



la lettre

NUMÉRO 26 • AVRIL 2017

INSTITUT BENJAMIN DELESSERT

La dernière édition de la Journée Annuelle Benjamin Delessert du 1^{er} février 2017 a rassemblé plus de 800 nutritionnistes, diététiciens et chercheurs autour de deux thèmes d'actualité : les troubles du comportement alimentaire et les régimes « sans ».

Au cours de la matinée, les orateurs ont apporté un éclairage nouveau sur le large spectre des troubles du comportement alimentaire : nouveaux critères diagnostiques, prises en charge multidisciplinaire et nouvelles pistes de compréhension des mécanismes sous-jacents. L'après-midi a été introduite par une réflexion sur le niveau de preuve en nutrition. Les intervenants ont ensuite redéfini les différents types d'allergies, intolérances et sensibilités alimentaires en précisant le rôle fondamental du diagnostic et du suivi médical de ces régimes d'éviction. Ils ont donné des conseils pratiques pour accompagner les patients et souligné l'importance d'une communication claire et non anxigène autour des régimes restrictifs. C'est cette dernière thématique que nous avons choisie de résumer dans cette Lettre.

JOURNÉE ANNUELLE BENJAMIN DELESSERT 2017

Le Prix Benjamin Delessert 2017 a été remis à Karine Clément pour l'ensemble de ses travaux de recherche portant sur l'obésité et le microbiote, au sein de l'Institut Cardio-métabolique et Nutrition (ICAN), équipe « NutriOmique » et du service de Nutrition de l'hôpital Pitié-Salpêtrière.

Institut Benjamin Delessert (IBD) : Votre équipe s'appelle « NutriOmique » : qu'est-ce que cela signifie ?

Karine Clément (KC) : « NutriOmique » est la contraction de « Nutrition et Obésité : approche systémique » ; mon équipe travaille depuis plusieurs années à comprendre les mécanismes d'induction de la prise de poids, ainsi que les anomalies d'adaptation des tissus aux variations du statut nutritionnel et les altérations du dialogue entre les organes. L'enjeu futur de ces approches est l'identification de marqueurs et de prédicteurs moléculaires des situations cliniques et biologiques associées à l'obésité pour mieux comprendre cette maladie complexe, mieux caractériser les patients pour les traiter de façon plus précise. Dans ce contexte, NutriOmique a plus récemment **analysé la contribution du microbiote intestinal aux phénotypes associés à l'obésité et au dialogue intestin-tissu adipeux.**

IBD : Peut-on dire que le génome est un des déterminants de l'obésité ?

KC : Oui, le génome a certainement un rôle central dans l'obésité sévère et précoce. Sa connaissance a été une des premières étapes vers la médecine de précision. C'est à la fin des années 90 que nous avons identifié les premières mutations du récepteur de la leptine (LEPR) et du récepteur MC4R avec des collègues généticiens. Au cours des dernières années, nous avons poursuivi la recherche de nouvelles mutations dans les gènes de la voie leptine-



REMISE DU PRIX BENJAMIN DELESSERT à Karine Clément

1

RENCONTRE

Interview de Karine Clément
pages 1 et 2

DOSSIER

Évictions alimentaires : de l'allergie au mode de vie
pages 3 et 4

AGENDA

Appels à candidatures
page 4

RENCONTRE

mélanocortine et décrit de nouvelles mutations dans le gène POMC et MC3R. Dans le cadre d'un partenariat, nous avons décrit le rôle d'agonistes de MC4R. **Ces résultats ont stimulé l'intérêt pour le développement de médicaments agissant dans les déficits de la voie mélanocortine.** Ainsi avec une équipe allemande, nous avons montré récemment l'efficacité de nouveaux agonistes MC4R, dans la réduction pondérale et l'amélioration du contrôle de la prise alimentaire chez les patients avec un déficit de la POMC. Ces formes d'obésité sont rares mais ces molécules stimulant la voie mélanocortine vont être testées de façon plus étendue chez des patients ayant des altérations de cette voie.

IBD : En dehors du génome, quelles sont les pistes prometteuses dans la recherche sur l'obésité ?

KC : La recherche de ces dernières années a beaucoup porté sur le **tissu adipeux malade de l'obésité**, et deux phénomènes qui le concernent : **la fibrose et l'inflammation**. Nous avons en effet élargi notre approche à une dimension plus physiopathologique afin de mieux comprendre les phénomènes de chronicisation de l'obésité et la résistance à la perte de poids chez les patients obèses. **Avec l'équipe NutriOmique, nous avons décrit pour la première fois chez l'Homme, l'importance de la fibrose du tissu adipeux des sujets obèses grâce à l'analyse de l'expression des gènes du tissu adipeux couplée aux examens histologiques.** La fibrose s'accumule dans le tissu adipeux des sujets obèses comme dans les organes touchés par l'inflammation de bas-grade dans d'autres maladies chroniques (maladies du foie, du poumon, des reins). Nous avons progressé dans la caractérisation des dépôts fibrotiques des tissus adipeux qui contiennent différents collagènes et types cellulaires, notamment des macrophages, des lymphocytes, des mastocytes et des progéniteurs du tissu adipeux. Ces cellules inflammatoires s'accumulent non seulement dans les zones de fibrose mais également dans le parenchyme du tissu adipeux dont elles perturbent profondément la biologie et les sécrétions hormonales. Nous avons montré les relations entre le facteur de transcription IRF5, les dépôts de collagène, le métabolisme et l'inflammation et caractérisé plus précisément les cellules progénitrices à l'origine de l'installation de la fibrose, et leur relation avec les complications métaboliques de l'obésité. Cette fibrose du tissu adipeux a, nous le pensons, un impact sur les organes adjacents. Constamment préoccupés par le retour aux patients, nous avons montré que les changements fibrotiques du tissu adipeux étaient associés à des modifications de rigidité tissulaire, grâce au développement d'un outil permettant de quantifier la rigidité tissulaire, en cours de développement.



IBD : On a beaucoup parlé de vos travaux sur notre « autre génome » : le microbiome. Quel est son rôle ?

KC : Curieusement durant des années dans l'obésité humaine, le rôle de l'intestin a été négligé. Pourtant, il a une position clé dans les dialogues permanents microbiote-biologie de l'hôte au travers d'interactions métaboliques, hormonales et immunitaires. Au sein de l'IHU ICAN, nous avons mené un travail multi-équipes et montré pour la première fois que l'obésité humaine est associée à une augmentation de la surface d'absorption de l'intestin (dans la partie absorptive jéjunale), avec une accumulation de cellules inflammatoires. Les anomalies inflammatoires observées dans le tissu adipeux et d'autres organes s'étendent donc à l'intestin ! Or l'intestin héberge un monde d'une complexité insoupçonnée : le microbiote intestinal. Un autre génome en prise directe cette fois avec notre environnement. Chez les animaux et les humains, le microbiote intestinal pourrait être le lien entre les changements de l'environnement, le métabolisme et l'inflammation tissulaire. La chirurgie bariatrique est un modèle intéressant pour étudier ces aspects et les améliorations cliniques observées après cette chirurgie. Nous avons décrit un « switch » dans les composants du microbiote intestinal après chirurgie bariatrique associé à des changements dans l'inflammation de bas grade et les paramètres métaboliques. Avec nos collègues de l'INRA, nous étudions la relation temporelle entre l'apport alimentaire, le microbiote intestinal et les phénotypes métaboliques et inflammatoires chez des personnes moins obèses. Nous avons montré que les personnes avec une richesse microbienne réduite présentaient des altérations métaboliques et une inflammation de bas grade plus prononcés, et des risques de comorbidités liés à l'obésité.

IBD : La connaissance du microbiome permettra-t-elle une nutrition réellement individualisée ?

KC : C'est en effet une étape clé ! Devant la complexité de l'écosystème bactérien intestinal caractérisé par des interactions microbe-microbe, microbes-environnement et microbes-biologie de l'hôte, plusieurs équipes de mathématiciens et de bioinformaticiens essaient de modéliser ces échanges bactériens et les interactions métaboliques chez l'homme. Ces approches paraissent prometteuses du moins sur le principe. En effet, ces modèles mathématiques permettent de mieux comprendre chez une personne donnée, les interactions entre écosystème bactérien propre (son déséquilibre potentiel), l'alimentation habituelle (si difficile à mesurer par les outils de recueil habituels), et d'en déduire l'impact potentiel sur la santé métabolique. **Ainsi à partir de la connaissance de l'équipement individuel en bactéries** (par le séquençage métagénomique), **on pourra déduire quels sont les métabolites produits en excès ou au contraire déficitaires puis proposer dans l'avenir des interventions diététiques adaptées permettant de corriger un déséquilibre potentiel.**

Evictions alimentaires : de l'allergie au mode de vie



LE NIVEAU DE PREUVE EN NUTRITION



DR ERIC BRUCKERT
HÔPITAL PITIÉ
SALPÊTRIÈRE

Les recommandations nutritionnelles sont complexes, varient avec le temps et parfois selon les pays. Une partie de la difficulté à trouver un consensus vient du faible niveau de preuve de nombreuses recommandations mais aussi du fait que certaines mettent en avant les seuls aspects sanitaires aux dépens d'autres dimensions et fonctions de l'alimentation mais aussi d'autres aspects comme l'écologie et les impératifs économiques. Les recommandations de prise en charge ont depuis longtemps classé le niveau de preuve en plusieurs catégories. **Le niveau de preuve le plus élevé est l'étude randomisée de bonne qualité c'est-à-dire portant sur des effectifs de grande taille, si possible en double aveugle.** Les études d'observation ont en général un niveau de preuve faible même quand elles sont regroupées en méta analyse de bonne qualité. D'une façon générale, le niveau de preuve en nutrition est faible par rapport à celui des médicaments.

Le niveau de preuve ne doit enfin pas être l'apanage des recommandations. Il doit aussi être un niveau de preuve d'efficacité et s'appliquer aux grands et coûteux programmes de Santé Publique.

ALLERGIE, INTOLÉRANCE, MALABSORPTION ET SENSIBILITÉ ALIMENTAIRE



DR MARTINE MORISSET
CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

La prévalence de **l'allergie alimentaire** ne cesse de croître dans le monde entier, en particulier depuis ces 30 dernières années. Elle concerne de nos jours 6-8% des enfants et environ 3% des adultes. **Le terme « hypersensibilité »** traduit une réaction anormale de l'organisme vis-à-vis d'un aliment. Le mécanisme sous-jacent peut correspondre soit à une d'une allergie alimentaire, c'est-à-dire une réaction mettant en jeu des anticorps ou des cellules du système immunitaire dirigées contre un antigène alimentaire particulier ; soit il s'agit d'une réaction n'impliquant pas de réponse immunitaire spécifique et on parle alors d'intolérance. **L'intolérance alimentaire** peut correspondre à des déficits enzymatiques pouvant entraîner des troubles digestifs comme dans l'intolérance au lactose.

On parle de **malabsorption** pour un trouble de l'absorption intestinale des nutriments, liée à une anomalie de la paroi de l'intestin grêle, à un déficit d'enzymes, d'acide biliaire, à un défaut du pancréas, à une infection... Elle est définie comme une incapacité de la paroi de l'intestin grêle à absorber des nutriments. La **sensibilité alimentaire** est, quant à elle, un terme qui ne correspond à aucune entité nosologique précise. Il est parfois utilisé lors de la mise en évidence d'IgG réagissant avec des aliments. Enfin, le terme **sensibilisation** traduit une réactivité du système immunitaire détectée lors de tests diagnostiques in vitro ou de tests cutanés avec des aliments. Ceci est le préambule à l'installation d'une allergie. Toutefois, cette sensibilisation ne se traduit pas obligatoirement par une réaction clinique lors de l'ingestion de l'aliment.

SANS GLUTEN, SANS FODMAPS : POUR QUI ? POURQUOI ?



DR CORINNE BOUTELOUP
CHU DE CLERMONT-FERRAND

De plus en plus d'individus adoptent des régimes restrictifs sans toujours d'évaluation clinique et de justification médicale. Parmi ces régimes, le régime sans gluten est actuellement au premier plan.

Deux pathologies sont bien reconnues comme étant liées au gluten : l'allergie au blé et la maladie coeliaque. Une troisième entité clinique est décrite comme pouvant être liée au gluten, bien qu'encre non acceptée par l'ensemble de la communauté médicale : **l'hypersensibilité au gluten** (HSG) ou sensibilité au gluten non coeliaque (non celiac gluten sensitivity - NCGS).

Le régime sans FODMAPs est une entité plus récente. Les FODMAPs (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols) ont de nombreux effets bénéfiques reconnus mais ils peuvent aussi être responsables d'une symptomatologie digestive notamment chez les individus atteints de syndrome de l'intestin irritable (SII). Le régime pauvre en FODMAPs s'avère efficace chez 68 à 76 % des patients avec SII mais il s'agit d'un régime difficile à respecter car excluant de nombreux aliments. Aussi, plutôt que de proposer un régime strict excluant tous les FODMAPs, **certain proposent de cibler les FODMAPs en fonction de l'interrogatoire alimentaire et/ou du résultat de tests respiratoires ciblés.**

ÉVÉNEMENT

INTOLÉRANCE AU LACTOSE : MYTHE OU RÉALITÉ ?



MARIE-CHRISTINE MORIN
HÔPITAL NORD
AP-HM

Un déficit en lactase peut avoir une incidence sur la digestion du lactose.

Le déficit primaire, lié au déclin physiologique de l'activité lactasique des entérocytes avec l'âge, est la cause la plus fréquente de maldigestion du lactose. L'hypolactasie touche environ 65 % de la population adulte mondiale.

Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, cette diminution est un phénomène physiologique normal, l'activité lactasique à l'âge adulte peut toutefois varier selon les populations. En France, la fréquence du phénotype «lactase persistante » est de 80 % dans le nord et de 50 % dans le sud.

Si le déficit en lactase est fréquent, l'intolérance, elle, l'est beaucoup moins. De plus en plus d'individus se pensent intolérants au lactose alors qu'ils ne le sont pas. Des études en double aveugle ont montré que les avis subjectifs des per-

sonnes sur leur éventuelle intolérance au lactose sont faux dans plus de la moitié des cas. **Le syndrome de l'intestin irritable participe pour beaucoup aux erreurs de diagnostic ;** le lactose n'étant pas le seul nutriment fermenté par la flore colique après maldigestion dans l'intestin grêle. En pratique clinique, le Breath test au lactose (test respiratoire à l'hydrogène) reste la méthode de référence de diagnostic. En cas d'intolérance avérée, s'agit alors d'adapter la consommation de lait et produits laitiers, en gardant à l'esprit que ces aliments sont entre autres des vecteurs importants de calcium, et qu'il faut veiller à couvrir le besoin calcique.

LE JEÛNE THÉRAPEUTIQUE : FAIT MÉDIATIQUE OU FAIT SCIENTIFIQUE ?



DR CHRISTOPHE MOÏNARD
UNIVERSITÉ
GRENOBLE ALPES
/ LBFA, INSERM U
1055

Reprenant l'adage d'Hippocrate, « que ta nourriture soit ton médicament »,

certaines élaborent des concepts nutritionnels qui sont censés lutter efficacement contre le cancer. Ainsi, depuis quelques années s'est développée l'idée que la restriction alimentaire ou le jeûne pourraient être efficaces pour lutter contre le cancer et/ou renforcer l'efficacité du traitement et/ou encore limiter les effets secondaires de ce dernier. L'une des particularités des cellules cancéreuses est que leur renouvellement est rapide et qu'elles ont des besoins nutritionnels élevés. Certains avancent qu'en réduisant l'apport en nutriment (par un jeûne ou une restriction), il est possible de lutter contre le cancer, de renforcer l'efficacité du traitement anticancéreux, ou encore d'en limiter les effets secondaires. **Aucune de ces données expérimentales n'a encore été confirmée chez l'Homme.** La prudence est donc de mise dans un contexte où la malnutrition et la perte de poids sont reconnues comme des facteurs majeurs de dégradation du pronostic des patients.

AGENDA

Appels à candidatures

PRIX DE PROJETS DE RECHERCHE 2017

Dans le cadre de son appel à projets annuel, l'Institut Benjamin Delessert soutient financièrement des projets de recherche originaux :

- en nutrition en relation avec les glucides,
- en sciences, humaines et sociales appliquées à l'alimentation.

La dotation globale pour 2017 est de 80 000 € à répartir sur 4 à 6 projets.

Candidature : Envoyer un dossier avant le **30 septembre 2017**. Fiche d'inscription et règlement disponibles sur le site <http://www.institut-benjamin-delessert.net>

Pour toute demande de renseignements :

contacter l'Institut Benjamin Delessert par tél. 01 45 53 41 69 ou par mail : ibd@institut-b-delessert.asso.fr

PRIX JEAN TREMOLIERES 2018

Ce prix récompense un ouvrage récent éclairant les habitudes et comportements alimentaires individuels ou collectifs. Les travaux présentés peuvent être un master, une thèse ou un livre de médecine, psychiatrie, philosophie, sociologie, économie ou histoire.

Candidature : Envoyer un exemplaire du dossier (thèse, mémoire...), accompagné d'un bref CV avant le **30 novembre 2017**. Ouverture des candidatures au 1^{er} septembre 2017. Information et règlement disponibles sur le site www.institut-benjamin-delessert.net

