

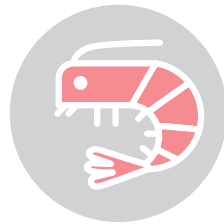
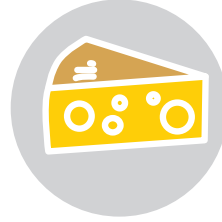
Symposium CERIN

Alimentation, nutrition et syndrome métabolique

de l'épidémiologie à la pratique

le 7 décembre de 8h00 à 9h30

Centre des Congrès Reims



Alimentation, nutrition et syndrome métabolique

de l'épidémiologie à la pratique

Programme

■ Facteurs nutritionnels, syndrome métabolique et mortalité :

Données de suivi de la troisième enquête de population française
MONICA 1995-2009

Dr V. Bongard

Unité de Prévention de l'Athérosclérose, CHU de Toulouse et Unité INSERM UMR 1027

■ Produits laitiers et syndrome métabolique :

les enseignements de l'étude DESIR

F. Fumeron

Unité INSERM U695 et UFR de Médecine de l'Université Paris Diderot – Paris 7

■ Syndrome métabolique, lipides ou glucides : faut-il choisir ?

Dr J.M. Lecerf

Institut Pasteur de Lille

Modération :

Dr V. Boucher

Président de la FNAMN, Bordeaux



■ Dr Vanina Bongard

Vanina Bongard est Maître de Conférences à l'Université Toulouse III, Praticien Hospitalier au CHU de Toulouse. Médecin de Santé Publique et détentrice d'un doctorat d'université en Epidémiologie, elle divise son activité entre la recherche et l'enseignement en épidémiologie cardiovasculaire, le soutien méthodologique à la recherche clinique hospitalière et des consultations de prévention cardiovasculaire au CHU de Toulouse.

■ Frédéric Fumeron

Frédéric Fumeron, épidémiologiste généticien, est maître de conférences à l'UFR de Médecine de l'Université Paris Diderot – Paris 7, Faculté X. Bichat, et chercheur à l'Unité INSERM U695 « Déterminants génétiques du diabète de type 2 et de ses complications vasculaires ». Il enseigne la nutrition humaine, la biologie cellulaire et moléculaire et la génétique multifactorielle. Ses recherches portent sur les interactions entre facteurs nutritionnels et génétiques dans les métabolismes énergétiques et lipidiques : études dans l'obésité, le diabète de type 2 et le risque cardiovasculaire.

■ Dr Jean-Michel Lecerf

Jean-Michel Lecerf est médecin spécialiste en endocrinologie et maladies métaboliques, chef du service de Nutrition à l'Institut Pasteur de Lille et consultant au CHU de Lille. Il est expert auprès de l'ANSES où il a récemment présidé le groupe de travail « Evaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement ». Il est membre de nombreuses sociétés savantes, auteur de 350 articles scientifiques et d'une dizaine de livres dans le domaine de la nutrition, du diabète, du cholestérol et de l'obésité.



Symposium CERIN

Facteurs nutritionnels, syndrome métabolique et mortalité :

Données de suivi de la troisième
enquête de population française
MONICA 1995-2009

■ Dr Vanina Bongard

Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse ; Département Universitaire d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Santé Publique, Université Toulouse III – Paul Sabatier ; UMR 1027 INSERM – Université Toulouse III

Les études sur l'impact des comportements alimentaires sur le risque cardiovasculaire ou plus généralement sur le risque de mortalité sont souvent d'interprétation difficile, car il est complexe de distinguer l'effet propre de chaque aliment ou nutriment de l'effet du comportement alimentaire dans sa globalité. De plus, les interactions entre comportement alimentaire et mode de vie sont fortes et multiples, contribuant également à complexifier l'interprétation des données de la littérature. Enfin, les essais contrôlés et randomisés sont difficiles à mettre en œuvre dans le domaine de la nutrition, en particulier sur de longues périodes, longues périodes pourtant nécessaires à la mise en évidence d'un effet sur des critères de morbi-mortalité. Dans ce contexte, les liens entre produits laitiers et risque cardiovasculaire ont été longuement débattus. L'hétérogénéité des produits laitiers et leur impact probablement non univoque sur l'ensemble des composants du risque cardiovasculaire participent à ce débat.

Le syndrome métabolique est associé à un risque cardiovasculaire accru et correspond à la concentration de facteurs de risque cardiovasculaire multiples, d'origine métabolique, dans un contexte d'obésité abdominale. Même si l'effet propre du syndrome métabolique n'est pas démontré, il s'agit d'un bon marqueur d'une situation à risque cardiovasculaire. De précédents travaux ont analysé les liens potentiels entre consommation de produits laitiers et survenue d'un syndrome métabolique. L'étude observationnelle CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) a notamment retrouvé chez de jeunes adultes américains, une incidence plus faible de la plupart des composants du syndrome

métabolique lorsque la consommation de produits laitiers est élevée.¹ Plus récemment, l'étude DESIR (Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) a rapporté des résultats similaires en population française, sur une tranche d'âge plus large.² Ces données observationnelles sont cohérentes avec les connaissances physiopathologiques actuelles.

Au-delà des produits laitiers, nous avons précédemment montré que d'autres groupes alimentaires apparaissent associés à une moindre fréquence du syndrome métabolique.³ Nous souhaitons aujourd'hui rapporter des résultats sur le risque de mortalité en fonction de ces comportements alimentaires, après un suivi médian de près de 14 ans. Nous avons étudié un échantillon de 897 hommes âgés de 45 à 65 ans à l'inclusion (en 1995), pour lesquels le statut vital a été déterminé en 2009. Cet échantillon était issu de la Troisième Enquête de Population Française MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)^{4,5} sur la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire, étude épidémiologique réalisée dans trois régions françaises (communauté urbaine de Lille, département du Bas Rhin et département de la Haute Garonne), parmi des sujets sélectionnés par tirage au sort sur listes électorales. Outre la détermination des facteurs de risque cardiovasculaire à l'inclusion, l'étude comprenait une enquête alimentaire correspondant à l'enregistrement prospectif par les participants, de la totalité des aliments et boissons consommés sur une période de trois jours consécutifs.^{3,6} Les données enregistrées étaient vérifiées par une diététicienne, pour s'assurer notamment de l'adéquation entre les quantités déclarées et les portions



réellement ingérées. Le reste du recueil des données permettait d'appréhender de nombreux aspects du mode de vie des participants à l'étude, de façon à pouvoir prendre en compte les interactions multiples entre mode de vie et comportement alimentaire.

Dans cet échantillon composé d'hommes d'âge moyen, la prévalence du syndrome métabolique atteignait 33,6% selon la définition du NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Programme – Adult Treatment Panel III),⁷ et 45,2% selon la définition commune établie en 2009 par l'IDF (International Diabetes Federation), l'AHA (American Heart Association), le NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) et plusieurs autres sociétés savantes.⁸ Comparativement au reste de l'échantillon, les sujets présentant un syndrome métabolique étaient caractérisés par un plus faible niveau d'éducation, une fréquence plus élevée du tabagisme et des consommations excessives d'alcool, une moindre pratique de l'activité physique, et une plus faible consommation déclarée d'oligo-saccharides, sans différence significative sur les poly-saccharides, les acides gras ou les protéines. Les consommations déclarées de produits laitiers, de poisson, de céréales et de fibres étaient également plus faibles.

L'incidence cumulée de la mortalité (toutes causes) sur la période de suivi était de 13,4% sur l'ensemble de la cohorte, 16,4% parmi les sujets avec syndrome métabolique et 11,9% dans le reste de l'échantillon ($p=0.061$). Les facteurs alimentaires significativement associés à un risque accru de

décès étaient une faible proportion de glucides (poly-saccharides) et d'acides gras poly-insaturés dans la ration calorique quotidienne, une consommation réduite de lait, de laitages, de poisson, de fruits et légumes, de céréales et de fibres. Aucune relation significative n'était retrouvée avec la consommation de fromage. Après un ajustement large sur les facteurs de confusion potentiels, trois groupes d'aliments apparaissaient significativement liés à une moindre probabilité de décès : le lait (risque relatif (RR) égal à 0,75 [IC95% 0,46-1,20 ; $p=0,231$] pour les consommateurs du premier tertile par rapport aux non consommateurs, et $RR=0,60$ [IC95% 0,35-1,01 ; $p=0,056$] et $RR=0,45$ [IC95% 0,25-0,80 ; $p=0,007$] pour les second et troisième tertiles de consommation par rapport aux non consommateurs), les fruits et légumes ($RR=0,60$ [IC95% 0,40-0,92 ; $p=0,018$] pour les trois quartiles supérieurs par rapport au quartile inférieur de consommation), et les céréales ($RR=0,59$ [IC95% 0,40-0,87 ; $p=0,008$] pour les trois quartiles supérieurs par rapport au quartile inférieur de consommation). La consommation de poisson n'était pas associée à un risque de décès significativement abaissé dans cet échantillon ($p=0,193$). Globalement les sujets ayant les consommations de produits laitiers, poisson, fruits et légumes et céréales les plus hautes avaient un risque de décès réduit de 70% ($p<0,001$) par rapport aux sujets ayant les consommations les plus basses. Les sujets ayant une consommation réduite de produits laitiers, poisson et céréales étaient également ceux qui étaient le plus fréquemment exposés au syndrome métabolique.

Références :

1 Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, et al. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002;287:2081-9.

2 Fumeron F, Lamri A, Abi Khalil C, et al. Dairy consumption and the incidence of hyperglycemia and the metabolic syndrome: results from a French prospective study, data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes care* 2011;34:813-17.

3 Ruidavets JB, Bongard V, Dallongeville J, et al. High consumptions of grain, fish, dairy products and combinations of these are associated with low prevalence of metabolic syndrome. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:810-7.

4 Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675-87.

5 Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Amouyel Ph, et al. Change in

cardiovascular risk factors in France, 1985-1997. *Eur J Epidemiol* 2004;19:25-32.

6 Ruidavets JB, Bongard V, Simon C, et al. Independent contribution of dairy products and calcium intake to blood pressure variations at a population level. *J Hypertens* 2006;24:671-81.

7 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.

8 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.



Syndrome métabolique, lipides ou glucides : faut-il choisir ?

■ Dr Jean-Michel Lecerf

Service Nutrition – Institut Pasteur de Lille

Le syndrome métabolique est caractérisé par une adiposité abdomino-viscérale associée à plusieurs autres perturbations clinico-biologiques : élévation des triglycérides, baisse du cholestérol HDL, élévation de la glycémie et de la pression artérielle.

Sa physiopathologie englobe également une insulino-résistance liée en partie à l'élévation des acides gras libres circulants parvenant au foie par la voie porte, une inflammation de bas grade aggravant l'insulino-résistance, un stress oxydatif lié en partie à la composante inflammatoire, des VLDL riches en triglycérides et des LDL petites et denses oxydables et athérogènes.

Sur le plan thérapeutique le premier objectif est une réduction pondérale, qui peut être modeste (-5 à 10%) afin de réduire l'adiposité péri-viscérale. Ceci nécessite de négativer la balance énergétique par un accroissement de l'activité physique et une réduction de l'apport énergétique. La question qui se pose est donc de savoir s'il convient de réduire davantage les glucides, les lipides ou les deux en notant qu'en valeur relative (%) il existe toujours une alternance glucides / lipides.

De nombreuses études expérimentales ont montré qu'un apport croissant en glucides (et décroissant en lipides) entraîne une élévation des triglycérides, une réduction du cholestérol HDL et un phénotype B de LDL (LDL de petite taille) plus fréquent notamment en cas de syndrome métabolique. Mais ceci est atténué par la perte de poids.

Dans ce contexte métabolique les études d'observation montrent une association positive entre LDL de petite

taille et risque cardiovasculaire, ainsi qu'entre LDL oxydées et risque cardiovasculaire.

Un apport glucidique élevé, dans ce contexte métabolique induit une lipogénèse hépatique accrue à partir du glucose et de l'acétyl CoA stimulant la synthèse d'acide palmitique incorporé dans les triglycérides et exporté dans les VLDL hépatiques. Ces VLDL riches en triglycérides conduisent à des LDL petites et denses en raison d'une altération de la cascade lipolytique du fait de l'insulino-résistance.

Des études d'observation chez des femmes coronariennes montrent que la progression de l'athérosclérose est parallèle aux apports glucidiques et inversement corrélée à l'apport en lipides et en acides gras saturés. L'analyse des études prospectives montre que la substitution des acides gras saturés par les glucides est associée à une augmentation significative des événements coronariens. La nature des glucides peut atténuer l'impact négatif des glucides puisque le risque d'infarctus en cas de substitution des acides gras saturés par les glucides, dans les études prospectives, n'est observé que pour un index glycémique haut. Une très vaste étude d'intervention chez des femmes américaines a montré que la réduction de l'apport en lipides pendant 8 ans n'avait aucun impact sur le risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire, excepté dans le groupe des femmes ayant des antécédents cardiovasculaires chez lesquelles une augmentation du risque a été observée.

D'autres facteurs nutritionnels sont à prendre en



considération sur le plan lipidique, en particulier la nature des acides gras polyinsaturés (AGPI), un apport trop élevé en AGPI $\omega 6$ pourrait accroître l'oxydation des acides gras des LDL et le caractère inflammatoire de la plaque d'athérome. Plusieurs études ont montré que le lait et la graisse laitière pouvaient atténuer le stress oxydatif et l'inflammation bas-grade.

Au total, au cours du syndrome métabolique la perte de poids est une priorité. La réduction de l'apport énergétique doit donc porter en priorité sur les glucides ; la qualité (index glycémique) doit être prise en considération, l'apport lipidique doit être réduit en valeur absolue, notamment en cas d'excès, afin de contribuer à la réduction de l'apport énergétique ; en valeur relative cet apport restera relativement haut (35-40%), conformément aux recommandations actuelles. La qualité des lipides est aussi importante à considérer. Il convient de ne pas trop réduire les acides gras saturés, au risque d'accroître exagérément les acides gras $\omega 6$. L'apport en $\omega 3$, acide alphalinolénique et EPA-DHA, doit être élevé du fait de son bénéfice sur plusieurs facteurs de risque et sur le risque coronarien fatal et les événements arythmiques chez les diabétiques.

En terme de prévention de la survenue de syndrome métabolique, les recommandations sont sensiblement différentes. Chez un sujet de poids normal et ayant une activité physique, l'apport en glucides peut être élevé ; par contre il faut éviter de prendre du poids pour cela il faut éviter de positiver la balance énergétique et donc éviter que l'apport énergétique glucidique et lipidique soit supérieur aux dépenses énergétiques. Le choix des lipides doit être conforme aux apports nutritionnels conseillés et la qualité des glucides (index glycémique) importe aussi.



Symposium CERIN

Produits laitiers et syndrome métabolique :

les enseignements de l'étude
DESIR

■ Frédéric Fumeron

Unité INSERM U695 et UFR de Médecine de l'Université Paris
Diderot – Paris 7

Le syndrome métabolique, ou encore syndrome d'insulino-résistance, est défini par un ensemble de symptômes, qui sont autant de facteurs de risque cardiovasculaires : obésité abdominale, anomalies lipidiques (en particulier triglycérides élevés, HDL-cholestérol bas), pression artérielle élevée, glycémie élevée (hyperglycémie de jeûne ou diabète de type 2). Ces troubles sont caractéristiques de la résistance à l'insuline. L'étude DESIR (Données épidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance) a été entreprise pour étudier de manière prospective les caractéristiques et les déterminants, génétiques et/ou environnementaux, de l'apparition de ce syndrome. Plus de 5000 personnes volontaires issues de la population générale consultant dans les centres de santé de la sécurité sociale (région centre-ouest) ont été incluses en 1994-5. L'étude a duré 9 ans avec des bilans tous les 3 ans : biologiques, cliniques, mode de vie (questionnaires nutritionnels, tabac, activité physique ...).

Bien que les graisses contenues dans les produits laitiers soient riches en acides gras saturés, l'impact de ceux-ci sur le risque cardiovasculaire n'est pas établi clairement. En particulier, un certain nombre d'études montrent des associations inverses entre consommation de produits laitiers et différents traits du syndrome métabolique, notamment dans la population de DESIR à l'entrée dans l'étude (en analyse transversale), et dans l'étude prospective américaine CARDIA (étude sur 10 ans). Néanmoins, ces résultats ne sont pas toujours retrouvés (étude longitudinale HOORN, aux Pays-Bas).

Nous avons maintenant analysé de manière prospective

les effets de la consommation de produits laitiers et de calcium sur l'incidence du syndrome métabolique, des anomalies glycémiques (hyperglycémie de jeûne ou diabète de type 2) et des traits associés dans l'étude longitudinale DESIR, avec un suivi de 9 ans.

Le questionnaire alimentaire de DESIR, dérivé de la méthode des fréquences, est très simple. Il ne comporte que 23 questions, compatibles avec les exigences d'une enquête épidémiologique portant sur un grand nombre de sujets. Néanmoins, il a été validé par comparaison avec un questionnaire alimentaire traditionnel plus complexe posé par des professionnels entraînés. Deux questions sur les produits laitiers ont été posées : tous produits laitiers sauf fromage (4 réponses possibles : de « jamais » à « plus de deux fois par jour »), fromage (3 réponses : « de 0-1 portion par jour » à « plus de 3 portions par jour »). D'autre part la consommation de calcium a été calculée par extrapolation des réponses au questionnaire. Nous avons utilisé la densité calcique de l'alimentation, soit la quantité de calcium consommée pour 1000 calories. Deux définitions du syndrome métabolique ont été utilisées (IDF, NCEP). De manière à effectuer une analyse prospective, les paramètres nutritionnels à l'entrée dans l'étude ont été corrélés avec les traits métaboliques et leurs variations au cours du temps.

La consommation de produits laitiers sauf fromage et la densité calcique sont significativement associées de manière inverse à l'incidence du syndrome métabolique, quelle que soit la définition, et des troubles glycémiques. La consommation de fromage est associée inversement à l'incidence du syndrome métabolique (NCEP) mais



pas aux troubles glycémiques. Ces 3 paramètres sont associés également négativement à la pression artérielle diastolique et aux triglycérides (moyenne au cours des 9 ans de suivi) et au gain de poids dans la même période. La consommation de fromage et la densité calcique sont négativement associées à l'insuline et aux augmentations de tour de taille et de triglycérides au cours du suivi. On observe que la plupart des effets observés persiste après ajustement sur l'indice de masse corporelle.

Ces résultats montrent clairement des effets bénéfiques de la consommation de produits laitiers sur le syndrome métabolique et les troubles du métabolisme glucidique dans la population générale française. De nombreux composants du lait pourraient avoir des effets spécifiques à l'origine de ces relations : calcium, vitamine D, peptides, acides gras, probiotiques. Ainsi, malgré leur teneur relativement élevée en graisses saturées, les produits laitiers pourraient être protecteurs vis-à-vis du risque cardiovasculaire.

Les forces de l'étude DESIR sont de permettre une analyse prospective et l'inclusion d'un grand nombre de sujets. De plus les résultats ont été ajustés sur de nombreux facteurs de confusion, dont l'activité physique, l'alcool, le tabac, la consommation lipidique totale, etc. La persistance des résultats après ajustement sur la corpulence montre que plusieurs effets différents des produits laitiers pourraient être à l'origine de ces associations. Une limite évidente est la simplicité du questionnaire alimentaire ne permettant pas de différencier les effets des différents produits laitiers, ou des produits plus ou moins allégés en matières grasses comparés aux produits au lait entier. On a cependant pu étudier le fromage indépendamment des autres produits laitiers. De plus, en France, on peut estimer que les fromages sont relativement élevée en matières grasses, alors que dans les autres produits laitiers figurent le lait et les yaourts majoritairement consommés sous forme demi-écrémés. Ces différences pourraient expliquer une partie des résultats divergents entre le fromage et les autres produits laitiers.

En conclusion, une grande étude prospective française a permis de montrer les effets bénéfiques de la consommation de produits laitiers et de calcium sur les facteurs de risque cardiovasculaire.

