anorexie, les déviations métaboliques liées au métabolisme tumoral et à ses conséquences, le rôle des cytokines (figure 13.2) mais aussi, bien sûr, le caractère agressif de la plupart des traitements utilisés ainsi que les complications intercurrentes qui, parfois, précipitent la situation : infections, fractures, alitement. L'anorexie a une place particulière dans la physiopathologie de l'atteinte nutritionnelle au cours des affections néoplasiques, tant sa fréquence est grande (85 % de patients à un moment de leur évolution, figure 13.3) et son impact important (figure 13.2) (Bozzetti et coll., 1989 ; Grant et Rivera, 1995 ; Grunfeld et coll., 1992 ; Loprinzi, 1995 ; Plata Salamon, 1996).

Au cours de l'évolution des patients infectés par le VIH, la dénutrition est un élément majeur, la perte de poids devenant le marqueur social, l'objet d'un souci permanent et, enfin, le critère évolutif implacable. Il n'est pas besoin d'une longue démonstration pour affirmer que la dénutrition majeure (supérieure à 15 % voire 20 % ou 25 % du poids antérieur) est un signe constant en fin d'évolution (Babameto et Kotler, 1997 ; Grunfeld et Feingold, 1993 ; Grunfeld et Kotler, 1992 ; Kotler, 1989, 1994 ; Niyongabo et coll., 1997). Le mécanisme est, là encore, très complexe, mais dominé par trois facteurs, la maladie elle-même, avec l'augmentation des dépenses énergétiques récemment démontrée, les troubles digestifs avec, au premier rang, une malabsorp-

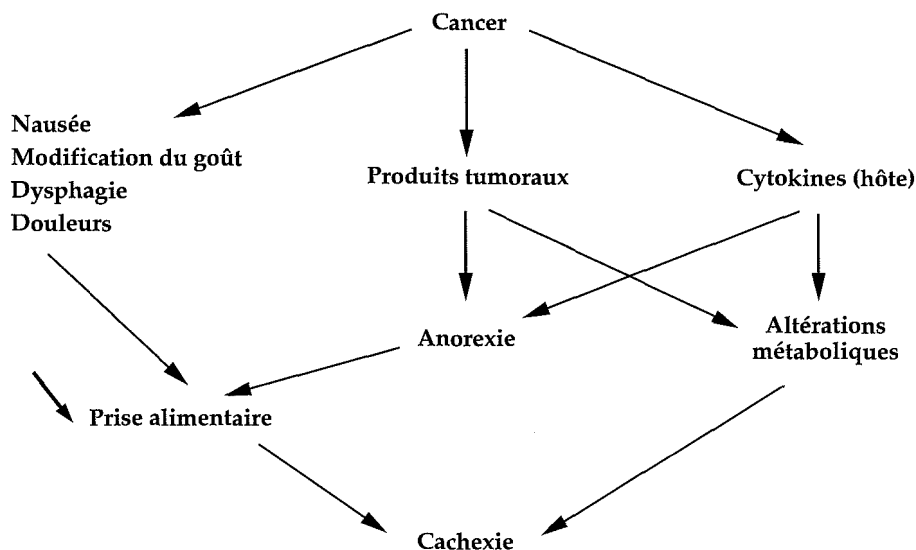


Figure 13.1 : Interrelations entre cancer et atteinte nutritionnelle.

tion fréquente et importante et enfin les infections et surinfections à répétition (Melchior et Goulet, 1998). Il faut cependant ajouter que les thérapeutiques actuelles (trithérapie) ont profondément modifié l'atteinte nutritionnelle des patients VIH : en particulier, on observe de façon courante des prises excessives de poids allant même jusqu'à l'obésité. La physiopathologie de ces atteintes reste mystérieuse. Il faut garder à l'esprit que les modifications décrites ci-dessus dans le cadre d'état infectieux aigus ou chroniques, d'agression chirurgicale ou de toute autre pathologie intercurrente restent d'actualité et que le suivi et la prise en charge de l'état nutritionnel de ces patients est toujours un objectif de premier plan (Alexander, 1988 ; *American College of Physicians*, 1989 ; August, 1990 ; Babameto et Kotler, 1997 ; Bozzetti, 1994 ; Daly et coll., 1992 ; Domaldo et Natividad, 1986 ; Graille et coll., 1998 ; Greene, 1988 ; Harrison et Brennan, 1995 ; Heys et coll., 1992 ; Kotler, 1992 ; Lee et coll., 1998 ; Lerverve, 1996 ; Melchior et coll., 1996, 1998 ; Melchior et Goulet, 1998 ; Mercadante, 1996 ; Moe, 1991 ; Ottery, 1995 ; Pichard et coll., 1998 ; Ricour, 1998).

En pratique médicale courante, la dénutrition relève de mécanismes multiples qui ne se résument pas à l'anorexie. Chaque épisode aigu ou subaigu, même modeste, correspond à la perte d'un certain « capital nutritionnel » qui, normalement, est restauré lors de la classique phase de convalescence. Ce retour à l'état nutritionnel antérieur nécessite du temps et un apport nutritionnel suffisants. Si, pour une raison quelconque, l'un ou l'autre de ces facteurs ou les deux sont insuffisants, chaque épisode ou poussée est responsa-

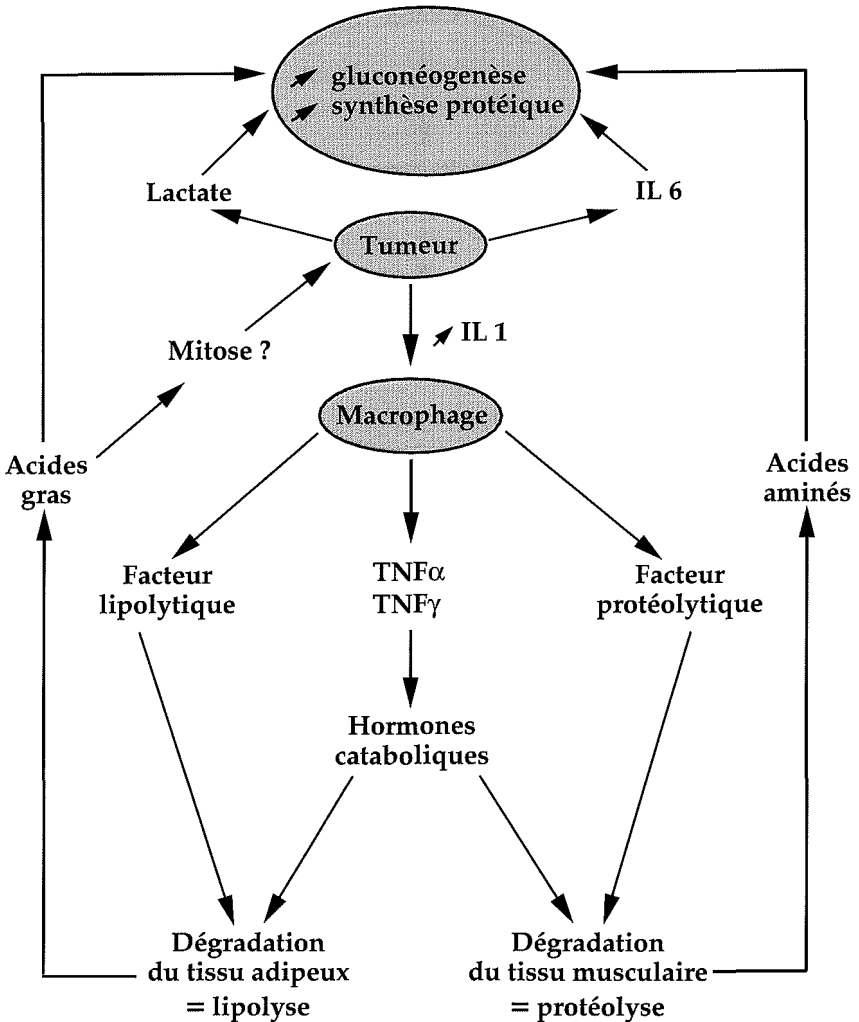


Figure 13.2 : Rôle des cytokines dans la cachexie cancéreuse.

ble d'une dégradation lente mais inexorable de l'état nutritionnel qui, à son tour, conditionnera l'évolution, les complications et parfois l'efficacité des autres traitements.

Stratégies thérapeutiques

Il convient de préciser que la prise en charge thérapeutique comporte des aspects préventifs et des aspects de correction de l'atteinte nutritionnelle

constituée (Graille et coll., 1998). En effet, compte tenu de leur physiopathologie, les différentes affections responsables de ces atteintes nutritionnelles comportent de manière inéluctable une « réponse métabolique » qui s'oppose par essence même aux effets anaboliques d'un apport nutritionnel adéquat. Ceci veut dire qu'il est beaucoup plus aisé de prévenir que de corriger un désordre nutritionnel associé à la phase aiguë d'un syndrome infectieux, d'une chimiothérapie ou d'une intervention chirurgicale. S'il est pratiquement impossible d'obtenir une balance azotée positive, témoin d'une véritable accréction protéique dans de telles situations cliniques, il est parfois possible de réduire les pertes azotées et l'atteinte nutritionnelle par la mise en route précoce d'un soutien nutritionnel.

À l'opposé, c'est en dehors des phases aiguës d'orage métabolique, c'est-à-dire bien souvent à domicile, que l'on a le plus de chances de pouvoir corriger l'atteinte nutritionnelle. Aussi est-il impératif d'insister sur le rôle déterminant de la prise en charge nutritionnelle à cette période. Ceci est d'autant plus important que de nombreux facteurs tendent à négliger cet aspect à ce moment précis : les patients sortent en général d'une phase d'hospitalisation plus ou moins longue et ils souhaitent être « démedicalisés », les structures hospitalières de prises en charge nutritionnelles, quoiqu'imparfaites et insuffisantes (Ricour, 1998), n'ont pas d'équivalent en ville (consultation diététique spécialisée, accès à des spécialités de complémentation non remboursées en dehors de l'hôpital...) et, enfin, l'entourage comme le médecin généraliste sont souvent désemparés par ce type de problème et par le manque de solutions concrètes (Leverve, 1994).

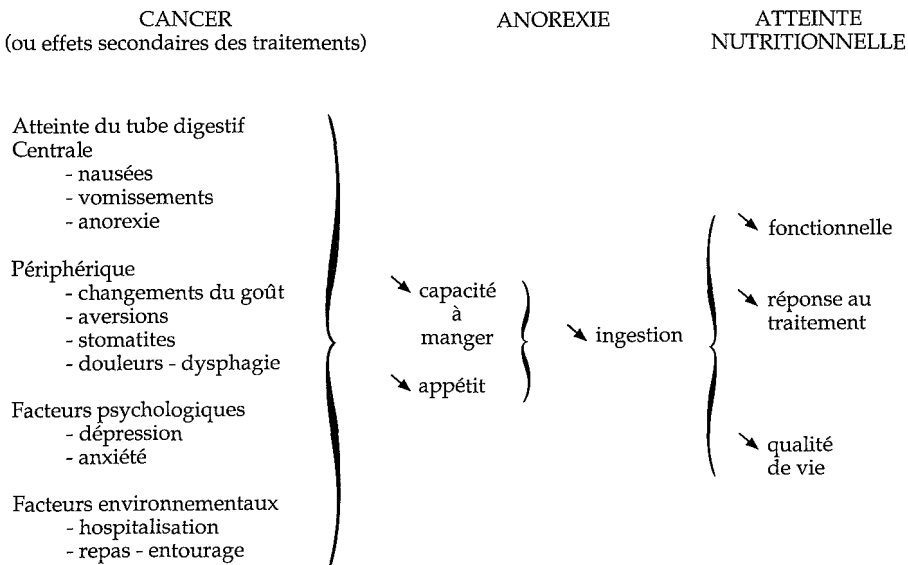


Figure 13.3 : Importance de l'anorexie dans la dénutrition cancéreuse.

Le premier niveau de la prise en charge nutritionnelle correspond à la consultation diététicienne spécialisée (Pichard et coll., 1998). En effet, outre le bilan nutritionnel et la quantification des apports qui seront effectués à cette occasion, la consultation diététique précoce permet de corriger et d'améliorer l'apport nutritionnel quotidien à l'aide de conseils judicieux et/ou de la prescription de compléments qui peuvent avoir un impact considérable en retardant voire en prévenant complètement l'installation d'un état de dénutrition. Il est important de souligner que cette démarche diagnostique et thérapeutique nécessite un professionnel bien entraîné à ce type de problèmes. Ainsi, par exemple, une prescription anarchique de compléments oraux peut avoir un effet opposé au but recherché en provoquant une lassitude précoce, voire une aggravation de l'anorexie. On ne saurait trop insister sur l'importance capitale de cette étape et sur l'intérêt qu'il y aurait à renforcer ce type d'approche et de pratique en médecine de ville.

Le second niveau correspond à la « médicalisation » de l'apport nutritionnel réalisé par voie digestive. Il s'agit d'établir un schéma stratégique nutritionnel permettant de fixer des objectifs ainsi que des seuils d'intervention, afin d'utiliser de manière optimale les différentes ressources thérapeutiques : conseils diététiques, suppléments oraux, nutrition entérale par sonde naso-gastrique, par gastrostomie ou par jéjunostomie. Comme toujours, il importe avant tout d'anticiper tant il est réellement « plus facile de prévenir que de guérir ». Ainsi, par exemple, en est-il de la mise en place précoce d'une gastrostomie percutanée ou d'une jéjunostomie peropératoire au cours d'une laparotomie en prévision des conséquences d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie ou d'une complication prévisible dont l'impact nutritionnel est bien connu (Lee et coll., 1998 ; Lees, 1997). Alors que l'on dispose de moyens thérapeutiques raisonnablement efficaces lorsqu'ils sont judicieusement utilisés, le problème de la bonne coordination ville-hôpital reste posé la plupart du temps. La mise en place de réseaux ville-hôpital sera sans doute un élément majeur pour améliorer la prise en charge globale de l'état nutritionnel de tels patients, à la condition que ce type de réseau ne devienne pas un énième réseau mais que les aspects nutritionnels soient intégrés au sein de structures thérapeutiques plus vastes. Il n'est certainement pas souhaitable de dissocier l'aspect nutritionnel de l'ensemble de la stratégie thérapeutique, à la fois pour la pertinence des indications, en évitant des dérives aussi coûteuses qu'inefficaces, mais aussi pour la réévaluation permanente des objectifs nutritionnels en fonction du cours de la maladie.

Le troisième niveau de la prise en charge nutritionnelle est celui de la médicalisation de l'apport nutritionnel par voie parentérale, exclusivement ou de manière partielle. Il est évident qu'il s'agit d'une situation ultime dans l'escalade thérapeutique, qu'elle soit temporaire à brève échéance ou à plus long terme, voire définitive. Cette approche thérapeutique est pratiquement toujours instaurée dans une structure hospitalière, mais l'existence de centres agréés de nutrition parentérale à domicile permet d'envisager un retour à

domicile même lorsque cette technique reste indispensable pour délivrer aux patients des apports quantitativement et qualitativement suffisants. Là encore, ces patients sont le plus souvent très liés au centre agréé dont ils dépendent et il serait sans doute souhaitable d'obtenir une meilleure intégration avec le médecin traitant à travers un réseau de soins.

En conclusion, l'atteinte nutritionnelle est fréquente au cours des pathologies infectieuses, inflammatoires ou cancéreuses. La sévérité de la dénutrition dépend de très nombreux facteurs : sévérité de l'affection initiale, durée d'évolution, passage à la chronicité, rechutes... mais il convient d'individualiser l'anorexie et la prise alimentaire insuffisante comme facteurs déterminants. Même si les relations physiopathologiques entre affection initiale et risque nutritionnel sont complexes et que les preuves cliniques de l'efficacité des thérapeutiques nutritionnelles sont encore faibles, l'échange réciproque de mauvais procédés entre pathologie initiale et dénutrition ne fait pas de doute et doit inciter tous les professionnels de santé à intégrer systématiquement un volet nutritionnel au sein de la prise en charge globale de ces patients. Enfin, si des moyens thérapeutiques et diagnostiques sont le plus souvent présents, quoiqu'en nombre insuffisant, au niveau des structures hospitalières, il existe une pénurie criante de ces moyens la plupart du temps dans la pratique médicale ambulatoire quotidienne. En particulier, le très faible nombre de diététiciens, associé au remboursement très limité voire au non-remboursement de nombreuses spécialités indispensables à une prise en charge nutritionnelle curative mais aussi préventive sont un facteur péjoratif qui doit être considéré et amélioré. En effet, si l'on considère à la fois l'importance des aspects de prévention et la situation privilégiée des phases de rémission des affections chroniques ou récidivantes dans la correction des atteintes nutritionnelles, on voit bien le rôle majeur qui doit être celui de la pratique médicale ambulatoire.

BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDER JW. Nutritional management of the infected patient. In : Nutrition and Metabolism in patient care. KINNEY JM, JEEJEEBHOY KN, HILL GH, OWEN OE, Eds. Philadelphia : WB Saunders, 1988, 625-634

AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy : position paper. *Ann Int Med* 1989, **110** : 734-736

AOKI TT. Metabolic adaptations to starvation, semistarvation, and carbohydrate restriction. *Prog Clin Biol Res* 1981, **67** : 161-177

AUGUST DA. Nutrition and malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 1990, **6** : 226-231

BABAMETO G, KOTLER DP. Malnutrition in HIV infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1997, **26** : 393-415

BAUE AE. Nutrition and metabolism in sepsis and multisystem organ failure. *Surg Clin North Am* 1991, **71** : 549-565

BEAUFRERE B. Métabolisme protéique. In : *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. LEVERVE X, COSNES J, ERNY P, HASSELMANN M, Eds. Paris : Ed Mariette Guéna, 1998, 63-80

BEAUFRERE B, LEVERVE X. Physiologie du jeûne. In : *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. LEVERVE X, COSNES J, ERNY P, HASSELMANN M, Eds. Paris : Ed Mariette Guéna, 1998, 315-328

BIOLO G, TOIGO G, CIOCCHI B, SITULIN R, ISCRA F et coll. Metabolic response to injury and sepsis : Changes in protein metabolism. *Nutrition* 1997, **13** : 52S-57S

BOLES JM, GARRE MA, YOUINOU PY, MIALON P, MENEZ JF et coll. Nutritional status in intensive care patients : evaluation in 84 unselected patients. *Crit Care Med* 1983, **11** : 87-90

BOZZETTI F, AGRADI E, RAVERA E. Anorexia in cancer patients : prevalence and impact on nutritional status. *Clin Nutr* 1989, **8** : 35-43

BOZZETTI F. Is enteral nutrition a primary therapy in cancer patients ? *Gut* 1994, **35** : 65S-68S

CAHILL G. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970, **282** : 668-675

CAHILL G, HERRERA M, MORGAN A, SOELDNER J, STEINCKE J, LEVY P. Hormone-fuel interrelationships during fasting. *J Clin Invest* 1966, **45** : 1751-1769

CHALLET E, LE MAHO Y, MALAN A. Locomotor activity and utilization of energy reserves during fasting after ventromedial hypothalamic lesions. *Physiol Behav* 1995, **58** : 257-264

CHANDRA RK. Nutrition, immunity, and infection : present knowledge and future directions. *Lancet* 1983, **1** : 688-691

CHEREL Y, LE MAHO Y. Five months of fasting in king penguin chicks : body mass and fuel metabolism. *Am J Physiol* 1985, **249** : R387-R392

CHEREL Y, LE MAHO Y. Refeeding after the late increase in nitrogen excretion during prolonged fasting in the rat. *Physiol Behav* 1991, **50** : 354-349

CHEREL Y, ROBIN J, LE MAHO Y. Physiology and biochemistry of long term fasting in birds. *Can J Zool* 1988, **66** : 159-166

CUTHBERTSON DP. Observations on disturbances of metabolism produced by injury to limbs. *Q J Int Med* 1932, **25** : 233-246

DALY JM, REDMOND HP, GALLAGHER H. Perioperative nutrition in cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1992, **16** : 100S-105S

DELMORE G. Assessment of nutritional status in cancer patients : widely neglected ? *Support Care Cancer* 1997, **5** : 376-380

DOMALDO TL, NATIVIDAD LS. Nutritional management of patients with AIDS and cryptosporidium infection. *Nutritional Supply Service* 1986, 30-31

ESPAT NJ, MOLDAWER LL, COPELAND EM. Cytokine-mediated alterations in host metabolism prevent nutritional repletion in cachectic cancer patients. *J Surg Oncol* 1995, **58** : 77-82

FAISY C, CYNOBER L. Nutrition, immunité, inflammation. In : *Traité de Nutrition Artificielle de l'adulte*. LEVERVE X, COSNES J, ERNY P, HASSELMANN M, Eds. Paris : Ed Mariette Guéna, 1998, 357-367

GIACOSA A, FRASCIO F, SUKKAR SG, RONCELLA S. Food intake and body composition in cancer cachexia. *Nutrition* 1996, 12 : 20S-23S

GORTER R. Management of anorexia-cachexia associated with cancer and HIV infection. *Oncology* 1991, 5 : 13S-17S

GRAILLE V, POUS J, GHISOLFI J. Coût-bénéfice de la nutrition artificielle. In : *Traité de Nutrition Artificielle de l'adulte*. LEVERVE X, COSNES J, ERNY P, HASSELMANN M, Eds. Ed Mariette Guéna, 1998, 623-630

GRANT MM, RIVERA LM. Anorexia, cachexia, and dysphagia : the symptom experience. *Semin Oncol Nurs* 1995, 11 : 266-271

GREENE JB. Clinical approach to weight loss in the patient with HIV infection. *Gastrointest Manifest AIDS* 1988, 17 : 573-586

GRUNFELD C, KOTLER DP. Pathophysiology of the AIDS wasting syndrome. *AIDS Clin Rev* 1992, 191-224

GRUNFELD C, PANG M, SHIMIZU L, SHIGENAGA JK, JENSEN P, FEINGOLD KR. Resting energy expenditure, caloric intake, and short-term weight change in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1992, 55 : 455-460

GRUNFELD C, FEINGOLD KR. Body weight as essential data in the management of patients with human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1993, 58 : 317-318

GRUNFELD C, PANG M, SHIGENAGA JK, JENSEN P, LALLONE R et coll. Serum leptin levels in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81 : 4342-4346

HARRISON LE, BRENNAN MF. The role of total parenteral nutrition in the patient with cancer. *Curr Probl Surg* 1995, 32 : 833-917

HEBER D. Malnutrition in cancer. *UCLA Cancer Center Bulletin* 1987, 13 : 49-53

HEYS SD, PARK KG, GARLICK PJ, EREMIN O. Nutrition and malignant disease : implications for surgical practice. *Br J Surg* 1992, 79 : 614-623

KELLER U. Pathophysiology of cancer cachexia. *Support Care Cancer* 1993, 1 : 290-294

KOTLER DP. Malnutrition in HIV infection and AIDS. *AIDS* 1989, 3 : 175S-180S

KOTLER DP. Management of nutritional alterations and issues concerning quality of life. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997, 16 : 30S-35S

KOTLER DP. Nutritional effects and support in the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Nutr* 1992, 122 : 723S-727S

KOTLER DP. Wasting syndrome : nutritional support in HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994, 10 : 931-934

LAVIANO A, MEGUID MM. Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996, 12 : 358-371

- LAWLER DA. Hormonal response in sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1994, **6** : 265-274
- LE MAHO Y, ROBIN J, CHEREL Y. Starvation as a treatment for obesity : the need to conserve body protein. *News Physiol Sci* 1988, **3** : 21-24
- LEE JH, MACHTAY M, UNGER LD, WEINSTEIN GS, WEBER RS et coll. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, **124** : 871-875
- LEES J. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit : a two year study. *Eur J Cancer Care* 1997, **6** : 45-49
- LEREBOURS E. Aspects réglementaires de la prise en charge. In : *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. LEVERVE X, COSNES J, ERNY P, HASSELMANN M, Eds, Paris : Ed Mariette Guéna, 1998, 613-622
- LEVERVE X, CARPENTIER F, FONTAINE E, BARNOUD D, GUIGNIER M. Réponse hormonale à l'agression et hyperglycémie : rôle de la résistance à l'insuline. Conséquences endocriniennes des états d'agression aiguë. Collection perspectives en réanimation. Paris : Arnette, 1992, 101-120
- LEVERVE X. Dénutrition. In : *Thérapeutique. De la physiologie au traitement*. HILLON P, LE JEUNE C, AUBERT P, Eds, Paris : Frison-Roche 1994, 107-124
- LEVERVE X. Perturbations métaboliques au cours de l'agression : bases physiopathologiques et concepts thérapeutiques. *Nutrition artificielle en réanimation*. Paris : Arnette, 1996, 3-16
- LEVERVE X, FONTAINE E, PERONNET F. Métabolisme énergétique. In : *Encyclopédie médicale chirurgicale endocrinologie-nutrition*. ELSEVIER, Ed. Paris : Elsevier, 1996, 10-371-A-10, 1-12
- LEVERVE X, CANO N. Bioenergetics of the critically ill patient. In : *Critical care nephrology*. RONCO C, BELLOMO R, Eds. Dordrecht : Kluwer Academic Publisher, 1997, 33-45
- LEVERVE X, FONTAINE E, PERONNET F. Bioénergétique. In : *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. LEVERVE X, COSNES J, ERNY P, HASSELMANN M, Eds, Paris : Ed Mariette Guéna, 1998, 13-28
- LILLIOJA S, MOTT DM, SPRAUL M, FERRARO R, FOLEY JE et coll. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993, **329** : 1988-1992
- LOPRINZI CL. Management of cancer anorexia/cachexia. *Support Care Cancer* 1995, **3** : 120-122
- MATTHEWS DE, BATTEZZATI A. Regulation of protein metabolism during stress. *Curr Opin Gen Surg* 1993, 72-77
- MCNAMARA MJ, ALEXANDER HR, NORTON JA. Cytokines and their role in the pathophysiology of cancer cachexia. *J Parenter Enteral Nutr* 1992, **16** : 50S-55S

MELCHIOR JC, CHASTANG C, GELAS P, CARBONNEL F, ZAZZO JF et coll. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients : a controlled randomized prospective trial. The French Multicenter Total Parenteral Nutrition Cooperative Group Study. *AIDS* 1996, **10** : 379-84

MELCHIOR JC, GELAS P, CARBONNEL F, ZAZZO JF, HENZEL D et coll. Improved survival by home total parenteral nutrition in AIDS patients : follow-up of a controlled randomized prospective trial. *AIDS* 1998, **12** : 336-337

MELCHIOR JC, GOULET O. Nutrition et infection par le VIH. Paris : Masson, 1998, 1-288

MERCADANTE S. Nutrition in cancer patients. *Support Care Cancer* 1996, **4** : 10-20

MICHIE HR. Metabolism of sepsis and multiple organ failure. *World J Surg* 1996, **20** : 460-464

MOE G. Enteral feeding and infection in the immunocompromised patient. *Nutr Clin Pract* 1991, **6** : 55-64

MOLDAWER LL, ROGY MA, LOWRY SF. The role of cytokines in cancer cachexia. *J Parenter Enteral Nutr* 1992, **16** : 43S-49S

NAYEL H, EL-GHONEIMY E, EL-HADDAD S. Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition* 1992, **8** : 13-18

NITEMBERG G, RAYNARD B, ANTOUN S. Physiopathologie de la dénutrition cancéreuse. In : *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. LEVERVE X, COSNES J, ERNY P, HASSELMANN M Eds, Paris : Ed Mariette Guéna, 1998, 665-672

NIXON DW. Cancer, cachexia, and diet : lessons from clinical research. *Nutrition* 1996, **12** : 52S-56S

NIYONGABO T, BOUCHAUD O, HENZEL D, MELCHIOR JC, SAMB B et coll. Nutritional status of HIV-seropositive subjects in an AIDS clinic in Paris. *Eur J Clin Nutr* 1997, **51** : 637-640

OTTERY FD. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Semin Oncol* 1995, **22** : 98S-111S

PICHARD C, GIROD V, KAMMER A, PONARD D, SOTTAS MC. Conseils diététiques et supplémentation orale nutritive. In : *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. LEVERVE X, COSNES J, ERNY P, HASSELMANN M Eds, Paris : Ed Mariette Guéna, 1998, 433-443

PLATA SALAMON CR. Anorexia during acute and chronic disease. *Nutrition* 1996, **12** : 69-78

RICOUR C. Stratégie de la prise en charge à l'hôpital. In : *Traité de Nutrition Artificielle de l'adulte*. LEVERVE X, COSNES J, ERNY P, HASSELMANN M Eds, Paris : Ed Mariette Guéna, 1998, 631-635

ROBIN J, FRAIN M, SARDET C, GROSCOLAS R, LE MAHO Y. Protein and lipid utilization during long term fasting in emperor penguins. *Am J Physiol* 1988, **254** : R61-R68

SAMRA JS, SUMMERS LK, FRAYN KN. Sepsis and fat metabolism. *Br J Surg* 1996, **83** : 1186-1196

SHANGRAW RE, JAHOOOR F, MIYOSHI H, NEFF W, STUART CA et coll. Differentiation between septic and postburn insulin resistance. *Metabolism* 1989, **38** : 983-989

SWINBURN BA, NYOMBA BL, SAAD MF, ZURLO F, RAZ I et coll. Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. *J Clin Invest* 1991, **88** : 168-173

TAYEK JA. A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. *J Am Coll Nutr* 1992, **11** : 445-456

THOUZEAU C, LE MAHO Y, LARUE ACHAGIOTIS C. Refeeding in fasted rats : dietary self-selection according to metabolic status. *Physiol Behav* 1995, **58** : 1051-1058

TISDALE MJ. Cancer cachexia : metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition* 1997, **13** : 1-7

TOOMEY D, REDMOND HP, BOUCHIER HAYES D. Mechanisms mediating cancer cachexia. *Cancer* 1995, **76** : 2418-2426

14

Point de vue du généraliste

La clinique de la dénutrition (asthénie, fatigabilité) est peu spécifique et donc peu utilisable comme moyen de dépistage, de diagnostic et de suivi. Il convient, par conséquent, d'utiliser les marqueurs à la disposition du médecin généraliste.

Marqueurs de dénutrition

Différentes évaluations pourraient théoriquement être utilisées en médecine générale.

Marqueurs anthropométriques

La pesée est un geste simple à réaliser systématiquement en consultation comme en visite à domicile et à transcrire dans le dossier médical du patient. Cette donnée élémentaire de l'examen clinique manque parfois dans les dossiers de médecine générale. C'est ainsi qu'un audit clinique réalisé en 1995 puis en 1997 par le Groupe lorrain d'Audit médical (Birge, 1999) montre que 51 % seulement des dossiers des patients comportent une pesée annuelle. Ce taux passe à 69 % lors du deuxième tour de l'audit, en 1997, ce qui prouve que des médecins motivés peuvent modifier leur pratique dans ce domaine et que des progrès sont réalisables. La pesée systématique de tous les patients suivis en médecine générale permet de mettre en place le suivi pondéral. Une perte de poids peut alors être repérée, chiffrée et déclencher l'enquête étiologique.

Lors de l'hospitalisation d'un patient, l'évolution du poids doit apparaître clairement dans la lettre de sortie. Ces repères sont particulièrement précieux pour les patients en perte d'autonomie dont la pesée en ambulatoire est parfois difficile. Nous n'avons pas trouvé d'évaluation publiée de cette pratique, la mention du poids dans la lettre de sortie, mais l'expérience indique que, là aussi, des progrès sont concevables.

La pesée à domicile est presque toujours omise par le médecin ou le personnel soignant. Dans un certain nombre de situations, la pesée est difficilement réalisable : patients âgés à mobilité réduite, troubles de l'équilibre, grabatisation, absence de balance suffisamment fiable... Dans d'autres cas, c'est le manque de disponibilité du médecin et du patient qui est un obstacle à la

pesée. Le médecin n'y pense pas, le patient est réticent, la balance n'est pas accessible... Les patients pris en charge par les services de soins à domicile pourraient bénéficier d'une pesée systématique lors de la toilette, encore faudrait-il qu'un dossier de soins infirmiers soit utilisé et rempli par les différents intervenants (Agence nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé – ANAES, 1997).

La mesure de la taille est indispensable pour calculer l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le seul marqueur anthropométrique utilisable de façon courante en médecine générale. Le suivi de l'IMC permet de repérer les dénutritions en cours de constitution et de suivre leur évolution. La mesure de la taille lors des hospitalisations est également un renseignement précieux. Les difficultés rencontrées dans le suivi pondéral en médecine générale sont encore amplifiées quand il s'agit du suivi statural : la mesure de la taille de l'adulte n'est pas encore un geste courant en médecine générale. Quand il s'agit d'une personne âgée, la seule mesure de la taille (difficile) n'est plus opérationnelle en raison de sa fréquente diminution. En effet, les tassements vertébraux, l'amincissement des disques intervertébraux et l'accentuation de la cyphose dorsale réduisent la taille et compliquent encore sa mesure et son interprétation. Il faudrait alors recourir à l'estimation de la taille « adulte » du sujet âgé par la distance talon-genou et à l'utilisation de formules : cette procédure est trop longue pour être couramment utilisée en médecine générale.

Impédancemétrie

Cet examen simple permet de déterminer la composition corporelle et de mesurer les variations de la masse maigre et de la masse grasse. La mise sur le marché d'appareils accessibles en médecine générale (moins de 1 000 F) est encourageante, même si ces appareils demandent à être validés et si la place de l'impédancemétrie en médecine générale n'a pas encore été évaluée.

Dosages biologiques

Le dosage de l'albuminémie est utilisé en médecine générale, dans les situations à risque ou lorsque les marqueurs anthropométriques évoquent une dénutrition. La ferritinémie est le marqueur le plus sensible et le plus spécifique de la carence martiale, particulièrement fréquente chez les enfants et les femmes réglées.

Évaluation multifactorielle

Le « MNA » (*Mini nutritional assessment*) est théoriquement utilisable en médecine générale, en particulier chez les personnes âgées, mais sa place n'a pas été évaluée et le temps que requiert cet examen est un obstacle à sa réalisation.

Prévalence de la dénutrition

La prévalence de la dénutrition en médecine générale n'est pas connue. Une étude américaine récente conduite sur 441 patients visités a permis de poser le diagnostic de dénutrition dans un peu moins de 10 % des cas. Ces chiffres confirment ceux d'une étude anglaise qui retrouve 7 % de dénutrition dans une population âgée en ville (Serfaty-Lacrosnière, 1997 pour revue).

Dictionnaire des résultats de consultation en médecine générale

Dans le cadre d'une enquête réalisée par la Société française de médecine générale (1996), 120 médecins ont enregistré leurs « résultats de consultation » durant 6 mois. Ils ont ainsi identifié 200 résultats de consultation qui sont représentatifs de plus de 95 % de l'activité des médecins généralistes français. Cette enquête révèle que la dénutrition n'est pas retenue comme résultat de consultation dans ce travail. Il apparaît cependant que le résultat de consultation « amaigrissement » (perte de poids involontaire et inexplicquée) représente 0,13 % des résultats de consultation, soit 6 à 10 actes par an et par médecin. Il n'est pas possible de déterminer la raison de l'absence du résultat de consultation « dénutrition » : faible prévalence réelle ou sous-estimation diagnostique ? Par ailleurs, le résultat de consultation « anorexie/boulimie » représente 0,05 % des résultats de consultation, soit environ 2 à 3 actes par médecin et par an.

Problème des personnes âgées

Au 1^{er} janvier 1998, plus de 15 % de la population française avaient plus de 65 ans ; cette proportion devrait s'élever à 20 % en 2015 (Lévy, 1998). La dénutrition protéino-énergétique atteindrait 5 % de la population âgée vivant à domicile, ce qui représenterait actuellement 4 à 5 personnes âgées dénutries dans une clientèle de médecine générale (approximation basée sur une moyenne de 1 000 patients dans une clientèle de médecine générale et en faisant abstraction des personnes âgées institutionnalisées). C'est dans cette population que se situe la majorité des patients dénutris en médecine générale. Dans l'avenir, c'est également dans cette population que se poseront le plus de problèmes de dénutrition. En outre, l'entrée « dans la vieillesse » de populations qui ont vécu une partie de leur vie active dans une situation de grande précarité entraînera la création d'un groupe à haut risque de pauvreté et de dénutrition potentielle.

Étiologie de la dénutrition

Toute pathologie grave est à risque de dénutrition, ce qui explique d'ailleurs la faible prévalence de la dénutrition en médecine générale. Les agressions, infectieuses, traumatiques ou inflammatoires, de même que les situations

entraînant des défauts d'apport énergétique exposent au risque de dénutrition, notamment chez les personnes âgées dont l'équilibre nutritionnel est fragile. Dans la pratique quotidienne, un certain nombre de situations pathologiques à haut risque de dénutrition peut être identifié :

- maladie cancéreuse : par elle-même et par les thérapeutiques mises en œuvre (notamment la chimiothérapie) ;
- sida ;
- malades en fin de vie : il faut respecter la volonté du patient et les souhaits de son entourage. Le confort physique et psychologique du patient est au centre de la décision qui sera prise par rapport à l'alimentation. Dans ce cadre, il faut parfois savoir accepter la dénutrition ;
- pathologie digestive : les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les malabsorptions, l'entérocolite radique, les pancréatites chroniques ;
- pathologie psychiatrique : anorexie mentale, boulimie/vomissements, dépressions ;
- pathologie bucco-dentaire : la mauvaise prise en charge des soins et prothèses dentaires est un facteur aggravant de dénutrition, notamment chez la personne âgée ;
- grandes défaillances viscérales : insuffisance cardiaque, respiratoire, rénale (le suivi des patients en dialyse est assuré le plus souvent en milieu spécialisé et la prise en charge de la dénutrition échappe alors au généraliste).

Dans ces situations, le praticien devrait être particulièrement vigilant afin de ne pas méconnaître une dénutrition en cours d'installation.

La pauvreté est un facteur de risque de déséquilibre nutritionnel dans les pays économiquement développés. La progression actuelle des phénomènes de précarisation (Rapport du Haut Comité de Santé publique, 1998) est dans ce cas particulièrement préoccupante.

Chez les personnes âgées, au risque de dénutrition induit par les pathologies précédentes s'ajoutent des éléments péjoratifs plus spécifiques : l'isolement social favorisé par le veuvage et le milieu urbain, les difficultés motrices et la diminution des ressources pécuniaires qui diminuent l'accessibilité et la diversité alimentaires, les troubles du goût et de l'odorat, la sécheresse buccale et les mauvais états dentaires (ou les appareillages insuffisants), les dépressions plus ou moins masquées. La pathologie iatrogène peut être également en cause : polymédication réalisant un véritable « repas médicamenteux », sécheresse buccale induite par de nombreux produits, poursuite de régimes ou d'interdits alimentaires qui réduisent encore la diversité de l'alimentation.

Carences en micronutriments

En pratique de médecine générale, ce sont les carences martiales qui sont essentiellement repérées. La prévalence de la carence martiale en France a été étudiée en 1993 sur une population de 1 108 sujets âgés de 6 mois à 97 ans,

représentatifs de l'ensemble de la population du Val-de-Marne : une carence martiale est mise en évidence chez 29,2 % des enfants âgés de 6 mois à 2 ans, 13,6 % des enfants entre 2 et 6 ans, 15,4 % des jeunes filles âgées de 14 à 18 ans et 10 % des femmes entre 18 et 30 ans. Les conséquences cliniques de la carence martiale isolée ne sont pas établies avec certitude mais l'ANAES recommande cependant un dosage de la ferritinémie tous les 5 ans chez les femmes réglées et le traitement de toute carence documentée (ANAES, 1996). Il est à noter que les femmes porteuses d'un stérilet constituent un groupe à haut risque de carence martiale (28 % d'entre elles auraient une déplétion totale des réserves en fer selon les constatations en cours dans l'enquête SU.VI.MAX).

En ce qui concerne les femmes enceintes, l'ANAES recommande le dépistage de la carence martiale et de l'anémie par un hémogramme et un dosage de la ferritine sérique au cours du premier trimestre de chaque grossesse, afin de commencer précocement une thérapeutique martiale si nécessaire. L'administration systématique d'un supplément de fer aux femmes enceintes n'est pas recommandée par le groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique en l'absence de preuves suffisantes d'efficacité (*Guide canadien de médecine clinique et préventive*, 1994a).

La prévalence exacte de la carence martiale chez les nourrissons nourris aux laits premier et deuxième âge enrichis en fer n'est pas connue (ANAES, 1996). Un dépistage systématique est difficilement concevable. Le groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique ne le recommande que chez les nourrissons à haut risque : nourrissons issus de familles défavorisées sur le plan socio-économique, nourrissons hypotrophiques ou nourris exclusivement au lait de vache au cours de leur première année de vie (*Guide canadien de médecine clinique et préventive*, 1994b). La prévention primaire par l'allaitement maternel et l'utilisation de laits supplémentés est l'attitude actuellement adoptée en France.

La carence d'apport en calcium chez la personne âgée est bien connue mais ses conséquences cliniques ne sont pas clairement établies. Le déficit en calcium et en vitamine D est particulièrement marqué chez les personnes âgées vivant en institution ou confinées à domicile pour lesquelles il est justifié de recommander une supplémentation (Expertise collective INSERM, 1996).

Les carences en vitamines du groupe B chez l'alcoolique posent le problème de leur mise en évidence. La pertinence d'un traitement systématique reste à démontrer et se heurte actuellement en France au non-remboursement de la supplémentation vitaminique.

Prise en charge diététique et médicamenteuse

La priorité sera toujours donnée à l'alimentation spontanée qui peut être enrichie en lait en poudre, en gruyère râpé. L'utilisation traditionnelle du

« lait de poule » (lait plus œufs) pourrait être encouragée. Les conseils d'un diététicien seraient utiles mais ces professionnels ne sont pas disponibles en médecine ambulatoire.

Des suppléments nutritionnels peuvent rendre transitoirement service. Actuellement, seul le Renutryl® 500 a le statut de médicament (AMM 1965 validée en 1992) remboursable par l'Assurance maladie (à 35 %) pour tous les patients et à 100 % en cas d'affection de longue durée (ALD). Il se présente sous forme de flacons de 375 ml apportant 500 calories (protides 25 %, lipides 20 %, glucides 55 %), à un prix public de 17,50 F le flacon. Il n'est pas toujours adapté, en particulier en cas de non intégrité fonctionnelle du tube digestif ou lorsqu'il existe un besoin nutritionnel spécifique. Par ailleurs, son acceptabilité est variable et une lassitude apparaît fréquemment : c'est pourquoi il serait souhaitable que d'autres produits soient remboursés, permettant une diversité de goûts et de textures.

Le Cétoran® 5 g (oxoglutarate de L-ornitine) est un adjuvant de la nutrition chez le sujet âgé dénutri, la dénutrition étant ici définie par des critères (perte de poids d'au moins 3 kg au cours des 6 derniers mois, associée soit à un indice de masse corporelle inférieur à 22, soit à une albuminémie inférieure à 36 g/l) différant de ceux couramment admis. Le Cétoran 5 g dispose de l'AMM depuis 1996 et est remboursé à 65 % par l'Assurance maladie. Il est vendu en officine par boîtes de 10 sachets au prix public de 161,40 F pour 5 jours de traitement. L'intérêt de ce produit ne fait pas toutefois l'unanimité : selon la revue « Prescrire » (1994, 1997), l'analyse des essais cliniques effectués ne permet pas de démontrer l'utilité clinique du Cétoran® 5 g.

Enfin, certains nutriments énergétiques ont obtenu le remboursement sur la base du TIPS dans des états pathologiques bien définis. Il s'agit de produits ayant reçu au préalable l'autorisation du ministère de l'Économie. En 1999, quatre indications sont prises en charge par le Tarif interministériel des prestations sanitaires (TIPS) : mucoviscidose, épidermolyse bulleuse dystrophique ou dermolytique, patients séropositifs dont la perte de poids est au moins égale à 5 % de leur poids habituel et, depuis 1998, maladies neuromusculaires pour les patients présentant une perte de poids supérieure à ou égale à 5 % de leur poids habituel ou pour les enfants présentant une stagnation staturopondérale durant une période de 6 mois. La prescription de ces nutriments peut être effectuée par tout médecin, en ville comme à l'hôpital, sans durée limitée de prise en charge. Les arrêtés TIPS prévoient une prise en charge limitée à une participation à l'achat pour 100 kcal. Par ailleurs, un certain nombre d'aliments sont remboursés dans le cadre bien défini de la prise en charge des maladies métaboliques.

En conclusion, il peut paraître paradoxal de s'intéresser à la question de la dénutrition dans un pays riche où les produits alimentaires sont en excès et où l'obésité est un problème de santé publique. Cependant, il apparaît que la dénutrition touche non seulement une partie importante de la population

institutionnalisée et hospitalisée, mais également la population qui, pour diverses pathologies, consulte en médecine générale.

BIBLIOGRAPHIE

Actualité des médicaments. Rayon des nouveautés : médicaments à l'hôpital. *Prescrire* 1994, **14** : 141-142

Actualité des médicaments. Rayon des nouveautés : copies et compléments de gamme. *Prescrire* 1997, **17** : 581

ANAES. Recommandations pour la tenue du dossier de soins infirmiers du malade à domicile. Juin 1997 : 1-53

BIRGE J. Audit sur la surveillance du poids en médecine générale. *Rev Prat MG* 1999, **12** : 222-225

CONCOURS MEDICAL. Recommandations et références médicales de l'ANAES 1996, **40** : 43-54

EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. Ostéoporose, stratégies de prévention et de traitement, 1996

Guide canadien de médecine clinique préventive. Groupe Communication Canada éditeur, 1994a : 72-81

Guide canadien de médecine clinique préventive. Groupe Communication Canada éditeur, 1994b : 276-288

LEVY ML. La population de la France 1995-1997. INED. *Population et Société* 1998, **333** : 1-4

RAPPORT DU HAUT COMITE DE SANTE PUBLIQUE. La progression de la précarité en France et ses effets sur la santé. Février 1998

Société française de médecine générale, Décembre 1996

Serfaty-Lacrosnière. La dénutrition des malades en 1997 : état des lieux. Syndicat français des aliments de l'enfance et de la diététique. 1997, 45p

Synthèse

Les carences nutritionnelles témoignent d'un déséquilibre entre les apports alimentaires et les besoins en macronutriments (protéines, lipides, glucides) et micronutriments (vitamines et oligo-éléments). Elles peuvent concerner tout sujet (enfant, adulte, personne âgée) présentant une pathologie ou un trouble du comportement alimentaire. Indépendamment d'une baisse globale d'apport, on peut observer des carences en micronutriments à différents âges de la vie (nouveau-nés, enfants en période de croissance, femmes non ménopausées, personnes âgées).

Il existe des signes d'alerte de la dénutrition relativement simples à mettre en évidence : une diminution du poids corporel de 5 % à 10 % sur une période de 6 mois (en l'absence de toute restriction alimentaire de la part du sujet), un index de masse corporelle (rapport entre le poids et la taille au carré) inférieur à $18,5 \text{ kg/m}^2$ (à l'exception des maigreur constitutionnelles) ou un taux d'albumine sérique inférieur à 35 g/l. Chez l'enfant, un rapport poids/taille inférieur à 85 % ou un index de masse corporelle inférieur au troisième percentile doivent alerter le soignant. De même, une dénutrition doit être suspectée chez tout enfant quittant son couloir de croissance pondérale présenté sur la courbe de croissance du carnet de santé.

Les personnes âgées sont les plus exposées à la dénutrition, essentiellement pour des raisons socio-économiques. Il est important de prendre en compte la dimension multifactorielle d'une dénutrition (socio-économique, culturelle, psychologique et relationnelle...). Dans le cadre d'une dénutrition liée à une pathologie, si le premier geste à effectuer est de traiter la pathologie elle-même, il est également nécessaire d'envisager de façon précoce une prise en charge nutritionnelle adaptée.

Choisis selon le contexte clinique, différents marqueurs permettent de reconnaître la dénutrition, d'apprécier sa gravité et d'en suivre l'évolution

Les marqueurs de la dénutrition protéino-énergétique ont pour but d'aider à la reconnaissance d'un état clinique ou infraclinique de dénutrition, à l'appréciation de sa gravité, à la compréhension de sa physiopathologie et à l'évaluation de l'efficacité de son traitement.

Compte tenu de l'extrême diversité et complexité des facteurs étiologiques en cause, aucun marqueur ne dispose d'une sensibilité et d'une spécificité telles

qu'il pourrait être considéré isolément. De plus, l'intérêt clinique réel de la mesure d'un marqueur de la dénutrition passe par la comparaison à des valeurs de référence et par la définition de seuils pathologiques. De telles valeurs et de tels seuils restent à établir pour de nombreux marqueurs aujourd'hui disponibles.

L'association de marqueurs anthropométriques (poids, index de corpulence, circonférence brachiale...), biologiques (créatininurie des 24 heures, albumine plasmatique...) et/ou immunologiques (comptage lymphocytaire, sensibilité cutanée retardée...) est proposée dans un grand nombre de situations. Le choix des associations dépend de l'objectif (dépistage, évaluation du risque de morbidité/mortalité, décision d'une thérapeutique nutritionnelle adaptée), du contexte clinique et technique dans lequel se déroule l'évaluation de l'état nutritionnel (domicile, cabinet médical, hôpital...), du degré d'urgence thérapeutique et de l'expérience de l'évaluateur qu'il soit praticien ou diététicien. Des grilles d'évaluation multifactorielle ont été élaborées et parfois validées. L'étude de la composition corporelle nécessite également l'association de marqueurs. C'est dans ce cadre que l'impédancemétrie pourrait occuper demain une place de choix dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des dénutritions. Des marqueurs fonctionnels restent à développer pour l'évaluation du statut nutritionnel, en association avec d'autres marqueurs.

Tableau 1 : Marqueurs de la dénutrition utilisables dans différentes situations cliniques

Évaluation diagnostique de l'état nutritionnel	Évaluation nutritionnelle pronostique
Poids, taille	Index PNI ¹ : Albumine, transferrine, pli cutané tricipital, sensibilité cutanée retardée
Indice de masse corporelle	Index NRI ² : Albumine, poids actuel, poids usuel
Anthropométrie	Index PINI ³ : Albumine, transthyrétine, protéine C-réactive, orosomucoïde
Impédancemétrie	Index de Mac Clave : Albumine, transferrine, transthyrétine, lymphocytes, poids corporel
Évaluation de la prise alimentaire et de son contexte	Évaluation globale subjective
Force musculaire	
Créatininurie/Taille	
Protéines sériques	
<i>Mini nutritional assessment</i>	
<i>Nutrition screening initiative</i>	

¹ : Indice nutritionnel pronostique ; ² : Indice de risque nutritionnel ; ³ : Indice pronostique nutritionnel et inflammatoire

Le dépistage de la dénutrition, l'appréciation de sa gravité et l'évaluation de l'efficacité des mesures thérapeutiques justifient la répétition des mesures. Le rythme en est déterminé par la sensibilité des marqueurs choisis et la situation clinique.

La prévalence de la dénutrition varie selon l'âge et les circonstances de la vie et peut atteindre 80 % chez les personnes âgées vivant en institution

La prévalence de la dénutrition en population générale est difficile à évaluer. En France, des données obtenues dans différents groupes permettent par recoupement d'envisager l'ampleur du problème. Les personnes âgées sont les plus exposées à la dénutrition protéino-énergétique : la proportion de sujets présentant un indice de masse corporelle faible diminue à l'âge adulte pour augmenter de nouveau après 60 ans. Ce phénomène est beaucoup plus marqué chez les femmes que chez les hommes. La prévalence de la dénutrition, estimée à près de 5 % chez les personnes de plus de 65 ans (soit près de 450 000 personnes), augmente lorsqu'elles sont en institution. Elle peut y varier de 40 % à 80 %, ce qui implique la mise au point d'une stratégie de prévention de la dénutrition chez la personne âgée avant que la perte d'autonomie n'intervienne.

Cette augmentation des risques de dénutrition semble en grande partie être le fait de l'hospitalisation. De fait, 30 % à 50 % des patients hospitalisés, quel que soit leur âge, présentent une dénutrition. Chez les dialysés, ce pourcentage est de 30 %, ce qui représente plus de 8 000 patients. Chez l'enfant hospitalisé, la prévalence de la dénutrition est de l'ordre de 8 % à 16 %.

Les carences isolées les plus fréquemment rencontrées concernent des micronutriments tels que le fer et les folates chez les enfants en période de croissance rapide, les adolescents et les femmes non ménopausées. Des carences en calcium sont également relevées chez les adolescentes et les femmes enceintes. Un déficit en vitamine D est de façon quasi constante retrouvé chez le vieillard handicapé, quel que soit son lieu de vie (à domicile ou en institution).

La réaction inflammatoire est la cause la plus fréquente de dénutrition dans les pays développés

Si la dénutrition est encore la cause la plus fréquente de déficit immunitaire dans le monde, à l'inverse, dans les pays développés, c'est la réaction inflammatoire qui est à l'origine d'une dénutrition. Celle-ci est rapidement compliquée d'infections, accélérées par les lésions des barrières muqueuses et cutanées dues aux carences. L'infection ou toute lésion tissulaire stimule la

réponse immunitaire qui mobilise la masse protéique de l'organisme au profit des réponses inflammatoires. Il en résulte une dénutrition avec fonte musculaire, hypercatabolisme et baisse des protéines de transport. Mais la réaction inflammatoire permet l'élimination de l'agent infectieux et constitue, à ce titre, une réponse bénéfique.

Le traitement des cas de dénutrition est d'abord celui de la cause, infection, ischémie ou cancer. Le traitement nutritionnel est nécessaire pour limiter la perte de masse protéique, mais insuffisant. La variété des étiologies qui sont souvent multifactorielles rend difficile tout essai thérapeutique nutritionnel autonome selon le modèle de l'essai thérapeutique classique.

Les carences spécifiques jouant sur la réponse immunitaire sont plutôt rares, en dehors de celles associées à une carence protéique ou protéino-énergétique. Il s'agit le plus souvent de carences extrêmes (zinc, folates, vitamine B12) dont la correction permet de rétablir la fonction immunitaire. En revanche, une supplémentation en l'absence de carence n'a pas montré d'effet bénéfique et pourrait même être nocive.

La dénutrition de l'enfant est toujours la complication d'une pathologie

La carence d'apport énergétique ou protéique isolée est rare dans les pays développés. En fait, la dénutrition chez l'enfant est pratiquement toujours secondaire à une pathologie qui perturbe l'équilibre entre les apports et les besoins indispensables au développement staturo-pondéral de l'enfant. En effet, la caractéristique essentielle de l'enfance étant la croissance, toute situation menant à une dénutrition chez l'enfant affecte la croissance pondérale puis staturale. La cinétique de la croissance peut être évaluée rapidement et alerter le médecin sur un enfant qui quitte son couloir de croissance pondérale. Si la situation se pérennise, la croissance staturale s'infléchit en règle générale 4 à 6 mois après celle du poids. Il existe toutefois certaines limites aux courbes de croissance, et le calcul poids/taille (poids exprimé par rapport au poids moyen d'un enfant de cette taille en %) est considéré comme plus informatif de l'état nutritionnel. Un rapport poids/taille inférieur à 80 % correspond à une dénutrition franche.

La gravité de la dénutrition dépend de son amplitude et de la vitesse à laquelle elle s'installe, mais aussi de sa cause et de la capacité de l'enfant à y faire face. La nutrition fait partie de la prise en charge globale de nombreuses pathologies en pédiatrie. Elle est un élément clé de la thérapeutique dans l'insuffisance intestinale et les maladies métaboliques (phénylcétonurie, aciduries organiques...), et fait partie du schéma thérapeutique de la maladie de Crohn et de la mucoviscidose. La prise en charge nutritionnelle s'intègre dans celle plus globale d'un nombre croissant de pathologies (myopathie de Duchenne

de Boulogne, cardiopathie congénitale, sida, syndrome prolifératif...). Un effort reste à fournir pour étendre une prise en charge de qualité à un nombre plus grand de situations pathologiques.

La nutrition, lorsqu'elle est spécifique, est destinée à moduler une fonction physiologique. Elle concerne certains acides aminés et acides gras qui pourraient être utilisés pour modifier le métabolisme protéique (glutamine...) ou la réponse immunitaire (arginine, acides gras de la série n-3...).

En marge d'une assistance nutritionnelle tournée vers la pathologie, les conséquences de la précarité sur l'état nutritionnel de l'enfant constituent un phénomène préoccupant qui nécessite d'être évalué. Un faible niveau de ressources est un facteur de risque de carences spécifiques, notamment en fer, dont le retentissement sur le développement psychomoteur de l'enfant constitue un enjeu de santé publique.

La dénutrition peut résulter d'une déviation des conduites alimentaires qui dépendent de multiples facteurs socio-économiques, culturels, psychologiques et pathologiques

L'état de la masse grasse et de la masse maigre d'un individu dépend de la balance qu'il assure entre les apports et les pertes énergétiques ; le flux anabolique est directement dépendant de la prise alimentaire estimée en termes quantitatifs (bilan calorique). Ce niveau d'équilibre, même dans ses valeurs les plus basses, résulte d'un échange de messages entre le corps et le cerveau, ce dernier déterminant la prise alimentaire au travers de différents états de motivation : faim, satiété, appétits spécifiques pour les macronutriments. Plusieurs de ces messages émis par l'organisme en direction du cerveau ont été identifiés : ils sont de diverses natures, métaboliques (consommation cellulaire de glucose, concentration intracérébrale de tryptophane et de tyrosine, acides aminés précurseurs respectivement de sérotonine, dopamine et noradrénaline), hormonales, en relation avec la digestion (cholécystokinine, *glucagon like peptide 1*, insuline, et le dernier identifié, la leptine ou protéine ob, hormone produite par le tissu adipeux, disposant de transporteurs et de récepteurs au niveau cérébral).

À côté de ces fonctions primaires, « manger » et « boire », l'individu affirme également son existence à travers ses fonctions cognitives et relationnelles. Ces registres ne sont pas indépendants les uns des autres et les contrôles réalisés dans le cadre de l'homéostasie physiologique de l'individu se complètent d'interactions assurant l'homéostasie comportementale. L'élevage des enfants, les habitudes familiales, les traditions, les tabous alimentaires, les

nécessités socio-économiques, le domaine socio-culturel mettent progressivement en place des procédures qui, confrontées à l'environnement, déterminent le comportement alimentaire. À cette complexité s'ajoute le fait que les modalités de la prise alimentaire et l'image corporelle qui en découle sont des modes relationnels utilisés par l'individu pour communiquer avec ses congénères et exprimer sa personnalité au monde. Ce registre particulier des fonctions relationnelles se réalise au travers des conduites alimentaires. De nombreux neuromédiateurs et circuits nerveux, surtout localisés dans l'hypothalamus, le système limbique et le tronc cérébral, interviennent dans ces mécanismes. Les neurotransmetteurs concernés, localisés dans des populations neuronales particulières, sont la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine et, parmi les neuropeptides, la corticolibérine, la vasopressine, la neurotensine, l'hormone de mélanocortine, l'hormone de mélanostimulation considérées comme agents satiétants ou anorexigènes et le neuropeptide Y, la galanine, les orexines, les opiacés endogènes (endorphines, dynorphines, enképhalines) considérés comme agents orexigènes.

L'état pathologique, au travers de la communication entre les systèmes immunitaire et nerveux, notamment par les interleukines 2 et 6, peut entraîner la mise en jeu des systèmes neuronaux anorexigènes ou satiétants ; des peptides sécrétés spécifiquement par les cellules tumorales malignes peuvent également intervenir dans les contrôles de la prise alimentaire : c'est le cas du TNF α (*Tumor necrosis factor*) et du le CART (*Cocaine-amphetamine-regulated transcript*), dernier facteur mis en évidence dans ce type de pathologie. Tous ces médiateurs diminuent la prise alimentaire, conduisent à des états de maigreur et peuvent être à l'origine de dénutrition sévère.

Il est devenu important de prendre en compte l'évolution multifactorielle d'une dénutrition et, comme il est maintenant courant de le faire pour les facteurs physiologiques et pathologiques, de mettre en œuvre des réponses appropriées aux facteurs de nature socio-économique, culturelle, psychologique ou relationnelle. Dans le cadre de procédures de renutrition, une rééducation de ces aspects comportementaux est nécessaire pour obtenir des résultats durables.

Les troubles des conduites alimentaires, l'anorexie mentale et, à un degré moindre, la boulimie, représentent des causes graves et spectaculaires de dénutrition à l'adolescence

Les troubles des conduites alimentaires sont préoccupants par leur fréquence, puisque 1 à 1,5 % des adolescentes et 0,15 % à 0,2 % des adolescents sont concernés par l'anorexie, et respectivement 3 % à 5 % et 1 % à 2 % par la boulimie (selon les critères de sévérité retenus). Les conséquences de ces

troubles contribuent à leur gravité, puisque l'on observe une mortalité autour de 7 % à 10 %, conséquences de la dénutrition ou par suicide, une chronicisation du trouble et des séquelles somatiques (ostéoporose, problèmes de fertilité) et psychiques (dépression, peur du contact, perte des intérêts, vécu persécutif). Plus d'une anorexique sur deux aura une phase boulimique au cours de l'évolution. Enfin, ces troubles des conduites alimentaires concernent une population jeune présentant jusqu'alors un développement normal et en bonne santé physique.

Il s'agit de troubles psychiques, mais dont le retentissement physique est un facteur de risque, et qui contribuent à entretenir la conduite pathologique.

Le diagnostic en est aisé et le plus souvent évident devant l'association d'un amaigrissement rapide et important, d'une apparente anorexie qui est en fait un refus actif de se nourrir et d'une aménorrhée, signes auxquels s'associent un déni de la maigreur, une peur de grossir et/ou un désir sans fin de maigrir, des troubles de l'image du corps, des comportements de contrôle du poids : vomissements provoqués, prise abusive de laxatifs, hyperactivité physique, ainsi que des attitudes paradoxales à l'égard de la nourriture (vols, intérêts passionnels pour tout ce qui concerne l'alimentation, souci de nourrir les autres..).

En revanche, le trouble demeure largement méconnu dans sa réalité et dans sa gravité et fait l'objet d'une excessive tolérance de la part de la famille et de l'environnement social, facilitant un retard à la mise en place d'un traitement. Celui-ci comporte trois volets : la renutrition, qui ne se conçoit qu'articulée avec les mesures thérapeutiques suivantes ; l'abord psychothérapique des difficultés psychiques sous-jacentes et l'implication de la famille et tout particulièrement des parents dans le traitement.

Chez la personne âgée, l'isolement, l'absence d'activité physique et la dépendance s'ajoutent aux autres causes pour rendre la dénutrition particulièrement fréquente

Le vieillard a perdu une partie de sa masse protéique. Le vieillard « robuste » n'est cependant pas dénutri. Il a des besoins comparables à l'adulte, voire supérieurs. La variété de l'alimentation occidentale est la meilleure garantie contre les carences. L'exercice physique est le meilleur entretien des réserves musculaires.

Les causes de carence d'apport sont multiples chez le vieillard. Elles sont d'abord psychologiques, économiques et sociales (isolement, ennui, perte d'autonomie, dépression). Au moins autant que chez l'adulte, la maladie chronique est également source de dénutrition chez le vieillard, dénutrition d'autant plus sévère que ses réserves sont déjà altérées. Les tableaux en sont

multiples et l'intervention thérapeutique doit d'abord se référer aux mécanismes étiologiques, même si elle doit toujours associer une intervention nutritionnelle.

Les connaissances dans le domaine de la dénutrition du sujet âgé sont trop peu développées, et les données sûres, même si elles sont modestes, insuffisamment diffusées. La dénutrition du sujet âgé reste largement ignorée de la plupart des intervenants auprès des personnes âgées, malades ou non. On assiste à de larges prescriptions ou auto-médications de supplémentation inutiles et dangereuses chez des vieillards bien portants, alors que les gestes élémentaires ne sont pas réalisés en temps utile chez le vieillard malade.

La solution ne peut venir que d'une meilleure formation au soin de tous les médecins et intervenants auprès des malades âgés. Le recours chaque fois que nécessaire à une évaluation gérontologique ambulatoire peut être utile dans une majorité des cas, même difficiles.

Les complications digestives de l'alcoolisme sont responsables d'une dénutrition globale volontiers associée à des atteintes neurologiques par carence en micronutriments

La consommation excessive d'alcool est un problème de santé publique en France. Une consommation excessive, c'est-à-dire supérieure à 40 grammes d'éthanol par jour chez l'homme et de l'ordre de 20 à 30 grammes chez la femme se traduit par une augmentation du risque de mortalité. Devant un patient chez lequel on suspecte une consommation excessive d'alcool, il importe en premier de chiffrer sa consommation ; une boisson alcoolisée, quelle que soit sa nature, contient par unité de volume ingéré en moyenne 10 grammes d'alcool.

L'alcool n'est pas, en lui-même, un facteur responsable de dénutrition, même lorsqu'il est consommé en excès. En revanche, les mauvaises conditions socio-économiques et surtout les complications somatiques induites par l'alcool vont conduire à une dénutrition. Les complications digestives hépatiques et pancréatiques sont susceptibles d'avoir un retentissement nutritionnel sévère. Il convient également d'insister sur la fréquence des carences en micronutriments, en particulier en vitamines du groupe B, associées à une consommation excessive d'alcool et à une réduction des apports alimentaires. Ces carences sont responsables de désordres neurologiques pouvant laisser des séquelles irréversibles.

En pratique, chez un patient présentant une pathologie liée à une consommation excessive d'alcool, une évaluation du risque nutritionnel doit être réalisée parallèlement à la prise en charge ayant pour objectif le sevrage en boissons alcoolisées. Une attention particulière doit être portée à l'évaluation

de la ration calorique et au dépistage des complications, en particulier digestives. Chez les sujets ayant une ration calorique insuffisante, une supplémentation précoce en vitamines du groupe B est probablement utile.

Les maladies rénales chroniques nécessitent une prise en charge nutritionnelle précoce et spécifique afin d'éviter l'aggravation de la néphropathie et de prévenir la dénutrition

Les maladies rénales nécessitent fréquemment des consignes diététiques précises, spécifiques et de longue durée. Au cours de l'insuffisance rénale chronique, des réductions de l'apport protéique sont recommandées (0,7-0,8 g/kg/j contre une consommation moyenne en France d'environ 1,35 g/kg/j). Cette réduction d'environ 40 % à 50 % de la ration protéique est nutritionnellement acceptable si les apports énergétiques sont maintenus supérieurs à 30 kcal/kg/j. Or cet apport énergétique n'est pas toujours obtenu, car les patients ont tendance à réduire spontanément leur apports caloriques. L'état nutritionnel pré-dialytique est un facteur pronostique de la survie sous dialyse. Lorsque le traitement par dialyse devient nécessaire, de nouveaux facteurs de dénutrition peuvent apparaître : une fuite de calories (jusqu'à 30 g de glucose par séance) et de protéines (jusqu'à 10 g d'acides aminés) peut contribuer à l'établissement d'une dénutrition. C'est en raison de ces pertes que l'on conseille des apports protéiques d'au moins 1,3-1,4 g/kg/j pour les patients dialysés. Une dialyse insuffisante peut être associée à un catabolisme accru et une anorexie entraînant une dénutrition accélérée. Des enquêtes alimentaires régulières doivent être réalisées. Lorsque les apports sont insuffisants, il ne faut pas attendre les premiers signes de dénutrition pour proposer des suppléments nutritionnels oraux. Ceux-ci doivent être préférés aux traitements intraveineux, séquentiels ou continus.

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'un état de résistance aux facteurs anaboliques (hormone de croissance, IGF1) qui permettent à l'état normal le maintien d'une bonne masse protéique. L'administration de plusieurs facteurs de croissance pourrait être un complément à la renutrition des insuffisants rénaux en état de dénutrition sévère.

Les régimes recommandés aux insuffisants rénaux, qu'il soient dialysés ou non, ne sont compris et correctement suivis que s'ils s'accompagnent d'une prise en charge par des diététicien(ne)s, 2 à 3 fois par an. La prise en charge, par le remboursement, du suivi diététique et des suppléments oraux doit impérativement être étendue au suivi ambulatoire de ces patients. Un régime bien suivi évite les risques de dénutrition et retarde le début de la dialyse. Le poids, la composition corporelle, l'albumine plasmatique et les enquêtes alimentaires permettent d'identifier les patients insuffisants rénaux à risque de dénutrition et d'intervenir précocement.

La prévention et le traitement de la dénutrition au cours des pathologies infectieuses ou cancéreuses nécessitent d'associer au traitement de la maladie causale une prise en charge nutritionnelle

Pathologies infectieuses comme affections malignes sont associées à une dénutrition dont la prévalence est telle que l'on peut presque considérer cette complication comme un phénomène associé inéluctable. Bien que la sévérité de cette dénutrition puisse varier considérablement selon les circonstances cliniques (sévérité, type anatomique, évolution chronique continue ou comportant des poussées aiguës, importance et durée des phases de rémission, agressivité thérapeutique, rôle majeur des autres facteurs de morbidité...), l'importance de l'atteinte nutritionnelle comme facteur de comorbidité doit imposer que des mesures thérapeutiques appropriées soient systématiquement envisagées au sein de la stratégie thérapeutique de l'affection causale.

Il est important de considérer que, si l'organisme humain est bien adapté pour faire face à une période transitoire de jeûne (épargne protéique), ceci ne s'exprime qu'en l'absence de toute pathologie inflammatoire, infectieuse ou cancéreuse. Ainsi, il est pratiquement impossible de positiver une balance azotée, témoin de la reconstruction du capital azoté, tant que dure le processus inflammatoire ou la cure de chimio- ou de radiothérapie, par exemple. Ceci entraîne une atteinte nutritionnelle rapide et sévère le plus souvent, avec deux conséquences importantes : premièrement, il est plus facile de prévenir que de corriger l'atteinte nutritionnelle dans ce type d'affections, c'est dire le rôle majeur du dépistage et la mise en œuvre précoce d'un soutien nutritionnel adapté. Deuxièmement, il faut utiliser au maximum les capacités d'anabolisme contemporaines des phases de rémission ou de convalescence.

Ces différents éléments doivent faire souligner l'urgence réelle qu'il y a à considérer la relation péjorative entre affections évolutives et état nutritionnel, chacun de ces deux éléments aggravant le pronostic de l'autre, d'autant qu'il existe des outils thérapeutiques efficaces (supplémentation orale, assistance nutritionnelle entérale ou parentérale, par exemple). Enfin, si des moyens thérapeutiques et diagnostiques sont le plus souvent présents au niveau des structures hospitalières, quoiqu'en nombre insuffisant, il existe la plupart du temps une pénurie criante de ces moyens dans la pratique médicale ambulatoire quotidienne. Ainsi, le nombre très faible de diététiciens, associé au remboursement limité, voire inexistant, de l'acte diététique, et le non-remboursement de nombreuses spécialités indispensables à une prise en charge nutritionnelle curative mais aussi préventive sont autant de facteurs péjoratifs qui doivent être reconnus et améliorés.

Si l'alimentation habituelle couvre largement les besoins en protéines chez l'enfant et chez l'adulte en bonne santé, la diminution des apports alimentaires chez le sujet âgé expose ce dernier à un risque de carence protéique

Chez le petit enfant, le besoin protéique est élevé (apports recommandés : de 2,2 g/kg/j dans les 6 premiers mois à 1,2 g/kg/j jusqu'à 3 ans). Les apports protéiques sont *a priori* satisfaisants et adaptés dans le lait maternel et très supérieurs aux besoins dans les formules infantiles. Dans ces conditions, le risque de carence en protéines n'existe pas en France chez le nourrisson. De même, chez le grand enfant, les apports habituels couvrent largement les besoins. Toutefois, une carence en protéines peut se rencontrer, soit dans des milieux très défavorisés (il s'agit alors d'une carence d'apports très marquée), soit lors de régimes végétaliens stricts (il s'agit alors plutôt de carences en acides aminés, bien que les complémentarités entre protéines végétales permettent en théorie d'éviter ce problème).

Chez l'adulte, l'apport recommandé en protéines est de 0,8 g/kg/j. Les apports habituels étant en France de 1,3 à 1,6 g/kg/j, il n'existe pas de risque de carence en protéines dans la population adulte.

Chez le sportif, le besoin protéique n'est accru, de façon prolongée, qu'en cas d'exercice intense et répété. L'apport recommandé peut alors être estimé à 1,2-1,5 g/kg/j. Pour certains exercices de résistance de haut niveau, des apports de 2 à 3 g/kg/j ont été préconisés dans un but de développement de la masse musculaire. En règle générale, ces besoins sont couverts par l'alimentation habituelle des sportifs, d'autant que l'apport énergétique global est augmenté par rapport à celui du sujet sédentaire. Malgré des données ponctuelles intéressantes, il n'existe pas à l'heure actuelle de besoins démontrés ni pour des compléments alimentaires protéino-énergétiques standards, ni pour des formes particulières d'apport azoté, ni pour des suppléments en acides aminés.

Chez le sujet âgé, l'apport protéique recommandé est, comme chez l'adulte, de 0,8 g/kg/j et pourrait être plus élevé (1,1-1,2 g/kg/j) au vu de données récentes bien qu'encore controversées. Par ailleurs, l'apport énergétique global, donc l'apport protéique spontané, diminue. La conjonction de ces deux facteurs rend possible la survenue de carence protéique chez le sujet âgé. Chez le sujet âgé dénutri et, *a fortiori*, en cas de pathologie associée, les compléments alimentaires aident à améliorer l'état nutritionnel, jugé sur des critères anthropométriques classiques, ainsi que, de façon moins certaine, sur l'immunité et sur différents paramètres fonctionnels.

L'équilibre entre les différents types de glucides et de lipides conditionne le maintien d'un bon état de santé

Les glucides digestibles, surtout sous forme d'amidon, doivent apporter la majorité de l'énergie (55 %). La nature de l'amidon peut être choisie pour moduler la réponse glycémique/insulinique, en particulier chez les personnes intolérantes au glucose ou diabétiques.

Les nouvelles habitudes alimentaires donnent une part trop importante à des aliments pauvres en amidon mais riches en sucres ou en lipides. Contrairement à une idée reçue, les glucides, en tant que tels, ne font pas grossir, sauf si la ration calorique ingérée dépasse nettement les besoins de l'individu.

Les glucides indigestibles (fibres alimentaires) participent à la régulation du transit digestif, limitent la densité énergétique de l'alimentation et influencent bénéfiquement les métabolismes glucidique et lipidique. Ils ne sont généralement pas ingérés en quantité suffisante, 15-17 g/j chez un adulte en France pour un apport souhaitable de 25-30 g/j. Chez les enfants, il semble raisonnable de recommander des apports sur la base de la règle : âge + 5 g/j.

Dans un certain nombre de situations physiopathologiques (nouveau-nés prématurés, patients avec malabsorption, personnes avec diverses pathologies graves, malades âgés, affaiblis ou dénutris), il semblerait souhaitable de recommander d'enrichir l'alimentation en acides gras poly-insaturés tels que l'acide α -linoléique, l'acide arachidonique et l'acide docosahexaénoïque. On doit cependant insister sur le fait que ces besoins sont relativement faibles et que la consommation en quantité importante comporte des risques de peroxidation élevés en raison du haut degré d'insaturation.

Chez l'adulte, une alimentation à teneur limitée en lipides totaux (= 30-35 % de l'énergie) avec une faible contribution des acides gras saturés (≤ 7 % de l'énergie) est préférable au regard du risque cardiovasculaire et d'obésité.

Des carences en micronutriments, bien documentées dans les pathologies digestives, pourraient apparaître en cas de changement de comportement ou d'augmentation des besoins

Une carence en micronutriments ne s'inscrit pas nécessairement dans un tableau de dénutrition globale. Le tableau clinique peut correspondre à une carence isolée. Dans tous les cas, les manifestations cliniques sont très variables, et les signes spécifiques d'une carence donnée sont rares. La recherche d'une pathologie digestive associée permet d'orienter le diagnostic étiologique.

Les carences en micronutriments peuvent également être limitées à un stade infraclinique où seules les perturbations d'un ou plusieurs marqueurs biologiques sont évocatrices. Les critères diagnostiques reposent sur le dosage du micronutriment dans le sérum, le plasma, les érythrocytes, les cellules mononucléées sanguines ou encore les urines, ainsi que sur le dosage d'effecteurs métaboliques ou la détermination de l'activité enzymatique cible avant et après complémentation. Le diagnostic étiologique peut nécessiter la réalisation de tests d'absorption, notamment pour la vitamine B12, les folates, la vitamine A et le fer, en plus du bilan digestif paraclinique. Outre les malabsorptions, les carences peuvent également résulter d'un apport alimentaire insuffisant dans des groupes à risque de la population où les besoins journaliers sont augmentés (enfant en bas âge, femme enceinte ou allaitante, personne âgée en institution, alcoolique chronique, patient insuffisant rénal), ou d'une affection héréditaire impliquant une anomalie soit du transport et du métabolisme des vitamines, soit d'une enzyme cible.

Chez l'enfant, le rachitisme nécessite une stratégie de prévention faisant appel à la supplémentation systématique en vitamine D, mais aussi à un dépistage et une surveillance dans la mesure où la compliance à la supplémentation est variable et où la prévalence dépend des zones climatiques. Les nourrissons et les jeunes enfants sont également concernés par des apports souvent insuffisants en iode, en fer, voire en fluor. Chez la femme, la grossesse s'accompagne d'une augmentation des besoins souvent non compensée par les apports alimentaires. Ceci concerne les folates, dont la carence est responsable d'anomalies de fermeture du tube neural, et le fer. L'intérêt d'une supplémentation se pose pour ces deux micronutriments mais est controversé pour le calcium.

Les sujets âgés en institution nécessitent souvent une supplémentation en fer, en folates, en vitamine B12, en vitamine D et en calcium, en fonction du contexte clinique et biologique. Certaines pathologies doivent faire l'objet d'une attention particulière. L'alcoolisme, avec ses complications hépatiques, digestives et rénales, s'accompagne souvent de carences en coenzymes B et en oligo-éléments, pouvant majorer ou provoquer des neuropathies. Les insuffisants rénaux présentent également des carences multiples en vitamines et oligo-éléments, justifiant une surveillance et une supplémentation adaptées. La carence martiale est un problème particulier de par sa fréquence, les principales causes étant l'hyperménorrhée, la grossesse, les saignements digestifs et les malabsorptions.

Certains facteurs environnementaux peuvent majorer la fréquence des carences d'apport en oligo-éléments. Ainsi, les carences en iode demeurent fréquentes en Europe, à l'exception des Pays-Bas, de la Finlande, de la Suède et de la Suisse, et ont une répercussion sur le développement, la croissance et le statut hormonal thyroïdien qui pose la question de leur dépistage.

Les micronutriments ont également été considérés comme des agents adjuvants pour diminuer la prévalence des maladies cardiovasculaires (la supplémentation en folates diminue le taux circulant d'un facteur de risque, l'homocystéine) et du cancer (certains micronutriments ont une action anti-oxydante). L'intérêt d'une supplémentation systématique n'a cependant pas été prouvé à ce jour et sa mise en œuvre reste controversée.

Le généraliste est au premier plan pour le dépistage précoce et la prise en charge de la dénutrition, en particulier dans les situations sociales et pathologiques à risque

La clinique de la dénutrition, peu spécifique, ne peut pas être utilisée comme moyen de dépistage. Il convient par conséquent d'utiliser systématiquement les marqueurs anthropométriques courants. La pesée est un geste simple à réaliser en consultation comme en visite à domicile et à transcrire dans le dossier médical du patient. Cette donnée élémentaire de l'examen clinique manque parfois dans les dossiers de médecine générale. Le suivi pondéral permet de dépister les pertes de poids et de déclencher l'enquête étiologique.

En cas d'hospitalisation, l'évolution du poids doit apparaître clairement dans la lettre de sortie. Ces repères sont particulièrement précieux pour les patients en perte d'autonomie dont la pesée en ambulatoire est difficile. La pesée à domicile est presque toujours omise, parfois par manque de disponibilité du médecin ou du patient ; le niveau de la rémunération de la visite à domicile constitue un obstacle supplémentaire. Les patients pris en charge par les services de soins à domicile pourraient bénéficier d'une pesée systématique lors de la toilette.

La mesure de la taille est indispensable pour calculer l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le seul marqueur anthropométrique utilisable de façon courante en médecine générale. Le suivi de l'IMC permet de repérer les dénutritions en cours de constitution. La mesure de la taille lors des hospitalisations serait là encore un renseignement précieux s'il apparaissait dans la lettre de sortie. Chez la personne âgée, les difficultés présentées par le suivi pondéral en médecine générale sont encore amplifiées quand il s'agit du suivi statural.

Le médecin doit être particulièrement vigilant dans toutes les situations à risque : maladie cancéreuse (par elle-même et par les thérapeutiques mises en œuvre, notamment la chimiothérapie), sida, pathologies digestives (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, malabsorptions, entérocologie radique, pancréatiques chroniques...), pathologies psychiatriques (anorexie mentale/boulimie/vomissements, dépressions), pathologies bucco-dentaires, grandes défaillances viscérales : insuffisance cardiaque, respiratoire, rénale (le

suivi des patients en dialyse est assuré le plus souvent en milieu spécialisé et la prise en charge de la dénutrition échappe alors au généraliste).

En ce qui concerne le malade en fin de vie, le confort physique et psychologique du patient est au centre de la décision qui sera prise par rapport à l'alimentation. Dans ce cadre, il faut parfois savoir accepter la dénutrition.

La question de la dénutrition se pose le plus souvent en médecine générale chez la personne âgée. En effet, au risque de dénutrition induit par les pathologies s'ajoutent l'isolement social, les troubles du goût et de l'odorat et le mauvais état dentaire (ou les appareillages insuffisants), les dépressions plus ou moins masquées. La pathologie iatrogène est également en cause : polymédication réalisant un véritable « repas médicamenteux », sécheresse buccale induite par de nombreux produits, poursuite de régimes ou d'interdits alimentaires qui réduisent encore la diversité de l'alimentation.

Le médecin généraliste doit être sensibilisé au problème de la dénutrition, qui doit être évalué dans les populations consultant en médecine générale. Le dépistage et la prise en charge de la dénutrition doivent être précoces afin de ne pas ajouter un facteur de risque supplémentaire à des malades déjà fragilisés.

Recommandations

L'analyse de la littérature a permis au groupe d'experts de mettre en évidence que certains groupes de population présentent un risque accru de déficit nutritionnel, majeur chez les sujets souffrant de pathologies graves, parfois plus discret dans la population générale, à certaines périodes de la vie (enfants, femmes enceintes et personnes âgées). La plupart des travaux montrent que la fréquence de la dénutrition augmente quand les sujets sont hospitalisés ou institutionnalisés. Les déficits d'apport alimentaire, conduisant à une dénutrition protéino-énergétique, peuvent également s'accompagner de carences en vitamines ou oligo-éléments. Ce déséquilibre entre les apports et les besoins, même sans traduction clinique, justifie d'abord une meilleure éducation nutritionnelle puis, dans certains cas, une supplémentation associée à un suivi médical. L'évaluation diagnostique et pronostique de l'état nutritionnel nécessite la validation préalable d'associations de marqueurs en fonction du contexte clinique.

Le groupe d'experts attire l'attention sur le fait que la recherche en nutrition humaine doit être développée en France. La création récente de centres de recherche en nutrition humaine prenant appui sur l'excellence des travaux en nutrition animale et sur l'aliment constitue un atout pour le développement du versant santé. De même, la création de l'Agence de Sécurité sanitaire de l'Aliment et les priorités affichées du 5^e Programme cadre de recherche et développement européen (*Food, Health and Environmental Factors*) sont des arguments supplémentaires pour promouvoir cette recherche. Plusieurs domaines méritent d'être encouragés, comme la régulation des principaux métabolismes dans différentes circonstances normales (notamment le vieillissement) et pathologiques, le comportement alimentaire et ses bases neurologiques et le rôle de l'alimentation dans la promotion et le maintien de la santé. Ce dernier thème répond à une demande justifiée du consommateur et a des implications potentielles majeures en santé publique. Cette promotion de la recherche devrait mettre en synergie les compétences complémentaires des différents instituts et les structures hospitalo-universitaires.

Informer et former

INFORMER SUR LA NÉCESSITÉ D'UN ÉQUILIBRE NUTRITIONNEL ET SUR LES RISQUES DES MODIFICATIONS NON CONTRÔLÉES DES HABITUDES ALIMENTAIRES

Chez l'adulte en bonne santé, l'apport recommandé en protéines est de 0,8 g/kg/j, le besoin moyen étant de 0,6 (protéines de haute valeur biologique). Les apports habituels étant en France de 1,3 à 1,6 g/kg/j, il n'existe pas

de risque de carence en protéines dans la population adulte. Les recommandations nutritionnelles limitant les teneurs en lipides (= 30-35 % de l'apport énergétique, avec une faible contribution (= 7 %) des acides gras saturés) devraient être suivies chez l'adulte au regard du bénéfice sur le risque cardiovasculaire et l'obésité. Une alimentation riche en acides gras mono-insaturés peut être préconisée. Les glucides digestibles, surtout sous forme d'amidon, doivent apporter la majorité de l'énergie. La nature de l'amidon peut être choisie pour moduler la réponse glycémique/insulinique. Les glucides indigestibles (fibres alimentaires) ne sont généralement pas ingérés en quantité suffisante pour limiter la densité énergétique des aliments, réguler le transit digestif et réduire la constipation ou influencer bénéfiquement le métabolisme glucidique et lipidique. Les micronutriments ont parfois été considérés comme des agents « adjuvants » pour diminuer la prévalence des maladies cardiovasculaires et du cancer. Le groupe d'experts attire l'attention sur le fait que l'intérêt d'une supplémentation systématique en micronutriments reste controversé.

La personne âgée doit maintenir son apport protéique, la variété de son alimentation et son activité physique. Des facteurs socio-économiques, notamment l'isolement, sont souvent à l'origine des diminutions de la prise alimentaire chez le sujet âgé en perte d'autonomie, vivant à domicile. Le groupe d'experts recommande d'encourager le portage des repas chez le sujet âgé et une meilleure prise en charge des soins et prothèses dentaires. La dénutrition acquise à l'hôpital et en milieu institutionnel pourrait, quant à elle, être prévenue en améliorant la qualité, la présentation et la convivialité des repas.

Le groupe d'experts recommande d'attirer l'attention du public sur les dangers liés au suivi de régimes restrictifs aberrants ou déséquilibrés. De bonnes habitudes alimentaires sont indispensables au maintien d'un équilibre nutritionnel. Le groupe d'experts recommande d'évaluer le rôle de programmes de formation en milieu scolaire sur les conduites alimentaires ultérieures.

SENSIBILISER LE PATIENT, AINSI QUE SON ENTOURAGE, SUR L'IMPORTANCE DE SA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

Diverses pathologies sont associées à un risque élevé de dénutrition. Les maladies rénales nécessitent fréquemment un régime spécifique qui, correctement suivi avec l'aide d'un diététicien, permet d'éviter les risques de dénutrition et de différer la mise en œuvre d'une dialyse. Les patients présentant une maladie rénale doivent recevoir un conseil diététique précis et régulier tout au long de leur maladie, permettant de ralentir la progression de l'insuffisance rénale vers la dialyse et d'éviter des risques de dénutrition. S'ils doivent être traités par dialyse, un suivi régulier des apports alimentaires et de la qualité de la dialyse permet de dépister des dénitritions précoces, de modifier les apports nutritionnels et les caractéristiques de la dialyse.

Une pathologie infectieuse chronique ou cancéreuse est toujours accompagnée d'un hypercatabolisme pouvant conduire à une dénutrition. Celle-ci peut-être prévenue et corrigée si le patient ajuste sa prise alimentaire à ses capacités d'anabolisme majorées au cours des phases de rémission.

Pour les enfants souffrant de pathologies chroniques sévères à retentissement nutritionnel (maladie de Crohn, mucoviscidose, maladies neuromusculaires...), le maintien à domicile nécessite d'intégrer les modes de nutrition entérale et parentérale au sein de la vie familiale de l'enfant. Chez les adolescents, en cas d'anorexie mentale, l'implication de la famille et parfois des intervenants est le plus souvent nécessaire à l'initiation d'une démarche de soins.

Le groupe d'experts recommande qu'une information adaptée aux différentes pathologies à risque de dénutrition soit communiquée au patient et à sa famille lors de sa prise en charge en ambulatoire.

PROMOUVOIR UNE PROFESSION DE « DIÉTÉTISTES » EN ADÉQUATION AVEC LES FORMATIONS EUROPÉENNES ET NORD-AMÉRICAINES

Il est devenu important de prendre en compte l'évolution multifactorielle d'une dénutrition, et de mettre en œuvre des réponses appropriées à chacun des facteurs : socio-économiques, culturels, psychologiques, relationnels, tout comme il est maintenant courant de le faire pour les facteurs physiologiques et pathologiques. Dans le cadre de procédures de renutrition, une rééducation de ces aspects comportementaux est nécessaire pour obtenir des résultats durables. La création d'un corps de scientifiques spécialisés en diététique devrait permettre la prise en charge de l'ensemble de ces aspects aussi bien à l'hôpital qu'en ambulatoire, comme cela est le cas en Europe et en Amérique du Nord.

Le groupe d'experts recommande la création d'une spécialité de diététiste en France, la formation initiale et continue de tous les soignants, et la reconnaissance de l'acte diététique par son remboursement.

COORDONNER LES SOINS NUTRITIONNELS DANS LES RÉSEAUX VILLE HÔPITAL EXISTANTS

Une sensibilisation des soignants, la recherche systématique d'une dénutrition par des moyens d'évaluation simples et le recours à des équipes spécialisées à vocation transversale sont des éléments clés d'une bonne démarche thérapeutique. La prise en charge « à domicile » de la dénutrition chez l'enfant doit être au centre des préoccupations du soignant. Il est nécessaire de promouvoir une alternative à l'hospitalisation et à l'institutionnalisation par une meilleure organisation des réseaux de soins.

Le groupe d'experts recommande d'améliorer la prise en charge nutritionnelle de tous les patients grâce à une meilleure prise en compte de la dénutrition au

sein des réseaux déjà existants, dans lesquels les « diététistes » auraient un rôle important à jouer. Il recommande par ailleurs l'organisation des soins de néphrologie en réseau pour une meilleure intégration du suivi nutritionnel du patient aux différentes étapes de sa maladie (maladie débutante, insuffisance rénale chronique, dialyse, transplantation).

Dépister, traiter et prévenir

DÉPISTER LA DÉNUTRITION PROTÉINO-ÉNERGÉTIQUE

Chez l'enfant, la croissance staturo-pondérale, qui est le meilleur index du statut protéino-énergétique, doit être suivie régulièrement. Chez l'adulte, la pesée est un geste simple à réaliser systématiquement en consultation, comme en visite à domicile, et doit être transcrite dans le dossier médical du patient. Chez la personne âgée, l'évaluation de l'état nutritionnel doit faire partie de tout examen clinique. Le choix des marqueurs d'évaluation de la dénutrition dépend du contexte clinique : dénutrition chronique ou aiguë, évaluation nutritionnelle pronostique.

Le groupe d'experts recommande l'utilisation de l'indice de masse corporel et le suivi pondéral des patients dans les différents secteurs de soins ; comme il est de pratique courante chez l'enfant, le poids doit être inscrit dans le carnet de santé de l'adulte à la suite de tout examen clinique. Le groupe recommande par ailleurs l'organisation d'une conférence de consensus sur la valeur diagnostique et prédictive des marqueurs de l'état nutritionnel aujourd'hui disponibles.

AUGMENTER LES APPORTS PROTÉINO-ÉNERGÉTIQUES

Chez les patients atteints de maladies infectieuses ou cachectisantes telles que le cancer ou le sida, il faut prendre en compte les aspects nutritionnels dans les stratégies thérapeutiques. Recourir à des supplémentations nutritionnelles par voie orale, entérale ou parentérale peut être indispensable en complément de l'approche diététique.

Chez l'insuffisant rénal dialysé, si les modifications des apports alimentaires et de la dialyse ne suffisent pas à améliorer l'état nutritionnel, des compléments alimentaires doivent être proposés et pris en charge au titre de la maladie ; dans certains cas une nutrition artificielle pourra être recommandée.

Chez le sujet âgé, prescrire des compléments alimentaires peut être un élément utile mais non exclusif de la renutrition. Il faut souligner que les régimes d'exclusion, par exemple régime sans sel, hypolipémiant et hypocalorique, ne sont pas recommandés chez la personne âgée de plus de 80 ans.

Le groupe d'experts recommande que les produits nutritionnels soient disponibles et remboursés dans le cadre de prescriptions raisonnées et évaluées, en cas de pathologies chroniques avec défaillance multiviscérale, notamment infectieuses et cancéreuses, et au cours des pathologies de l'enfant.

ÉQUILIBRER LES APPORTS EN ACIDES GRAS ESSENTIELS

Des risques de carence en acides gras poly-insaturés essentiels et/ou indispensables (acides α -linoléinique, arachidonique et docosahexaénoïque) peuvent exister chez les nouveau-nés prématurés ou de faible poids de naissance. Pour pallier cette carence, les laits artificiels enrichis en acides gras de la série n-3 et n-6 sont proposés en France. Les patients souffrant de malabsorption et les personnes âgées affaiblies ou malades peuvent également présenter ce type de carences. Le groupe d'experts recommande de rééquilibrer l'alimentation de ces patients en acides gras insaturés.

ADAPTER LES APPORTS EN VITAMINES ET OLIGOÉLÉMENTS AUX DIFFÉRENTS ÂGES DE LA VIE

Certains facteurs environnementaux peuvent majorer la fréquence des carences d'apport en oligo-éléments. Ainsi, les carences en iode demeurent fréquentes en Europe, à l'exception des Pays-Bas, de la Finlande, de la Suède et de la Suisse, et ont une répercussion sur le développement, la croissance et le statut hormonal thyroïdien. Le groupe d'experts recommande l'utilisation du sel iodé en France, y compris dans la restauration collective.

Les carences en micronutriments peuvent aussi résulter d'un apport insuffisant à certaines périodes de la vie, l'enfant en bas âge, la femme enceinte ou allaitante, la personne âgée en institution. Chez l'enfant, le rachitisme doit être prévenu par une supplémentation systématique en vitamine D. La compliance à cette supplémentation est variable et doit être évaluée, d'autant que la prévalence du rachitisme dépend des zones climatiques. Chez la femme, la carence martiale pose un problème en raison de sa fréquence : les principales causes physiologiques en sont l'hyperménorrhée (notamment chez les femmes portant un stérilet) et la grossesse, qui s'accompagne plus généralement d'une augmentation des besoins souvent non compensée par les apports alimentaires. À côté du fer, on peut observer des carences en folates, responsables d'anomalies de fermeture du tube neural chez le fœtus. L'intérêt d'une supplémentation systématique des femmes enceintes en fer et en folates se discute encore, et reste largement controversé pour le calcium. Les sujets âgés en institution présentent souvent des carences en fer, en folates, en vitamines du groupe B, en vitamine D et en calcium.

Le groupe d'experts recommande la supplémentation systématique en calcium et en vitamine D des personnes âgées vivant en institution.

PALLIER LES CARENCES EN VITAMINES ET OLIGOÉLÉMENTS DANS DIFFÉRENTES PATHOLOGIES

Les carences en micronutriments sont souvent dues à une malabsorption secondaire à une pathologie digestive. Parfois, elles correspondent à une affection héréditaire. Dans ces deux cas, elles ont une traduction clinique et nécessitent un traitement supplétif adapté, associé au traitement de l'étiologie quand cela est possible. Le groupe d'experts recommande, en cas de maladie héréditaire ou du métabolisme vitaminique, de rembourser le vitamère nécessaire au traitement spécifique.

L'alcoolisme, avec ses complications hépatiques et digestives s'accompagne fréquemment de carences en vitamines du groupe B et en oligo-éléments, pouvant majorer ou provoquer des neuropathies. Chez le patient à risque nutritionnel, le groupe d'experts recommande de recourir à une supplémentation précoce en micronutriments.

Les insuffisants rénaux peuvent présenter des carences multiples en vitamines et oligo-éléments justifiant une surveillance et une supplémentation adaptées.

Développer des recherches

PROMOUVOIR DES RECHERCHES SUR LES MARQUEURS DE DÉNUTRITION

Les valeurs de référence et les seuils pathologiques restent à établir pour de nombreux marqueurs anthropométriques et de composition corporelle. Cette lacune nuit à leur utilisation et à leur intérêt clinique en situation de dénutrition. Le groupe d'experts recommande qu'une évaluation objective des marqueurs soit effectuée, s'appuyant sur les acquis de la recherche fondamentale en physiologie métabolique intégrée ; valeurs de référence et seuils pathologiques doivent être établis sur la base de données scientifiques et de portée nationale. Il recommande également de développer les marqueurs fonctionnels et de promouvoir leur utilisation. L'interaction entre l'état nutritionnel et la qualité de vie constitue un autre champ de recherche en relation avec la santé publique.

PROMOUVOIR DES RECHERCHES SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA DÉNUTRITION EN FRANCE

Des données précises manquent sur la prévalence de la dénutrition dans les différents groupes à risque, qu'il s'agisse de patients atteints de certaines pathologies déterminées, des jeunes femmes ou des personnes âgées. L'impact de la pauvreté sur l'état nutritionnel des enfants et des mères issus de milieux

défavorisés doit également être mesuré, ainsi que sa prévalence. Le groupe d'experts recommande d'évaluer l'amplitude de la dénutrition en France, en s'appuyant sur la sensibilisation des soignants à ce problème. Le personnel des centres de protection maternelle et infantile devrait être particulièrement informé de ce risque de dénutrition dans les populations à faible niveau de vie.

ÉVALUER L'EFFICACITÉ CLINIQUE DES THÉRAPEUTIQUES À VISÉE NUTRITIONNELLE

Des données manquent quant à l'efficacité de la prévention ou de la correction de la dénutrition sur la morbidité et la mortalité au cours de différentes pathologies, alors même que les conséquences d'une absence de prise en charge, comme d'une prise en charge inadaptée, peuvent être importantes d'un point de vue clinique comme économique. Quelques travaux ont toutefois montré chez différents patients une augmentation du taux de survie corrélée à une reprise de poids obtenue par la mise en place d'une thérapeutique nutritionnelle. Le groupe d'experts recommande que l'efficacité des prises en charge nutritionnelles chez les patients dénutris atteints de pathologies chroniques digestives (cirrhose), respiratoires (mucoviscidose, insuffisance respiratoire), rénales (dialyse), infectieuses, néoplasiques soit estimée en fonction d'une double stratégie, symptomatique et physiopathologique. Ainsi, la consommation excessive d'alcool s'accompagne de carences en vitamines du groupe B qui sont un facteur de mauvais pronostic sur les neuropathies. Le groupe d'experts recommande d'évaluer les programmes de supplémentation systématique en vitamines du groupe B chez le sujet alcoolique.

Communications

COMMUNICATIONS

Statut minéral et vitaminique de la population française

Depuis quinze ans, divers travaux ont cherché à mesurer les apports alimentaires et/ou le statut biologique en vitamines et minéraux (marqueurs biochimiques) dans la population française. Ces études ont permis de tirer un certain nombre de conclusions au niveau de la population générale « tout venant ».

Il n'existe pas de signes évocateurs, dans la population générale en France, de carences minérales et/ou vitaminiques majeures redevables de mesures de santé publique autres que des recommandations en termes de conseils nutritionnels. Les seules exceptions concernent :

- la carence en fer au cours de la grossesse, dont la fréquence et l'intensité aboutissant à des anémies patentes est redevable d'une supplémentation adaptée et suivie médicalement (Hercberg et coll., 1985 ; De Benaze et coll., 1989) ;
- les sujets âgés en institution, dont un certain nombre de travaux mettent en évidence l'existence de déficiences minérales et vitaminiques multiples (vitamines D, C...) (Monget et coll., 1996a ; Galan et coll., 1997b) ;
- il n'existe pas d'études sur les populations marginales ou en situation de grande précarité pour lesquelles le risque de non-couverture des besoins nutritionnels est le plus élevé.

Évaluation par les enquêtes alimentaires

Des fractions non négligeables des populations étudiées ont des apports alimentaires en certains minéraux et vitamines qui s'éloignent des recommandations (Apports nutritionnels conseillés pour la population française, ANC). Par exemple, dans l'étude Val-de-Marne, 30 % à 50 % des femmes de 18 à 50 ans ont des apports en vitamines B1 et B6 inférieurs à deux tiers des ANC ; 20 % des hommes ont des apports en vitamines C inférieurs à 2/3 des ANC (Hercberg et coll., 1991) ; des constatations du même type ont été faites pour la plupart des vitamines et des minéraux (Hercberg et coll., 1991, 1994). Plus récemment, la même observation a été retrouvée dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX qui assure le suivi d'une cohorte d'adultes de près de 14 000 sujets pendant 8 années, tant sur le plan de leur alimentation que de leur santé : 45 % des hommes et 62 % des femmes ont des apports en calcium inférieurs

aux ANC ; pour le magnésium, les pourcentages sont de 73 % chez les hommes et 77 % des femmes ; pour le fer, les pourcentages sont respectivement de 6 % et 91 % (Galan et coll., 1997a, 1998).

Toutefois, ce type d'information doit être bien compris et replacé dans ses limites d'interprétation : la non-adéquation entre les apports alimentaires mesurés (indépendamment des erreurs liées aux difficultés de la mesure des apports minéraux et surtout vitaminiques) et les apports recommandés ne permet absolument pas de conclure à l'existence de carence ou de déficience, ni même à une absence de couverture des besoins minéraux et vitaminiques au niveau des individus. Le concept même d'apports recommandés repose sur la prise en compte de la variabilité des besoins au niveau d'une population : ils sont définis pour couvrir les besoins de presque toute la population (des plus faibles aux plus élevés), et donc « tirés vers le haut » par les sujets de la partie haute de la distribution ayant des besoins particulièrement élevés. Ainsi, ils sont par définition supérieurs aux besoins réels d'une très large fraction de la population. Il n'est donc guère surprenant de trouver de nombreux individus dont les apports se situent en dessous de ces recommandations. Cependant, on peut penser que, au niveau individuel, plus un sujet se trouve éloigné du niveau des apports recommandés, plus la probabilité qu'il ne couvre pas ses besoins est grande. L'approche consistant à mesurer les apports alimentaires ne permet donc d'évaluer que de façon probabilistique un risque de non-couverture des besoins (et non pas la « non-couverture » de ces besoins, encore moins la déficience). Il est alors impossible de conclure par les enquêtes alimentaires, autrement qu'en termes probabilistiques, sur les risques de non-couverture des besoins nutritionnels. La seule façon d'objectiver la réalité de la carence ou de la déficience consiste, dans l'état actuel des connaissances dans ce domaine, à utiliser des paramètres biochimiques.

Évaluation par le statut biochimique

Dans les études disponibles utilisant des marqueurs biochimiques au niveau de populations générales (études Val-de-Marne et SU.VI.MAX), il apparaît de façon claire et nette qu'il n'est pas retrouvé dans la population française, ou tout au moins dans les populations étudiées, de « statut biochimique » correspondant à des formes majeures de carence minérale et vitaminique, à l'exception des femmes enceintes qui présentent des stigmates biochimiques de déficience en fer pouvant aboutir à une anémie chez une fraction non négligeable de ces femmes, et les jeunes enfants notamment en fin de première année. En revanche, des fractions plus ou moins importantes de populations présentent des valeurs « basses » pour les marqueurs biologiques d'évaluation du statut en certaines vitamines ou certains minéraux, valeurs qui peuvent être considérées comme d'éventuels stigmates biochimiques évocateurs de déficience (et non pas de carence).

Par exemple, plusieurs travaux évaluant, à l'aide de marqueurs biochimiques, le statut en fer de différentes populations « tout venant » ont mis en évidence que 7 % à 30 % des enfants (Hercberg et coll., 1987a), 14 % des adolescentes (Galan et coll., 1998) et 60 % à 77 % des femmes enceintes (Hercberg et coll., 1985 ; De Benaze et coll., 1989) ont des stigmates biologiques de déficience en fer. Selon les vitamines et les minéraux, les sexes et les tranches d'âge, l'étude Val-de-Marne retrouve chez 2 % à 40 % des sujets des valeurs considérées comme anormales pour les marqueurs biologiques d'évaluation du statut minéral et vitaminique (Hercberg et coll., 1994).

Dans l'étude SU.VI.MAX, près de 23 % des femmes en âge de procréer ont une déplétion totale des réserves en fer et 4,4 % ont une déficience suffisamment intense pour entraîner une anémie ferriprive (Galan et coll., 1998). Pour la vitamine D, 12,4 % des hommes et 15,5 % des femmes présentent des taux sériques inférieurs aux seuils de référence (Chapuy et coll., 1997). Il existe des différences régionales importantes et hautement significatives concernant le statut en vitamine D des populations. Le pourcentage de sujets présentant des taux de vitamine D inférieurs au seuil de référence est de près de 30 % chez les volontaires vivant dans le Nord-Pas-de-Calais, en Picardie, en Alsace, dans le Cher et la Nièvre. Il est de 14 % chez les volontaires vivant à Paris et de 0 % chez ceux vivant à Nice et à Bordeaux.

Tous ces états de déficience, dans l'état actuel des connaissances, ne peuvent être reconnus que sur le plan biologique, et ne s'accompagnent pas de manifestations cliniques évidentes. Indépendamment de la discussion possible sur la signification des marqueurs biochimiques ou sur la définition des valeurs de référence permettant de classer correctement les individus sur le plan de leur statut vitaminique ou minéral, se pose la question fondamentale de savoir si ces « états de déficience objectivés uniquement sur le plan biologique » ont des conséquences néfastes pour la santé.

Relations entre statut minéral et vitaminique et santé

C'est dans les années soixante qu'émergea l'hypothèse que diverses pathologies non liées à des dénutritions par carence sévère pouvaient cependant être liées à des facteurs nutritionnels (Hercberg, 1991 ; Block, 1992 ; Riboli et coll., 1996 ; Doll et Peto, 1981 ; *American Society for Clinical Nutrition*, 1979 ; Simopoulos, 1987 ; Ames, 1987 ; Hirayama, 1979 ; Steinmetz et Potter, 1991 ; Armstrong et coll., 1975 ; Verlangieri et coll., 1985). Ces pathologies, qui constituent aujourd'hui les grands problèmes de santé publique rencontrés dans le contexte des pays industrialisés sont à l'évidence d'origine multifactorielle : de nombreux facteurs d'environnement et de société, des composantes génétiques... semblent impliqués dans le déterminisme de ces grandes maladies. Le poids relatif des facteurs alimentaires est difficile à préciser, mais un certain nombre d'arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux

laissent penser qu'ils sont importants. Ce fait est essentiel compte-tenu du fait que l'alimentation est un phénomène sur lequel les possibilités d'intervention existent en termes de santé publique et de prévention.

C'est un peu plus tard, dans les années soixante-dix-quatre-vingt, que l'on a assisté à un bouleversement dans les recherches portant sur les minéraux et sur les vitamines chez l'homme. Deux types d'arguments ont contribué à modifier le concept de déficiences en minéraux et vitamines dans les pays industrialisés : d'une part la suggestion que des apports faibles en certains minéraux et vitamines (ou un statut biologique précaire en ces micronutriments) pouvaient constituer des facteurs de risques de nombreuses maladies et, d'autre part, le fait que des fractions non négligeables de populations vivant pourtant en contexte d'abondance pouvaient avoir des apports (ou un statut biologique) en ces minéraux et vitamines relativement faibles, correspondant aux niveaux de ces risques. Par exemple, certains travaux expérimentaux ont suggéré que des apports insuffisants de fer, avant même d'entraîner à un stade avancé une anémie, pouvaient s'accompagner d'une diminution de la capacité physique à l'effort, d'une réduction des performances intellectuelles, d'une augmentation des anomalies de la gestation et de la susceptibilité aux infections... Un statut précaire en acide folique (vitamine B9) serait un facteur de risque de certaines malformations congénitales (spina bifida...). D'autre part, nous avons assisté au cours des dernières années au développement de travaux fondamentaux et cliniques mettant en évidence le rôle des dérivés activés de l'oxygène (radicaux libres) dans de nombreux processus pathologiques et l'effet préventif éventuel de composés antioxydants comme le bêta-carotène, la vitamine C, la vitamine E, le sélénium et le zinc. Les données épidémiologiques dans ce domaine ont également fourni des arguments de présomption « forts » en faveur de l'existence de liens entre les apports en ces minéraux et vitamines antioxydants et le risque de développement de maladies (Herberg, 1991 ; Block, 1992 ; Riboli et coll., 1996 ; Doll et Peto, 1981 ; *American Society for Clinical Nutrition*, 1979 ; Simopoulos, 1987 ; Ames, 1987 ; Hirayama, 1979 ; Steinmetz et Potter, 1991 ; Armstrong et coll., 1975 ; Verlangieri et coll., 1985).

S'il existe de nombreux arguments liés à la connaissance des mécanismes d'action des vitamines et des minéraux dans l'organisme, il n'existe que très peu d'études cliniques et épidémiologiques permettant de vérifier la validité des hypothèses. Lorsqu'il existe des études épidémiologiques, la nature même des approches utilisées ne permet pas d'affirmer l'existence d'un lien de causalité entre ces facteurs nutritionnels et les pathologies incriminées. Les informations épidémiologiques disponibles concernant les relations entre vitamines ou minéraux et santé sont de nature diverse, correspondant à des niveaux de présomption et de certitudes différents (Herberg et coll., 1998a, b).

La corrélation entre la fréquence d'une pathologie dans diverses populations et les apports alimentaires en minéraux et vitamines de ces populations

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. Il existe de nombreuses études cas-témoins ou prospectives visant à préciser les relations, au niveau individuel, entre statut en minéraux et vitamines antioxydants (apports alimentaires, niveaux biologiques) et certaines pathologies. Mais la mise en évidence d'une relation individuelle entre l'apport en un nutriment donné ou le statut biochimique en ce nutriment et une maladie 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.

La plupart des travaux disponibles dans le domaine des relations entre le statut en minéraux et vitamines et l'état de santé sont des études de populations (études de type écologique) ou des études à niveau individuel (études cas-témoins et études prospectives). Les résultats de ces études, bien que certains soient contradictoires, fournissent des éléments de présomption assez convaincants, notamment pour le rôle d'une carence en vitamines et minéraux antioxydants (bêta-carotène, vitamine C, vitamine E, zinc et sélénium) comme facteur de risque dans le déterminisme des maladies (Hercberg et coll., 1998a, b). Les arguments épidémiologiques disponibles, confortés par les données des études cliniques et les travaux expérimentaux sur modèle animal, ne permettent pas de proposer de mesures de prévention autres que des conseils nutritionnels. Elles fournissent néanmoins suffisamment de données pour que soit proposée la réalisation de grands essais d'intervention (étude randomisée en double aveugle) cherchant à préciser l'impact d'un apport supplémentaire d'un (ou plusieurs) micronutriment(s). C'est seulement à la

lumière de ces travaux qu'il sera possible de fournir les éléments scientifiques permettant de préciser si des mesures de santé publiques sont à envisager (information, enrichissement, supplémentation de groupes à risque...).

Tel est le but de l'étude SU.VI.MAX, lancée en France en mars 1994 (Hercberg et coll., 1998b, 1998c). L'étude SU.VI.MAX constitue un grand essai d'intervention dans le domaine de la prévention nutritionnelle par les antioxydants des grands problèmes de santé publique. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle testant l'impact d'un apport supplémentaire de vitamines et minéraux antioxydants sur l'incidence des cancers et des maladies cardiovasculaires. L'étude SU.VI.MAX a deux objectifs de nature :

- spécifique : évaluer l'efficacité d'une intervention nutritionnelle (en l'occurrence un apport supplémentaire en vitamines et minéraux antioxydants) sur la santé, et particulièrement sur la prévention des cancers et des maladies cardiovasculaires ;
- générale : mieux connaître les relations existant entre l'alimentation et la santé, en constituant une grande banque de données sur la consommation alimentaire et l'état de santé des Français.

L'étude porte sur plus de 14 000 sujets (femmes de 35 à 60 ans et hommes de 45 à 60 ans). L'approche méthodologique utilisée est celle d'un essai randomisé en double aveugle : la moitié des sujets reçoit quotidiennement vitamines et minéraux antioxydants ; l'autre moitié reçoit un placebo. Une capsule est utilisée pour des raisons de nature méthodologique mais les doses testées sont de type nutritionnel et non pas pharmacologique (bêta-carotène : 6 mg, vitamine C : 120 mg, vitamine E : 30 mg, zinc : 20 mg, sélénium : 100 µg). Les sujets sont suivis très finement sur le plan de leur état de santé et de leur alimentation. L'étude a débuté en 1994. Programmée sur 8 ans, elle fournira ses résultats en 2002.

En conclusion, on peut noter d'emblée que les niveaux de déficience observés dans les études effectuées sur des populations générales, en France, ne correspondent en aucune façon à des formes majeures de carence et ne s'accompagnent donc pas de manifestations cliniques ou de symptômes spécifiques. Ces déficiences ne nécessitent donc pas de mesures de santé publique autres que des conseils alimentaires et nutritionnels. Cependant, les résultats d'un certain nombre de travaux épidémiologiques, cliniques et expérimentaux suggèrent que des apports faibles en certains minéraux et vitamines, ou des statuts biologiques correspondant à des réserves faibles en certains minéraux et vitamines pourraient intervenir comme facteurs de risque de certaines pathologies, perturber de grandes fonctions métaboliques de l'organisme et ne pas permettre un niveau de santé optimal. Si l'on dispose d'arguments de présomption quant aux éventuels effets néfastes d'un déficit en certains minéraux et vitamines, ou à son rôle en tant que facteur de risques de diverses pathologies, il faut reconnaître que peu d'éléments de certitude permettent de traduire les observations épidémiologiques descriptives en termes d'applications,

en dehors de conseils nutritionnels. Enfin, il faut garder à l'esprit que, dans une population générale, certains sous-groupes peuvent être à plus haut risque de non-couverture des besoins (sujets suivant des régimes restrictifs, sportifs de haut niveau, malades...) et peuvent être redevables de suppléments contrôlés.

Les résultats des essais d'intervention, couplés aux études cliniques et expérimentales, devraient permettre dans un proche avenir de mieux comprendre les conséquences, en termes de santé, des états de déficiences biologiques, et de préciser si elles sont redevables d'une prise en charge.

Serge Hercberg

*Directeur de l'Institut scientifique et technique de la Nutrition et de l'Alimentation
Conservatoire national des Arts et Métiers, Paris*

BIBLIOGRAPHIE

AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL NUTRITION. The evidence relating six dietary factors to the nation's health. *Am J Clin Nutr* 1979, **32** : 2621-2748

AMES BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science* 1987, **221** : 1256-1264

ARMSTRONG BK, MANN JL, ADELSTEIN AM, ESKIN F. Commodity consumption and ischemic heart disease mortality, with special reference to dietary practices. *J Chronic Dis* 1975, **36** : 673-677

BLOCK G. Fruit, vegetables, and cancer prevention : a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992, **18** : 1-29

CHAPUY MC, PREZIOSI P, MAAMER M, ARNAUD S, GALAN P et coll. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997, **7** : 439-443

DE BENAZE C, GALAN P, WAINER R, HERCBERG S. Prévention de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse par une supplémentation martiale précoce : un essai contrôlé. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1989, **37** : 109-118

DOLL R, PETO R. The cause of cancer : quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981, **66** : 1191-1308

GALAN P, PREZIOSI P, DURLACH V, VALEIX P, RIBAS L et coll. Dietary magnesium intake in a French adult population. *Magn Res* 1997a, **10** : 321-328

GALAN P, PREZIOSI P, MONGET AL, ROUSSEL AM, RICHARD MJ et coll. Effects of trace element and/or vitamin supplementation on vitamin and mineral status, free radical metabolism and immunological markers in elderly long-term hospitalized subjects. *Int J Vit Nutr Res* 1997b, **67** : 450-460

GALAN, YOON HC, PREZIOSI P, VITERI F, VALEIX P et coll. Determining factors in the iron status of adult women in the SUVIMAX Study. *Eur J Clin Nutr* 1998, **52** : 383-388

GIRODON F, LOMBARD M, GALAN P, BRUNET-LECOMTE P, MONGET AL et coll. Effect of micronutrient supplementation on infection in institutionalized elderly subjects : a controlled trial. *Ann Nutr Met* 1997, **41** : 98-107

- HERCBERG S, GALAN P, SOUSTRE Y, DEVANLAY M, DUPIN H. Prevalence of iron deficiency during pregnancy in a French area. *Nutr Rep Int* 1985, **32** : 719-726
- HERCBERG S, PAPOZ L, GALAN P, GUERY M, FARNIER MA, ROSSIGNOL C. Iron status and dietary pattern in young children. *Nutr Rep Int* 1987a, **35** : 307-316
- HERCBERG S, BICHON L, GALAN P, CHRISTIDES JP, POTIER DE COURCY G. Iron and folacin status of pregnant women : relationship with dietary intakes. *Nutr Rep Int* 1987b, **35** : 915-930
- HERCBERG S, PREZIOSI P, GALAN P, DEHEEGER M, PAPOZ L, DUPIN H. Apports nutritionnels d'un échantillon représentatif de la population du Val-de-Marne : 3. Les apports en minéraux et vitamines. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1991, **39** : 245-262
- HERCBERG S. Intérêt de l'approche épidémiologique dans le domaine de la nutrition dans les pays industrialisés. *Cah Nutr Diet* 1991, **26** : 5
- HERCBERG S, PREZIOSI P, GALAN P, DEVANLAY M, KELLER H et coll. Vitamin status of a healthy french population : dietary intakes and biochemical markers. *Int J Vit Nutr Res* 1994, **64** : 220-232
- HERCBERG S, GALAN P, PREZIOSI P, ALFAREZ MJ, VAZQUEZ C. The potential role of antioxidant vitamins in preventing and cancers. *Nutrition* 1998a, **14** : 513-520
- HERCBERG S, GALAN P, PREZIOSI P, ROUSSEL AM, ARNAUD J et coll. Background and rationale behind the SU.VI.MAX Study : a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. *Int J Vit Nutr Res* 1998b, **68** : 3-20
- HERCBERG S, PREZIOSI P, BRIANÇON S, GALAN P, PAUL-DAUPHIN A et coll. A primary prevention trial of nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals on cardiovascular diseases and cancers in general population : the SU.VI.MAX Study. Design, methods and participant characteristics. *Control Clin Trials* 1998c, **19** : 336-351
- HIRAYAMA T. Diet and cancer. *Nutr Cancer* 1979, **1** : 67-81
- MONGET AL, GALAN P, PREZIOSI P, KELLER H, BOURGEOIS C et coll. Micronutrient status in elderly people. *Int J Vit Nutr Res* 1996a, **66** : 71-76
- MONGET AL, RICHARD MJ, COURNOT ME, ARNAUD J, GALAN P et coll. Effect of 6 month supplementation with different combinations of an association of antioxidant nutrients on biochemical parameters and markers of the antioxidant defense system in the elderly. *Eur J Clin Nutr* 1996b, **50** : 443-449
- RIBOLI E, DECLOITRE F, COLLET-RIBBING C. Alimentation et cancer : évaluation des données scientifiques. Editions Techniques et Documentation, Lavoisier, 1996, 1-534
- SIMOPOULOS AP. Diet and health : scientific concepts and principles. *Am J Clin Nutr* 1987, **45** : 1027-1028
- STEINMETZ KA, POTTER JD. Vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991, **2** : 325-357
- VERLANGIERI AJ, KAPEGHIAN JC, EL-DEAN S, BUSH M. Fruit vegetable consumption and cardiovascular disease mortality. *Med Hypotheses* 1985, **16** : 7-15

Stratégie de prise en charge nutritionnelle à l'échelle de l'hôpital

Pratiquement simultanément, en 1968, Stanley Dudrick à Philadelphie et Étienne Lévy à Paris ouvraient une ère nouvelle dans la prise en charge nutritionnelle des patients, en mettant à la disposition de la communauté médicale deux approches de haute technicité : la nutrition parentérale par cathéter central et la nutrition entérale à débit constant par sonde gastrique ou jéjunale. Trente ans plus tard, le bilan de ces méthodes nutritionnelles est bien sûr positif, en termes non seulement de « sauvetage » nutritionnel, mais aussi d'« accompagnement » nutritionnel d'un certain nombre de pathologies médicales et chirurgicales (Klein et coll., 1997). Toutefois, les résultats spectaculaires que ces technologies nutritionnelles permettent d'obtenir ne sont qu'encore trop souvent limités à quelques secteurs hospitaliers ; dès lors, s'accroît le contraste entre quelques unités hospitalières spécialisées, qui bénéficient d'une prise en charge nutritionnelle de qualité, et la plupart des autres activités hospitalières qui demeurent très en retrait dans ce domaine.

Problèmes posés par la prise en charge de l'alimentation-nutrition à l'hôpital

Le rapport de mission portant sur « L'alimentation en milieu hospitalier » remis en 1997 au ministère de la Santé en France (Guy-Grand, 1997) souligne l'étendue et l'acuité des problèmes que posent l'alimentation, et plus spécifiquement la prise en charge nutritionnelle des patients hospitalisés. Des constats similaires sont faits dans les autres pays d'Europe et d'Amérique du Nord (Naler et coll., 1997 ; Sullivan, 1995). Enfin, des évaluations comparatives menées à vingt ans d'intervalle ne mettent pas en évidence de progrès significatifs dans cette prise en charge globale de l'alimentation-nutrition à l'hôpital (Coats et coll., 1993). L'analyse de ces problèmes montre qu'ils concernent d'une part l'état nutritionnel des patients – de son évaluation à sa prise en charge thérapeutique – et, d'autre part, leur alimentation-restauration.

Ainsi, la malnutrition de l'hospitalisé, ou son risque de dénutrition, d'emblée à l'admission ou secondairement lors d'actes thérapeutiques agressifs, est dans

bien des cas sous-estimée, voire ignorée des « soignants ». Même les groupes à risque, tels que le sujet âgé, l'opéré, l'infecté aigu ou chronique, ou le traumatisé, échappent encore trop souvent à une évaluation initiale systématique et répétée de leur état nutritionnel (Reilly et coll., 1995). Or il est clairement objectivé que la malnutrition, lorsqu'elle n'est pas prise en compte à temps, induit une augmentation de la morbidité, voire de la mortalité, et par conséquent de la durée et du coût de l'hospitalisation (Reilly et coll., 1988). Les patients à haut risque nutritionnel, par rapport à ceux à faible risque, ont une durée moyenne de séjour allongée de 8,2 à 14,0 jours. S'ils représentent 56 % des patients hospitalisés, le coût de leur hospitalisation atteint 72 % des charges financières (Tucker et Miguel, 1996). En revanche, la prise en charge nutritionnelle appropriée des patients à risque réduit la durée de leur séjour, ainsi que son coût moyen, de l'ordre de 25 % pour ce dernier (8 % pour une greffe de moelle et 47 % pour une fistule intestinale). De plus, il a été montré que plus l'intervention nutritionnelle est précoce, plus la durée d'hospitalisation est raccourcie, induisant en termes de politique financière une économie remarquable (figure 1) (Tucker et Miguel, 1996). Il s'avère toutefois que ces données de stratégie thérapeutique nutritionnelle, ainsi que leur impact économique, sont encore méconnues de la plupart des médecins et directeurs hospitaliers.

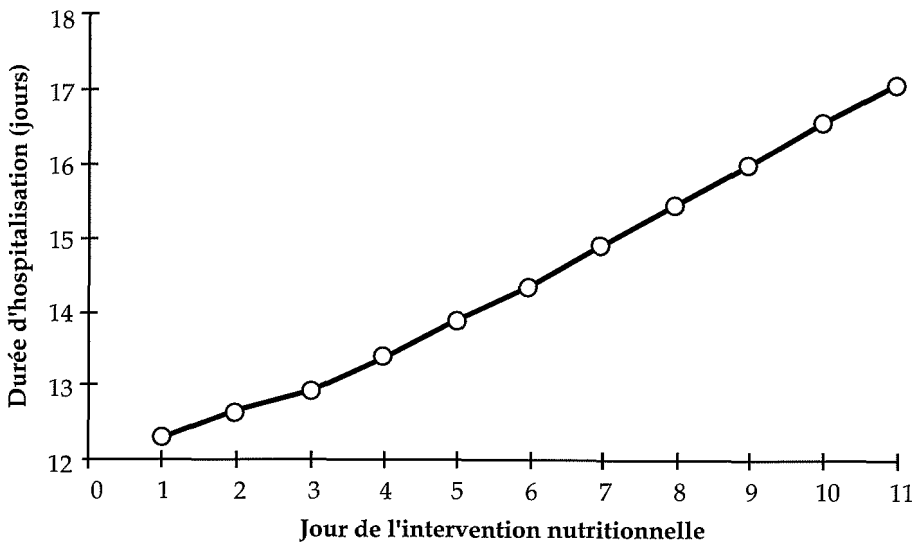


Figure 1 : Relation entre la durée d'hospitalisation et le jour du début de l'intervention nutritionnelle (d'après Tucker et Miguel, 1996).

Lorsque l'on considère l'alimentation-restauration des patients hospitalisés, des investissements importants ont été engagés depuis dix ans pour mettre les cuisines hospitalières au niveau des normes de sécurité d'hygiène et de qualité

(c'est le cas en particulier de l'ensemble des hôpitaux de l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris). Les enquêtes de satisfaction menées sur vingt-neuf hôpitaux, depuis quatre ans, montrent que l'indice de satisfaction global progresse : en 1997, deux d'entre eux ont atteint l'indice 85 %, témoin d'une restauration hospitalière bénéficiant d'une image de marque de qualité, alors que près de la moitié des autres restent au-dessous de l'indice 80 %. Bien entendu, les résultats de telles enquêtes méritent d'être pondérés ; toutefois, l'alimentation hospitalière demeure pour beaucoup « médiocre » et en tout cas pas à la hauteur des actions entreprises.

Il ressort de ces évaluations hospitalières, portant sur la prise en charge nutritionnelle et la restauration, des constats d'échec d'ampleur et de conséquences directes et indirectes pour les patients et la communauté hospitalière particulièrement importantes. De tels constats sont d'autant plus marquants que les différents professionnels responsables, soignants ou non, sont tous hautement qualifiés et très motivés. Dès lors, il apparaît très clairement que les principales raisons de cet échec sont la dispersion des responsabilités entre les nombreux professionnels de santé concernés (plus d'une quinzaine de « catégories » s'articulent autour du patient) et leur absence de communication et de coordination.

Comités de liaison alimentation-nutrition (CLAN)

Pour faire face à ces dysfonctionnements, un concept innovant, le CLAN, a été proposé (Guy-Grand, 1997 ; Ricour, 1997).

Objectif

Il est de réunir tous les acteurs hospitaliers qui assurent directement ou indirectement la prise en charge de l'alimentation et de la nutrition des patients hospitalisés. Sont concernés en particulier médecins, infirmiers, aide-soignants, diététiciens, pharmaciens, responsables de la restauration et directeurs financiers. Le CLAN coordonne leurs évaluations et leurs actions.

Implantation

Elle implique une démarche habituelle dans nos structures hospitalières. Elle est en effet transversale interservices et surtout interprofessionnelle, mobilisant des acteurs aussi différents que des soignants, des pharmaciens, des cuisiniers, des logisticiens et des économistes. L'objectif initial est la création d'un noyau de professionnels multidisciplinaires volontaires, motivés, sensibilisés par les difficultés qu'ils rencontrent au quotidien, et ayant l'ambition de travailler « autrement » dans une démarche de qualité. Ce noyau initial associe des « soignants de proximité » (médecin, infirmier, diététicien, aide-soignant), des « producteurs » (cuisinier, pharmacien), des « logisticiens »

(restauration, hygiène, hôtellerie) ; la « direction » de l'hôpital et l'engagement affiché du directeur et de ses adjoints est indispensable. La réussite repose sur la concertation, l'explication et l'écoute de ces acteurs, qui naturellement doivent être convaincus de l'utilité de la démarche et être prêts à y consacrer du temps. En revanche, cette action est menée à l'échec à court ou moyen terme si elle est imposée sans explication par une administration centrale hospitalière ou régionale, ou si elle est décidée par un seul partenaire de l'hôpital, quelles que soient ses qualités et son ambition.

Mode de fonctionnement

Il s'appuie sur une double structure : un « bureau » de pilotage et des « antennes » locales. Le « bureau » est composé de représentants des différents personnels et est coordonné par un médecin compétent dans le domaine de la nutrition, et qui consacre à cette responsabilité le maximum de son temps. Le bureau lance, après explorations et explications, les actions et assure leur suivi ; il coordonne toutes les démarches d'évaluation et de correction des pratiques hospitalières portant sur l'alimentation et la nutrition. Dans cet objectif, il constitue des groupes de travail par thème, en insistant sur leur pluridisciplinarité.

Les « antennes » locales sont à mettre en place dans chaque unité de soins ; cette implantation est un objectif prioritaire du bureau. Ce relais périphérique du CLAN est également pluriprofessionnel (médecin, diététicien, infirmier, aide-soignant) ; il a pour mission de faire connaître dans l'unité clinique les objectifs et les travaux du CLAN, et surtout de veiller au déroulement des enquêtes et des actions correctrices qui en découlent (figure 2).

Tous les six mois, l'assemblée générale du CLAN réunit l'ensemble des partenaires pour les informer des objectifs, des méthodes et des résultats des actions pilotées par le CLAN.

Stratégie de développement

Elle ne peut être importée et il n'existe aucun modèle de référence ; elle repose sur ses membres et son bureau de pilotage. Chaque hôpital doit s'approprier le concept, l'adapter à ses spécificités et à ses contraintes, et y intégrer de façon logique les diverses commissions ou groupes de travail déjà existants sur la restauration et la nutrition au sein de l'hôpital ; il s'agit souvent de petits groupes limités à une ou quelques unités cliniques, ou dans bien des cas à une seule catégorie professionnelle. En fédérant ces activités, le CLAN les valorise et les dynamise.

Dans notre expérience, il nous est apparu nécessaire d'emblée de clarifier le rôle des acteurs en identifiant au sein du CLAN deux axes stratégiques

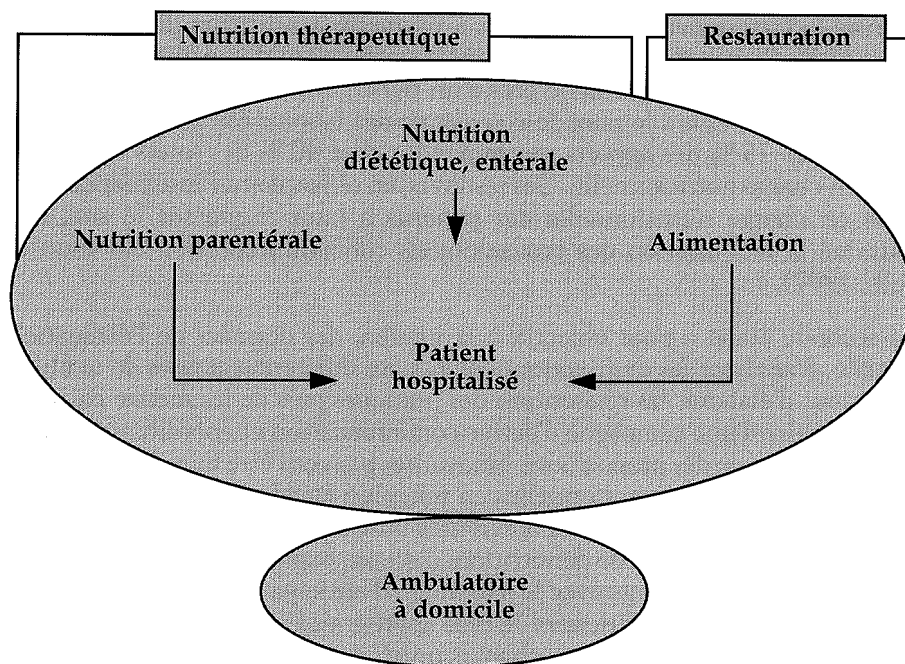


Figure 2 : Représentation locale du concept de CLAN. Rôle des acteurs autour du patient hospitalisé ou en ambulatoire.

complémentaires mais bien individualisés : d'une part l'axe *alimentation-restauration* centré sur l'alimentation orale courante en termes de qualité-satisfaction, et dont le champ s'étend de la préparation en cuisine du repas à son ingestion par le patient ; d'autre part, l'axe *nutrition thérapeutique*, dont les contours vont de l'évaluation du risque nutritionnel au soutien nutritionnel, selon des modalités allant de l'alimentation diététique à la nutrition entérale et parentérale.

Étapes de l'action

Elles doivent être définies par le bureau. Il est important de rappeler l'importance des choix initiaux dans un objectif double d'efficacité et de reconnaissance du CLAN.

La première étape a pour but de décrire l'« existant » tant au niveau de l'axe restauration que de l'axe nutrition thérapeutique au sein de l'hôpital. Cet inventaire, sous forme d'audit, doit si possible être réalisé par des enquêteurs extérieurs à l'établissement. Compte tenu de la charge de travail de cette démarche, il incombe au bureau de déterminer quelques thèmes prioritaires. L'évaluation que nous avons effectuée chez 136 patients (dont 42 adultes) a

montré la forte prévalence des sujets à risque de dénutrition, laquelle atteignait 69 % d'entre eux ; près de la moitié bénéficiaient d'une nutrition parentérale ou entérale, en revanche près d'un tiers n'avaient aucune prescription nutritionnelle ; enfin, le taux de couverture des besoins énergétiques n'atteignaient pas 75 % des apports recommandés chez 40 % des sujets ayant une prise en charge nutritionnelle. Ces résultats, en objectivant l'insuffisance de la prise en charge nutritionnelle des patients à haut risque sur le site, ont entraîné la mobilisation des professionnels concernés (Poisson-Salomon et coll., 1997).

La seconde étape a pour objectif, à la lumière des données de l'évaluation initiale, d'analyser les dysfonctionnements des différentes phases de la filière nutrition, d'élaborer les référentiels des pratiques puis de les mettre en place dans le cadre d'une campagne d'active communication et coordination. C'est à cette phase que des propositions innovantes peuvent être faites, telles que la création de cellules opérationnelles en nutrition (médecin, infirmière, diététicienne) se déplaçant dans les différentes unités de soins pour évaluer l'état nutritionnel ou le risque de dénutrition, discuter, expliquer et mettre en place un plan de prise en charge avec le maximum d'anticipation et de précocité, et instaurer le support nutritionnel le plus approprié. D'autres sites hospitaliers préfèrent responsabiliser dans chaque unité des référents « nutrition », le bureau jouant dans ce cas son rôle de pilotage en termes de conseil et parfois de soutien logistique. Bien entendu, tous insistent, quel que soit le mode d'action retenu, sur la coordination, la communication et la formation continue des personnels impliqués tant dans l'axe « nutrition » que dans l'axe « restauration ». C'est indiscutablement ce dernier qui implique la mobilisation la plus concertée en raison de la multiplicité et de la diversité des professionnels impliqués.

L'expérience de notre CLAN, déjà en place depuis deux ans et demi, manque de recul et ne permet aucune conclusion définitive. Toutefois, il émerge des données intéressantes en termes de stratégie hospitalière, où réussites et difficultés sont étroitement intriquées. Le premier bilan est dans l'ensemble positif. Le résultat le plus marquant est d'ordre sociologique, relationnel : pour la première fois, des professionnels hospitaliers, qui ne se rencontraient pas et « s'ignoraient », travaillent ensemble et découvrent leur complémentarité dans le cadre du bureau du CLAN : c'est le cas des « soignants », des « producteurs », des « logisticiens » et de la « direction hospitalière ». Leur adhésion au CLAN est particulièrement dynamique, mais encore fragile et implique d'être régulièrement soutenue. Le rôle joué par les diététiciens est essentiel, ce doit être souligné, mais il nécessite une constante concertation et un soutien appuyé. Pour des raisons spécifiques au site, seul l'axe « nutrition thérapeutique » a été l'objet d'actions d'évaluation puis de mesures correctives ; une nouvelle phase de suivi et de réévaluation est programmée. C'est avec un décalage de deux ans qu'est abordé l'axe « restauration », dont la filière est particulièrement complexe.

Les difficultés inhérentes à toute nouvelle action d'envergure hospitalière allant à contre courant des habitudes et cultures professionnelles ne doivent pas être sous-estimées. La lassitude et l'érosion des motivations initiales, ou la charge de travail relative ajoutée sont de degré variable et ne sont pas à méconnaître. Toutefois, la dynamique du CLAN et son sens organisationnel doivent permettre de résoudre ces problèmes.

En revanche, la remise en question des actes professionnels – de leur organisation et de leur traçabilité – peut être particulièrement déstabilisante, avec un risque de repli et de désengagement. Une critique interne intraprofessionnelle est salutaire et indispensable, mais il est nécessaire qu'elle s'élargisse avec la mise en place de groupes de travail interprofessionnels, à haut potentiel créatif, permettant de lever toutes les inhibitions individuelles et collectives.

L'obstacle le plus délicat est indiscutablement lié au manque d'adhésion d'un grand nombre de médecins, ou pire à leur indifférence. Leur part de responsabilité est cependant essentielle tant pour le démarrage que pour le développement du CLAN, quels que soient leur discipline, leur formation et leur environnement. L'approche initiale repose sur une sensibilisation individuelle aux problèmes qui se posent dans leur unité de soins, que l'évaluation initiale du CLAN va objectiver. Il est par ailleurs nécessaire de mener une campagne d'explication des enjeux médicaux et économiques que sous-tend la prise en charge appropriée de l'alimentation-nutrition des patients hospitalisés et ambulatoires.

En conclusion, à l'heure où la démarche qualité se met en place dans chaque établissement de santé afin d'être au rendez-vous de l'accréditation sous l'impulsion de l'ANAES, le soutien nutritionnel aux patients hospitalisés figure au premier plan de la qualité des soins. A chacun d'assumer ses responsabilités, au corps médical en particulier.

Il est tout aussi important de rappeler l'enjeu financier de la démarche : la précocité et la qualité de la prise en charge nutritionnelle, en réduisant la morbidité et la durée de l'hospitalisation, permettent une réduction des coûts que les agences régionales d'hospitalisation devront prendre en compte lors de leur concertation avec l'hôpital.

Professeur Claude Ricour

*Chef du service de gastro-entérologie pédiatrique et nutrition
Coordonnateur du Comité de Liaison Alimentation-Nutrition
Hôpital Necker-Enfants malades, Paris*

BIBLIOGRAPHIE

- COATS KG, MORGAN SL, BARTOLUCCI AA, WEINSIER RL. Hospital-associated malnutrition : a reevaluation 12 years later. *J Am Diet Ass* 1993, **93** : 27-33
- GUY-GRAND B. Rapport de mission sur l'alimentation en milieu hospitalier. 1997, 1-73
- KLEIN S, KINNEY J, JEEJEEBOY K, ALPERS D, HELLERSTEIN M et coll. Nutrition support in clinical practice : review of published data and recommendations for future research directions. *J Parenter Enteral Nut* 1997, **21** : 133-156
- NÄLER THJ, SCHERMER T, DE BREE A, NUSTELING K, EGGINK L et coll. Prevalence of malnutrition in non surgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997, **66** : 1232-1239
- POISSON-SALOMON AS, COLOMB V, SERMET I, RICOUR C. Prise en charge du risque nutritionnel : vers une amélioration des pratiques. *Nutr Clin Metabol* 1997, **11** : 161-168
- REILLY HM, MARTINEAU JK, MORAN A, KENNEDY H. Nutritional screening-evaluation and implantation of a simple nutrition risk score. *Clin Nutr* 1995, **14** : 269-173
- REILLY JJ, HULL SF, ALBERT N, WALLER A, BRINGARDENER S. Economic impact of malnutrition : a model system for hospitalized patients. *J Parenter Enteral Nut* 1988, **12** : 371-376
- RICOUR C. Une nouvelle stratégie hospitalière : le CLAN (Comité de liaison alimentation-nutrition). *Nutr Clin Metabol* 1997, **11** : 157-158
- SULLIVAN DH. The role of nutrition in increased morbidity and mortality. *Clin Geriatr Med* 1995, **11** : 661-673
- TUCKER HN, MIGUEL SG. Cost containment through nutrition intervention. *Nutr Rev* 1996, **54** : 111-121

Annexes

Prévention du rachitisme

Circulaires de la Direction générale de la Santé du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971 (extraits)

Afin d'obtenir une disparition du rachitisme en France, « il s'avère [donc] indispensable de fournir par précaution à tous les enfants un supplément de vitamine D2 ou D3. (...) Trois points [concernant les conditions d'administration] doivent être tout d'abord soulignés. L'administration de la vitamine D doit être :

- commencée tôt ;
- poursuivie au moins jusqu'à la fin de la cinquième année ;
- effectuée seulement sur prescription médicale.

Le supplément de vitamine D nécessaire au nourrisson en bonne santé est de 1 000 unités par jour. Cette dose doit être portée à 1 500 unités pour les nourrissons peu exposés à la lumière du soleil et à 2 500 unités pour les nourrissons à peau fortement pigmentée. Elle peut être ajoutée au lait ou, à partir du moment où le régime alimentaire de l'enfant en comporte, au jus de fruit.

Un milligramme de vitamine D2 ou de vitamine D3 est l'équivalent de 40 000 unités (la vitamine D2 et la vitamine D3 ont une action préventive identique).

Le mode d'administration de la vitamine D doit être adapté aux conditions variables de la surveillance médicale à laquelle sont soumis les jeunes enfants. Quatre éventualités peuvent être retenues à cet égard :

- **Nourrissons et enfants soumis à une surveillance médicale périodique par un médecin traitant ou dans un centre de PMI et dont la mère observe avec discipline les conseils du médecin.** On peut dans ce cas appliquer la méthode qui apparaît comme la meilleure, à savoir l'administration quotidienne de la dose utile de vitamine D. De l'âge de six semaines à l'âge de dix-huit mois, on prescrit sans interruption 1 000 unités par jour de vitamine D au nourrisson bien portant, 1 500 unités si l'enfant est peu exposé au soleil – 2 500 unités si sa peau est très pigmentée. De l'âge de dix-huit mois à la fin de la cinquième année, l'administration de la vitamine D, aux mêmes doses, doit être limitée aux saisons brumeuses et peu ensoleillées. Sa durée suivant les régions peut varier de trois à six mois par an.
- **Nourrissons et enfants soumis à une surveillance médicale périodique pour lesquels on doute de l'exécution parfaite par la mère des conseils du médecin.** L'administration de doses massives à intervalles de temps éloignés est en pareil cas plus certainement efficace. De l'âge de six semaines à l'âge de

dix-huit mois, on prescrit tous les six mois l'absorption d'une dose de 5 milligrammes (200 000 unités) de vitamine D. Cette dose est portée à 10 milligrammes (400 000 unités) si l'enfant est peu exposé au soleil ou si sa peau est très pigmentée. De l'âge de dix-huit mois à la fin de la cinquième année, on donne au début de l'hiver une dose unique de 5 milligrammes (200 000 unités). Cette dose est élevée à 10 milligrammes (400 000 unités) si l'enfant est peu exposé au soleil ou si sa peau est très pigmentée.

- **Nourrissons et enfants échappant à toute surveillance périodique.** Ces enfants appartiennent surtout aux milieux ruraux ou aux populations récemment transplantées dans les régions industrielles. Dans ce dernier cas, ce sont souvent des enfants à peau pigmentée, d'origine méditerranéenne et africaine. Ils ne peuvent fréquemment pas bénéficier d'une prévention dirigée du rachitisme dont ils sont cependant très menacés. Pour ce groupe d'enfants, on recommandera l'administration à la sortie de la maternité d'une dose massive de 15 milligrammes (600 000 unités) de vitamine D qui protège pendant 6 mois, peut-être une année. Ultérieurement, on conseillera lors de l'hospitalisation éventuelle d'un enfant de ce groupe, dans le courant des cinq premières années, l'administration pendant le séjour à l'hôpital d'une nouvelle dose de 15 milligrammes (600 000 unités) de vitamine D.

- **Prématurés.** Il convient d'administrer aux enfants nés prématurément, dès le huitième jour de la vie, un supplément quotidien de 1 500 unités par jour de vitamine D. Dans le cas où le prématuré est alimenté exclusivement au lait de femme, et si son poids de naissance est inférieur à 1 500 g, outre la vitamine D, on prescrira un supplément de calcium (un gramme par jour de gluconate de calcium).

On mettra enfin l'accent sur l'intérêt qu'il y a à faire figurer dans le carnet de santé de l'enfant les prescriptions de vitamine D avec l'indication des dates auxquelles elles sont intervenues. Cette précaution permettrait d'éviter l'administration trop rapprochée de doses élevées de ce produit susceptibles d'entraîner des accidents d'hypercalcémie. Rappelons à ce propos que les signes d'alarme de l'intoxication par la vitamine D sont l'anorexie, la soif, la polyurie, et l'arrêt de croissance en taille, et leur apparition doit faire cesser immédiatement toute administration de vitamine D.

Emploi de la vitamine D dans les préparations diététiques pour l'allaitement des nourrissons - Arrêté du 13 février 1992 du ministère de l'Économie, des Finances et du Budget (extrait)

Applicable au 4 septembre 1992

Nom usuel	Substances concernées	Conditions d'emploi
Vitamine D	Vitamine D2 (ergocalciférol) Vitamine D3 (cholécalficérol)	La dose maximale d'emploi de ces substances, seules ou en mélange, est de : - 1 à 2,5 µg pour 100 kcal ou de 0,25 à 0,65 µg pour 100 kJ dans les préparations diététiques pour l'allaitement des nourrissons ; - 1 à 3 µg pour 100 kcal ou de 0,25 à 0,75 µg pour 100 kJ dans les aliments lactés diététiques destinés aux nourrissons de plus de quatre mois et dans les aliments de régime pour nourrissons et enfants en bas âge atteints de troubles métaboliques et nutritionnels

La Direction générale de la Santé a précisé, dans un communiqué en date du 4 septembre 1992, que le traitement prophylactique du rachitisme par une spécialité à base de vitamine D n'est plus recommandé aujourd'hui que « chez les nourrissons au sein et chez les nourrissons âgés de moins de 18 mois qui ne boivent plus de lait supplémenté en vitamine D ou qui en ingèrent moins de 500 ml par jour ».

Iodation du sel de table - Arrêté du 23 juin 1993 relatif au sel alimentaire et aux substances d'apport nutritionnel pouvant être utilisées pour sa supplémentation (extraits)

Art.2.- Le sel de qualité alimentaire, non destiné aux industries alimentaires, peut être iodé par addition d'iodure de sodium dans la proportion de 10 à 15 mg/kg (exprimés en iode) dans les conditions ci-après :

Dans le but de stabiliser la teneur en iode du sel iodé, le mélange de sel et d'iodure de sodium peut être additionné de thiosulfate de sodium, à la dose maximale de 35 mg/kg.

Le mélange de sel, d'iodure de sodium et, le cas échéant, de thiosulfate de sodium doit être homogène.

L'iodure de sodium et le thiosulfate de sodium employés doivent répondre aux spécifications fixées par la pharmacopée européenne.

Art.5.- La dénomination de vente du sel de qualité alimentaire doit être « sel de table » ou « sel de cuisine » complétée, le cas échéant, par la mention « iodé ».

Pathologies prises en charge par le TIPS

(tarif interministériel des prestations sanitaires)

Pathologie	Date de l'arrêté / date de publication au <i>JO</i>
Mucoviscidose	30 octobre 1990 / 21 novembre 1991
Infection par le VIH pour les patients présentant une dénutrition caractérisée par une perte de poids \geq à 5 % du poids habituel	6 juillet 1994 / 8 juillet 1994
Épidermolyse bulleuse dystrophique ou dermolytique	29 février 1996 / 21 mars 1996
Maladies neuromusculaires pour les patients présentant une dénutrition caractérisée par une perte de poids \geq à 5 % du poids habituel ou pour les enfants présentant une stagnation staturopondérale durant une période de 6 mois	29 juillet 1998 / 6 août 1998

Prise en charge des maladies métaboliques héréditaires fixées dans le cadre de l'article D 322-1 du Code de la sécurité sociale

Métabolisme des protides

Hyperammoniémies par déficit du cycle de l'urée

Déficits enzymatiques portant sur le métabolisme des acides aminés (principalement phénylalanine, tyrosine, méthionine, acides aminés ramifiés, lysine, histidine, tryptophane et glycine) à l'origine d'aminocidopathies et d'aciduries organiques

Métabolisme des lipides

Hyperlipoprotéinémies héréditaires monogéniques sévères de l'enfance et de l'adolescence

Déficits de l'oxydation des acides gras, notamment le déficit systémique en carnitine

Déficits de la cétoxydation et de la cétoxydation

Anomalies héréditaires des peroxyosomes (par exemple : maladie de Refsum)

Métabolisme des glucides

Hyperlactacidémies héréditaires

Anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale

Déficits de la néoglucogénèse, de la glycogénosynthèse et de la glycogénolyse, et notamment les glycogénoses

Intolérances aux hydrates de carbone (galactosémie, intolérance au fructose)

Déficits héréditaires du métabolisme intestinal des sucres

Métabolisme de l'hème et des porphyrines

Métabolisme de la bilirubine et de la synthèse des acides biliaires, notamment la maladie de Crigler Najjar de type I et II

Métabolisme des métaux, notamment cuivre (Wilson, Menkès), fer (hémochromatose familiale), zinc (acrodermatitis enteropathica), molybdène

Anomalies héréditaires de l'hormonothérapie, notamment thyroïdienne, parathyroïdienne, surrénalienne et hypophysaire

Maladies de surcharge lysosomiale et apparentées, notamment mucopolysaccharidoses, oligosaccharidoses, sphingolipidoses et maladies apparentées

Anomalies du transport (acides aminés, glucose et autres métabolites)

Anomalies du métabolisme des neurotransmetteurs

La prise en charge des maladies métaboliques héréditaires (environ 1 500 personnes concernées) est couverte par un texte spécifique, la circulaire DSS-1C/DGS/DH/96-403 du 28 juin 1996, qui prévoit notamment une distribution des médicaments et des aliments par le biais de la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris.

La maladie cœliaque, exclue du tableau des maladies métaboliques, fait l'objet de l'arrêté du 30 avril 1996, publié au JO le 18 mai 1996 : ce texte prévoit la prise en charge forfaitaire « des patients, enfants et adultes, atteints de maladie cœliaque identifiée après biopsie digestive ».

Loi N° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme (extraits)

Article 6

Le livre VIII du Code de la santé publique est complété par un chapitre VI ainsi rédigé :

« Chapitre VI

« Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

« Section 1

« Missions et prérogatives

« Art. L. 793-1. - Il est créé un établissement public de l'État dénommé « Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ». Cet établissement est placé sous la tutelle du ministre chargé de la Santé.

« L'agence participe à l'application des lois et règlements relatifs à l'importation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'exportation, à la distribution en gros, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle, et notamment :

...

« 13° Les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales qui, du fait de leur composition, sont susceptibles de présenter un risque pour les personnes auxquelles ils ne sont pas destinés ;

...

Article 22

Après l'article L. 658-11 du Code de la santé publique, il est inséré un article L. 658-12 ainsi rédigé :

« Art. L. 658-12. - Les produits mentionnés au 13° de l'article L. 793-1 font l'objet, préalablement à leur mise sur le marché, d'une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dont le contenu et les modalités sont fixés par décret en Conseil d'Etat.

« Ils sont soumis à prescription médicale obligatoire. Pour des motifs de santé publique, un décret en Conseil d'État peut prévoir des restrictions à la prescription de certaines catégories de ces produits.

« Ils ne peuvent être délivrés au détail que par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, les officines de pharmacie, ainsi que par des personnes morales agréées par le préfet de département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales. En cas d'infraction, l'agrément peut être suspendu ou retiré. La délivrance à domicile de ces produits doit être effectuée en conformité avec des bonnes pratiques, dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la Santé.

« Les fabricants, importateurs ou distributeurs de ces produits ainsi que toute personne les ayant prescrits ou délivrés transmettent à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé toute information sur les effets inattendus ou indésirables susceptibles de leur être dus et dont ils ont connaissance. Un décret en Conseil d'État détermine les modalités de transmission de ces informations. »

Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales

Par « aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales » (ADDFMS), le *Codex Alimentarius* entend une catégorie de produits diététiques ou de régime spécialement transformés et formulés pour le traitement diététique de patients et ne pouvant être employés que sous surveillance médicale. Ils sont destinés à l'alimentation exclusive ou partielle de patients dont la capacité d'ingérer, digérer, absorber ou métaboliser des aliments ordinaires ou certains aliments contenus dedans est limitée ou amoindrie, ou qui ont certains besoins spéciaux, déterminés médicalement, en éléments nutritifs et dont le traitement diététique n'est pas accomplissable par modification du seul régime alimentaire normal, par d'autres aliments diététiques ou de régime, ni par une combinaison des deux.

Cette définition se rapporte donc à des aliments destinés à maintenir ou améliorer l'état nutritionnel de patients atteints de pathologies graves ou chroniques, à l'exclusion des produits destinés au traitement de l'obésité, au sportif et aux aliments diététiques de l'enfant et du nourrisson.

Fabrication et commercialisation

Il existe quelque 140 produits nutritifs appartenant à cette catégorie de nutriments, fabriqués par l'industrie agro-alimentaire et dans certains cas par des industries pharmaceutiques qui produisent parallèlement des médicaments. Parmi ces produits diététiques, seul le Renutryl® a le statut de médicament. Les ADDFMS, pourtant réservés aux malades souffrant de pathologies graves, ont longtemps été très peu réglementés, tant sur le plan de leur fabrication (respect des règles d'hygiène variable suivant les industries, avec une réglementation pas plus exigeante que celle destinée aux produits alimentaires) que sur celui de leur commercialisation, dont la réglementation comporte trois niveaux. Les ADDFMS appartiennent à la catégorie des produits alimentaires courants, et à la sous-catégorie des produits destinés à une alimentation particulière, sous le contrôle du ministère de l'Économie *via* les directions départementales et générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Les ADDFMS étaient moins contrôlés que les produits diététiques, qui relevaient du décret français de 1991, et pouvaient être mis librement sur le marché, sans aucune obligation de déclaration. Ainsi, l'avis de la CEDAP (Commission interministérielle d'étude des produits destinés à une alimentation particulière) en date du 17 mai 1989 devait être sollicité

lors de la mise sur le marché des seuls mélanges nutritifs de régime non équilibrés. La loi du 1^{er} juillet 1998 prévoit que les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales devront, avant leur mise sur le marché, faire l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de Sécurité sanitaire, et seront soumis à prescription médicale obligatoire. Une directive en cours d'élaboration prévoit une harmonisation européenne en matière de composition, d'étiquetage et de commercialisation des ADDFMS.

Composition des préparations pour nourrissons et des préparations de suite – Directive 91/321/CEE de la Commission du 14 mai 1991 (extraits)

Afin de répondre aux besoins en :

- éléments minéraux : calcium, magnésium, fer, cuivre, iode, zinc, manganèse, sodium, potassium, sélénium ;
- vitamines : A, D, B1, B2, B6, C, E, K, niacine, folate, acide pantothénique, biotine ;
- acides aminés et autres composés azotés : arginine, cystine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, cystéine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane, tyrosine, valine, carnitine, taurine, cytidine, uridine, adénosine, guanosine, inosine ;
- autres substances à but nutritionnel particulier : choline, inositol,

il existe une réglementation concernant les substances (formule vitaminique, sels autorisés) pouvant être utilisées pour la fabrication des préparations pour nourrissons et des préparations de suite.

Critères de composition pour les préparations pour nourrissons autorisant une allégation

Allégation	Conditions autorisant l'allégation
Protéines adaptées	La teneur en protéines est inférieure à 0,6 g/100 kJ (2,5 g/100 kcal) et le rapport protéines de lactosérum/caséines n'est pas inférieur à 1,0
Faible teneur en sodium	La teneur en sodium est inférieure à 5 mg/100 kJ (39 mg/100 kcal)
Sans saccharose	Absence de saccharose
Lactose uniquement	Le lactose est le seul glucide présent
Sans lactose	Absence de lactose
Enrichi en fer	Ajout de fer

Allégation	Conditions autorisant l'allégation
Réduction du risque d'allergie aux protéines de lait. Cette allégation peut comporter des termes faisant référence à une propriété allergénique réduite ou antigénique réduite	<p>Les préparations satisfont aux dispositions établies et la quantité de protéines immunoréactives mesurée à l'aide de méthodes généralement acceptées est inférieure à 1 % des substances contenant de l'azote dans les préparations.</p> <p>Une indication précisant que le produit ne doit pas être consommé par des nourrissons allergiques aux protéines intactes qui sont à la base de la préparation doit figurer sur l'étiquette, à moins que des essais cliniques généralement admis démontrent que la préparation est tolérée par plus de 90 % des nourrissons (intervalle de confiance 95 %) souffrant d'hypersensibilité aux protéines qui sont à la base de l'hydrolysate.</p> <p>Les préparations administrées par voie orale ne doivent pas provoquer de réactions de sensibilisation chez les animaux auxquels les protéines intactes qui sont à la base de la préparation ont été administrées.</p> <p>Des données objectives et vérifiées scientifiquement comme preuves des propriétés d'allégations doivent être disponibles.</p>

Teneurs minimales et maximales en protéines, lipides et glucides des préparations pour nourrissons

	Teneur minimale	Teneur maximale
Énergie (kJ)	250	315
Protéines (g/100 kJ)		
lait de vache	0,45	0,7
hydrolysats partiels de protéines	0,56	0,7
isolats de protéines de soja + lait de vache	0,56	0,7
Lipides(g/100 kJ)	1,05	1,5
Acide laurique	-	15 % des matières grasses totales
Acide myristique	-	15 % des matières grasses totales
Acide linoléique (mg/100 kJ)	70	285
Acide alpha-linolénique(mg/100 kJ) ¹	12	-
Isomères trans d'acides gras	-	4 % des matières grasses totales
Acide érucique	-	1 % des matières grasses totales
Acides gras n-3	-	1 % des matières grasses totales
Acides gras n-6	-	2 % des matières grasses totales
(acide arachidonique)	(-)	(1 % des matières grasses totales)
Acide eicosapentaénoïque		teneur en acide docosahexaénoïque
Glucides (g/100 kJ)	1,7	3,4
Lactose ²	0,8	-
Saccharose	-	20 % de la teneur en hydrates de carbone
Amidon précuit et/ou gélatiné		2 g/100 ml et 30 % des glucides totaux

¹ : le rapport acide linoléique/alpha-linolénique doit être compris entre 5 et 15 ; ² : la présente disposition n'est pas applicable aux préparations dans lesquelles les protéines de soja représentent plus de 50 % de la teneur totale en protéines.

Limites dans les consommations alimentaires des vitamines et de certains minéraux

Conseil supérieur d'hygiène publique de France (*Section de l'alimentation et de la nutrition*)

Séance du 12 septembre 1995

Vu les revues bibliographiques et les rapports présentés devant le Conseil sur les publications médicales des observations d'effets secondaires chez l'homme liés à la consommation des vitamines et minéraux ci-après,

Vu les règles de la toxicologie alimentaire permettant d'établir une dose journalière admissible lorsque l'on connaît des effets secondaires chez l'homme, liés à des produits contenus dans les aliments,

Vu les recommandations des experts français en nutrition⁽¹⁾ précisant les quantités de vitamines et de minéraux qu'il est conseillé (ANC)⁽¹⁾ de consommer chaque jour pour assurer un bon équilibre nutritionnel, étant bien compris que ces apports conseillés ont été calculés très largement afin d'écartier tout risque de carence dans la population,

Vu les études réalisées en France à ce jour qui donnent les valeurs extrêmes de consommation de vitamines et minéraux,

Avis

Le CSHPF (Section alimentaire et nutrition) est d'avis de fixer les limites de sécurité des consommations journalières des vitamines et minéraux ci-dessous aux doses suivantes, pour les adultes. Le tableau des correspondances en apports nutritionnels conseillés⁽¹⁾ (ANC) permet d'obtenir les seuils de sécurité, pour chaque âge en multipliant l'ANC⁽¹⁾ recommandé par le facteur correspondant. Le facteur de multiplication ne varie pas avec l'âge.

Vitamines

Considérant que les publications sur les effets des vitamines à l'aide desquelles ont été établis les rapport visés au premier paragraphe concernaient essentiellement les conséquences des apports supplémentaires en vitamines sans tenir

compte du contenu en vitamines de l'alimentation, les limites de sécurité ci-après s'appliquent aux consommations de vitamines en plus de celles qui sont contenues dans une alimentation variée : c'est-à-dire qu'elles s'appliquent à l'enrichissement des aliments en vitamines, aux compléments alimentaires contenant des vitamines et autres pratiques analogues.

Vitamines	Limites de sécurité en plus de l'apport alimentaire	Correspondance en ANC (1)
Vitamine A (rétinol)	1 000 µg ou 3 300 UI	× 1
Vitamine D	25 µg ou 1 000 UI	× 2,5
Vitamine E	40 µg ou 60 UI	× 4
Vitamine B6	5 µg	× 2
Niacine (vitamine PP)	33 µg	× 2
Acide Folique	600 µg	× 2
Vitamine C	1 000 µg	× 12

Les faits connus pour les vitamines suivantes : thiamine, riboflavine, biotine, acide pantothénique, vitamine B12, ne justifient pas de fixer un seuil de sécurité, en l'absence d'observations vérifiées d'un effet secondaire observé après ingestion.

Minéraux

Considérant que les publications sur les effets des minéraux tenaient compte à la fois des minéraux contenus dans les aliments, les boissons et les suppléments, les limites de sécurité ci-après concernent la totalité de la consommation des minéraux quelle que soit la forme sous laquelle ils sont ingérés (apport total).

Minéraux	Limite de sécurité y compris l'apport alimentaire	Correspondance en ANC (1) Apport total
Sélénium	150 µg	× 2
Zinc	15 mg	× 1
Fluor	0,04 mg/kg de poids corporel	× 2

Les autres minéraux n'ont pas encore été étudiés.

Commentaire général

Le CSHPF (Section alimentation et nutrition) précise que les seuils de sécurité définis ci-dessus ne constituent en aucun cas un encouragement à la

consommation de ces vitamines et minéraux aux doses indiquées. Il rappelle que l'équilibre nutritionnel est assuré par les doses fixées dans les Apports Nutritionnels Conseillés⁽¹⁾. Ce sont les seules doses justifiées par les besoins nutritionnels et elles sont fournies par une alimentation diversifiée.

Cet avis fixe un seuil de sécurité dans la consommation des vitamines et des minéraux (comportant un risque connu). Il aboutit à fixer pour une vitamine ou pour un élément minéral une dose globale quotidienne acceptable. Cet avis ne fixe pas la répartition de cette dose entre les différents aliments ou compléments alimentaires. Cette répartition de la dose entre les différentes sources d'apports se fera selon les règles en vigueur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française. Dupin H., Abraham J., Giachetti J., 1. vol., Lavoisier Paris éd., 2^e éd., 1992.

Extraits du rapport sur la nutrition clinique (Lerebours, 1996)

Estimation du nombre de patients bénéficiant d'une nutrition entérale ou orale en 1995 (enquête Alliance 7)

Indications	Nombre de malades	Prévalence de la dénutrition (%)	Nombre de malades dénutris
Cancer	300 000	10	30 000
Infection par le VIH	110 000	10	11 000
Sida	15 000	30	4 500
Mucoviscidose	6 000	50	3 000
Maladie de Crohn	50 000	5	2 500
Maladie d'Alzheimer	400 000	5	20 000
Maladie de Parkinson	100 000	5	5 000
Insuffisance respiratoire	60 000	10	6 000
Insuffisance rénale	20 000	10	2 000
Total	1 061 000	8	84 000

À ces 84 000 patients s'ajoutent environ 8 000 patients souffrant de pathologies ayant un impact nutritionnel possible, non répertoriées ci-dessus. Au total, environ 92 000 personnes ont eu recours à une nutrition entérale ou orale en 1995, dont 82 800 (90 %) pour la seule nutrition orale.

La part relative des pathologies non prises en compte par le TIPS dans le volume des patients nécessitant un support nutritionnel oral justifie, d'après le rapport, un élargissement des conditions de prise en charge. Celui-ci passe par la définition de critères de dénutrition associés à une pathologie qui déterminent s'il y aura ou non remboursement des produits. Ceci s'accompagnera forcément d'un meilleur suivi nutritionnel des patients.

Propositions d'indications thérapeutiques pour la nutrition entérale ou orale à domicile et critères de dénutrition obligatoirement associés

Pathologies concernées

Syndrome de malabsorption digestive avérée (par atteinte fonctionnelle ou anatomique du grêle ou d'origine pancréatique ou biliaire)¹

Entérocolite inflammatoire¹

Maladies ORL et digestive hautes cachectisantes¹
 Hémopathie maligne et affection carcinologique cachectisante¹
 Maladie neurologique avec troubles de la déglutition et/ou troubles de la conscience¹
 Maladie infectieuse chronique ou récidivante, dont VIH²
 Affection dermatologique cachectisante, dont épidermolyse bulleuse dystrophique ou dermolytique²
 Suites de chirurgie orthopédique ou cardiaque chez le sujet âgé de plus de 65 ans, pour une durée de 6 mois après l'intervention³
 Insuffisance respiratoire chronique, dont mucoviscidose²
 Insuffisance rénale chronique¹
 Maladies neuromusculaires²

Critères de dénutrition obligatoirement associés

État de dénutrition avérée comportant une perte de poids = 10 %

Ou

Risque de dénutrition en cas de réduction importante des apports alimentaires qui ne permettent pas de couvrir les besoins et/ou en cas de situation hypermétabolique.

¹ : pathologies mentionnées par les circulaires 88/ABM 62 du 24 novembre 1988 et DSS/AM 3 n°93-69 du 7 juillet 1993 relatives aux modalités de prise en charge du matériel et des produits nécessaires à la nutrition entérale à domicile ; ² : pathologies prévues par le TIPS ; ³ : pathologies pour lesquelles la littérature a montré l'efficacité de la nutrition clinique.

Propositions de modalités de prise en charge des affections suivant l'état nutritionnel

Indication	ALD	Prescription en cas de risque de dénutrition	Prescription en cas de dénutrition avérée
Syndrome de malabsorption	non, en partie	non	oui
Entérocolite inflammatoire	oui	non	oui
Maladie ORL et digestive haute cachectisante	oui	oui	oui
Hémopathie maligne et affection carcinologique	oui	non	oui
Maladie neurologique avec troubles de la déglutition et/ou troubles de la conscience	oui	oui	oui
Maladie infectieuse chronique ou récidivante, dont VIH	oui	non	oui
Affection dermatologique cachectisante, dont épidermolyse	oui	oui	oui
Suites de chirurgie orthopédique ou cardiaque (+ 65 ans, durée max de 6 mois)	oui	non	oui
Insuffisance respiratoire chronique dont mucoviscidose	oui	non oui	oui
Insuffisance rénale	oui	oui	oui
Maladies neuromusculaires	oui	oui	oui

ALD : affections de longue durée

Carences nutritionnelles

Étiologies et dépistage

L'homme puise dans son alimentation les matériaux indispensables au renouvellement de son stock de protéines et d'énergie nécessaire pour croître, se réparer, se relier à l'extérieur et assurer son isothermie. Cette couverture des besoins par l'alimentation s'inscrit dans un subtil équilibre entre état à jeun et état nourri, l'organisme gérant par l'intermédiaire de ses réserves lipidiques et glucidiques le maintien d'une homéostasie. Les apports doivent donc respecter un certain équilibre. C'est ce que nous enseigne la diététique.

Manger et boire sont cependant plus que des fonctions physiologiques, puisque s'y associent des variables comportementales mettant en jeu des mécanismes neurobiologiques du contrôle de la prise alimentaire. L'anorexie mentale de la jeune fille est un exemple de ces troubles du comportement qui se caractérisent par une dénutrition importante. L'isolement de la personne âgée, ou un état dépressif, peuvent constituer les causes d'un manque d'appétit.

Dans des circonstances très diverses, physiologiques ou pathologiques, l'équilibre nutritionnel peut être rompu. Au cours de la croissance ou de la grossesse, des besoins supplémentaires non satisfaits peuvent entraîner des carences nutritionnelles. En cas de maladie, en particulier chronique, la dénutrition devient plus fréquente. Ainsi, la dénutrition de l'enfant est toujours, dans les pays développés, la complication d'une pathologie. Toute agression de l'organisme se traduit par une modification de l'équilibre nutritionnel. Le processus inflammatoire qui accompagne, par exemple, les maladies infectieuses est consommateur d'énergie. Si l'individu n'arrive plus à compenser la consommation d'énergie par des apports suffisants, une dénutrition s'installe progressivement, qui peut être péjorative pour le pronostic même de la maladie.

Les carences nutritionnelles peuvent concerner les macro-nutriments (protéines, lipides, glucides) mais également les micro-nutriments (vitamines, minéraux, oligo-éléments). Ces carences en micronutriments peuvent accompagner une dénutrition, ou s'observer de manière isolée.

À partir des données scientifiques et médicales disponibles, un groupe d'experts réuni par l'INSERM a analysé, par la procédure d'expertise collective, comment prévenir les carences nutritionnelles, comment reconnaître et prendre en charge de manière précoce un état de carence nutritionnelle. Cette expertise s'est attachée à traiter les situations que tout médecin de ville est susceptible de rencontrer dans sa pratique.

140 F

ISBN 2-85598-749-0

ISSN 1264-1782

