

JABD | Alimentation
Nutrition
Diététique

Journée Annuelle Benjamin Delessert

2018

DOSSIERS DES PARTICIPANTS

DOSSIER DE PRESSE

Vendredi 2 février 2018
Maison de la Chimie



Vendredi 2 février 2018

Comité scientifique : Pr E. Bruckert, Dr D.A. Cassuto, Pr E. Disse, Dr F. Dadoun,
M. C. Fischler, Pr C. Poitou-Bernert, Mme N. Rigal

Inflammation

Modérateurs : A. Leturque – C. Poitou

- 9h00** IntroductionChristine Poitou, Paris
9h20 Intestin, inflammation, maladies métaboliques.....Armelle Leturque, Paris
9h40 Alimentation et inflammationMarie-Caroline Michalski, Lyon
10h00 Pause
10h30 Impact des probiotiques dans l'obésité : effet anti-inflammatoire ou métabolique ?Corinne Grangette, Lille
10h50 Activité physique et inflammationXavier Bigard, Paris
11h10 Questions de la salleTous
11h45 Remise du Prix Benjamin Delessert par Claude Fischler :
 Le Syndrome de Prader-Willi, un modèle de trouble du comportement
 alimentaire.....Maïthé Tauber, service Pédiatrie, Toulouse
12h30 Déjeuner

Comment j'accompagne dans les situations particulières ?

Modérateurs : F. Dadoun – E. Disse

- 14h00** Prévention du risque cardiovasculaireMichel Krempf, Nantes
14h30 Les 1000 premiers jours.....Umberto Siméoni, Lausanne
15h00 Post-chirurgie bariatriqueJudith Aron, Paris
15h30 Alimentation du sportif.....Dominique Poulain, Paris
16h00 Fin de séance

L'Institut Benjamin Delessert en quelques mots

Les différentes missions de l'Institut Benjamin Delessert

Depuis sa création en 1976, l'Institut Benjamin Delessert est financé par l'interprofession sucrière et a une double vocation : encourager la recherche en nutrition dans le domaine des sciences médicales, humaines et sociales et contribuer à la diffusion des connaissances dans le domaine de la nutrition. Son nom rend hommage à Benjamin Delessert (1773-1847) qui fut tour à tour botaniste, industriel, inventeur, banquier et collectionneur. En 1806, alors que le blocus continental provoque une envolée des prix de la canne à sucre, il met au point des machines permettant d'extraire du sucre de la betterave ce qui lui vaut la légion d'honneur en 1812.

Chaque année depuis 1986, le Prix Trémolières est attribué pour un ouvrage ou une thèse de sciences humaines éclairant les comportements alimentaires individuels ou collectifs. Ce prix est remis lors d'une Conférence Benjamin Delessert sur le thème du travail récompensé.

Depuis 2002, les Prix de Projets de Recherche soutiennent 4 à 6 chercheurs ou équipes de recherche.

Enfin, l'Institut organise également la Journée Annuelle Benjamin Delessert (JABD) qui rassemble environ 800 personnes sur deux thèmes de nutrition ; le Prix Benjamin Delessert y récompense, depuis 1998, une personnalité pour l'ensemble de ses travaux liés à la nutrition.

Les lauréats des Prix de Projets de Recherche 2017 - Dotation globale : 80 000€

Véronique Abadie, Hôpital Necker : Etude ORALQUEST : Construction, standardisation et validation d'un hétéro-questionnaire destiné à l'évaluation des troubles du comportement alimentaire du jeune enfant de 3 mois à 6 ans

Amandine Gautier-Stein, Faculté de Médecine Laennec : Rôle de la production intestinale de glucose dans le développement néonatal de l'hypothalamus.

Corinne Leloup, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA) : Rôle de la protéine mitochondriale découplante 4 (UCP4) neuronale dans le contrôle hypothalamique de l'homéostasie énergétique : un rôle thermogénique ?

Carole Rovere-Jovene, CNRS/Université de Nice Sophia Antipolis : La chimiokine CCL5, un régulateur clé de la neuroinflammation obésogène et du diabète

Virginie Van Wymelbeke, Centre Gériatrique Champmaillot : Comment redonner le plaisir de manger à la personne âgée dépendante ?

Inflammation chronique

L'inflammation chronique est aujourd'hui activement étudiée car elle est observée dans les maladies métaboliques comme l'obésité ou de diabète de type 2.

A l'heure où les médias prônent régulièrement de nouveaux aliments « miracles » anti-inflammatoires - du curcuma aux polyphénols - les chercheurs approfondissent les connaissances sur l'alimentation, le microbiote et l'activité physique afin clarifier des leviers réellement efficaces pour prévenir et traiter cette inflammation.

L'INFLAMMATION CHRONIQUE, UNE MALADIE SILENCIEUSE

Rappel définitions : L'**inflammation** est un processus naturel. C'est la réponse immunitaire de l'organisme à une agression : pour lutter contre les infections et les maladies ou réparer une blessure, il augmente notamment la production de globules blancs, de cellules immunitaires et de substances appelées cytokines.

Contrairement à l'inflammation « **aiguë** », à court terme, caractérisée par des « signes » (rougeur, douleur, chaleur, gonflement), l'inflammation « systémique », « **chronique** » dite « de bas grade » ou « à bas bruit », est silencieuse, invisible car elle se produit à l'intérieur du corps, durant des semaines à des années, sans aucun symptôme notable.

AU CŒUR DES MALADIES DE CIVILISATION

L'**inflammation de bas grade est associée à l'obésité** et à l'augmentation de la masse grasse, qui accroissent les risques de développer **la plupart des maladies chroniques actuelles** : maladies cardio-vasculaires, diabète, cancers, maladies neurodégénératives, dépression, etc.

Les recherches menées pour mieux comprendre les liens entre l'inflammation et ces pathologies sont nombreuses.

Chez les souris, elles ont montré que l'inflammation est associée au développement de l'obésité.

Chez l'Homme, elles ont mis en évidence :

- qu'en cas d'obésité, il y a une inflammation dans tous les tissus qui ont été explorés, et en particulier dans le tissu adipeux,
- que la perte de poids améliore de nombreux paramètres y compris l'inflammation,

Et surtout que **le microbiote intestinal a une influence majeure**.

LE MICROBIOTE, DÉCLENCHÉUR ET PROTECTEUR ?

Rappel définitions : le **microbiote**, ou flore intestinale, est constitué des **100 000 milliards de bactéries qui peuplent notre tube digestif, soit 10 fois plus que le nombre de cellules constituant notre organisme !** Il joue un rôle clé dans la digestion et le métabolisme des vitamines, rend certains médicaments plus opérationnels, empêche certaines bactéries ou virus de coloniser nos intestins ou de se développer et renforce notre système immunitaire.

Depuis une dizaine d'années, les recherches explorant les mécanismes physiologiques et le rôle de la barrière intestinale, ont montré que le **microbiote est un acteur majeur du développement de l'inflammation chronique**.

Plus récemment, d'autres travaux ont suggéré que :

- la composition du microbiote diffère entre les sujets obèses et de poids normal par une moindre diversité,
- les **probiotiques**, micro-organismes vivants (bactéries, levures), et **prébiotiques**, ingrédients alimentaires non digestibles (fibres) qui stimulent la croissance et l'activité des bactéries bénéfiques, peuvent **restaurer le microbiote** et réduire l'inflammation.

La composition du microbiote – propre à chaque individu – résulte de facteurs non modifiables (capital génétique, sexe) et de facteurs environnementaux, dont l'alimentation qui l'impacte fortement : un régime alimentaire déséquilibré l'appauvrit et contribuerait à l'installation et au maintien de l'inflammation métabolique, alors qu'à l'inverse une alimentation saine et diversifiée, riche en fibres maintient sa richesse et améliore l'inflammation.

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ET L'INFLAMMATION

L'activité physique très régulière, de faible intensité mais prolongée, a des effets anti inflammatoires maintenant reconnus. Elle contribue à améliorer l'état inflammatoire de bas grade de patients atteints de pathologies chroniques. Né de constats, cet effet est aujourd'hui définitivement acté. Pour convaincre de l'importance de ce type d'activité physique, restait à en expliquer les mécanismes biologiques. La découverte des effets anti-inflammatoires de molécules sécrétées par les tissus, notamment musculaires, a permis de franchir un grand pas. Les recherches montrent que **certaines des molécules produites par le muscle actif** (myokines) contribuent non seulement à améliorer l'état clinique de patients atteints de pathologies chroniques, notamment métaboliques, mais aussi **à modérer l'inflammation de bas-grade qui leur est souvent associée.**

L'identification d'effets pro-inflammatoires d'une de ces myokines (l'Interleukine 6) a troublé les esprits. On a maintenant montré que cette interleukine avait aussi des effets anti inflammatoires : tout dépendrait des quantités produites par le muscle et surtout des récepteurs qu'elle impacte...

Les bénéfices santé d'une activité physique régulière modérée et donc accessible à tous, sont progressivement démontrés. Ces arguments biologiques vont permettre de convaincre décideurs et médecins prescripteurs afin de faire évoluer les comportements quotidiens des Français.

LES 3 ENJEUX CLÉS

L'inflammation peut être au cœur d'avancées majeures à condition de :

1/ Mieux détecter : l'inflammation est à « faible niveau de réponse » mais elle peut désormais être diagnostiquée dans le sang, en étant plus attentifs aux 2 marqueurs biologiques identifiés*, ainsi qu'au niveau des tissus. L'enjeu : quantifier et caractériser plus précisément l'inflammation.

2/ Mieux comprendre les mécanismes en jeu

Il s'agit d'approfondir notamment :

- le dialogue inter-organes,
- les voies de l'inflammation afin de les inhiber,
- l'action anti inflammatoire possible d'espèces de bactéries ou d'agents.

Et de confirmer si chez l'homme – comme chez l'animal - un microbiote altéré est facteur d'obésité.

3/ Mieux prévenir l'inflammation et personnaliser les recommandations

Plusieurs études ont démontré le caractère protecteur et anti-inflammatoire de certains modes de vie et identifié les comportements malsains favorisant l'inflammation. **A ce jour, le meilleur traitement anti-inflammatoire est la diminution de la masse grasse par l'alimentation et l'activité physique.**

D'où la nécessité de poursuivre les efforts pour :

- sensibiliser à l'importance d'une alimentation variée et équilibrée associée à l'activité physique régulière,
- disposer de recommandations personnalisées et de stratégies thérapeutiques ciblées.

Pour en savoir plus : résumés de :

- | | |
|-----------------------------|--------|
| • Armelle Leturque, | page 4 |
| • Marie-Caroline Michalski, | page 5 |
| • Corinne Grangette, | page 7 |
| • Xavier Bigard, | page 9 |

*la Protéine Créactive et le dosage des cytokines inflammatoires

Intestin, inflammation et maladies métaboliques

Armelle Leturque,

DR CNRS, Directrice de l'équipe : Physiopathologie intestinale : Nutrition et fonction de barrière.
UMRS 1138 Centre de Recherche des Cordeliers, Paris

Les maladies métaboliques sont caractérisées par une inflammation systémique de bas grade et des inflammations tissulaires ont été décrites, tout d'abord dans le tissu adipeux, puis dans le foie et le pancréas des sujets obèses et diabétiques. L'intestin héberge un système immunitaire majeur par sa complexité et son abondance, exerçant un rôle protecteur contre l'invasion des pathogènes environnementaux, tout en permettant une tolérance immunitaire vis-à-vis de la flore commensale et des aliments. Les maladies métaboliques ont montré des changements considérables de la composition du microbiote intestinal et des comportements alimentaires. La question de la participation du système immunitaire intestinal à l'inflammation systémique et tissulaire dans les maladies métaboliques est donc légitime.

Absentes de la lumière intestinale, les nombreuses cellules de l'immunité innée et adaptative sont retrouvées sous ou dans la couche de cellules épithéliales où elles orchestrent la réponse immunitaire de l'intestin. Cependant, les antigènes présents dans la lumière peuvent être reconnus par des dendrites projetées par des cellules dendritiques de la lamina propria (le tissu conjonctif lâche sous la monocouche épithéliale) et des anticorps (sIgA) sécrétés dans la lumière intestinale après avoir été produits par des lymphocytes des follicules lymphoïdes associés à la muqueuse (plaques de Peyer) lors de la réponse immunitaire. De plus, des lymphocytes intra-épithéliaux (Lymphocytes T) peuvent altérer les fonctions de la barrière intestinale dans les maladies métaboliques et ouvrir une voie de passage vers le milieu intérieur aux molécules inflammatoires de la lumière intestinale.

L'origine de l'inflammation systémique dans les maladies métaboliques a été révélée par des travaux réalisés depuis 10 ans chez les rongeurs par Patrice Cani et Nathalie Delzenne de l'Université de Louvain^[1]. Ces auteurs ont montré, dans un modèle de souris rendues obèses par un régime hyperlipidique, que le changement de régime entraîne un changement de la composition du microbiote et une altération de la perméabilité intestinale. Ceci favorise le passage d'antigènes alimentaires et bactériens (endotoxémie) et ainsi contribuerait non seulement à une inflammation systémique chronique de bas grade mais également une résistance à l'action de l'insuline.

Chez l'homme obèse, l'origine de l'inflammation bas grade demeure inconnue, et les liens de causalité sont encore peu documentés. Les changements de régime alimentaire sont évalués et rapportés par les sujets eux-mêmes sur quelques jours, la composition du microbiote est caractérisée principalement par une moindre diversité mais nous montrons que les modifications de perméabilité intestinale ne sont pas aussi marquées que celles des rongeurs^[2]. De même, l'inflammation intestinale reste à explorer en détails. Nous montrons des changements du système immunitaire intestinal chez des sujets obèses comparés aux sujets minces^[3]. Comparativement dans le jéjunum de sujets obèses, il y a un plus grand nombre/mm² de macrophages, de cellules dendritiques et NKT et des lymphocytes Th17 et Th22. Un autre fait remarquable est le recrutement de lymphocyte T intra-épithéliaux de phénotype particulier (CD8 alpha bêta) dans le jéjunum de sujets obèses. Cela signalait une inflammation intestinale durant l'obésité. Nous avons également pu mettre en évidence que les lymphocytes intra-épithéliaux n'étaient pas cytotoxiques pour les entérocytes avoisinant mais que par les cytokines pro-inflammatoires qu'ils produisaient en plus grande quantité, ils perturbaient la signalisation insulinaire dans les entérocytes. Ceci démontrait la résistance à l'insuline de l'intestin induite par les cellules immunitaires des sujets obèses. Plus les sujets étaient corpulents et plus la densité des cellules immunitaires de leur intestin était élevée. Les liens entre l'inflammation intestinale locale de la partie absorbative de l'intestin et l'hyperleptinémie ou l'inflammation hépatique sont aussi apparus. Ceci indiquait un dialogue inter-organes lors de l'inflammation de l'obésité.

Les liens de causalités ne sont pas établis chez l'homme obèse, toutefois la réponse immunitaire de l'intestin à l'obésité démontre l'existence d'un mécanisme protecteur accru contre les agresseurs antigéniques de la lumière. Moduler l'inflammation du jéjunum par des nutriments et des probiotiques (microorganismes vivants) appropriés pourrait être une option pour limiter la détérioration des organes ou du statut métabolique des patients atteints de maladies métaboliques.

¹ Cani PD, et al Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008 Jun;57(6):1470-81.

² Genser L, et al Alteration of intestinal permeability: the missing link between gut microbiota modifications and inflammation in obesity? *Med Sci (Paris)*. 2016 May;32(5):461-9. doi: 10.1051/medsci/20163205012.

³ Monteiro-Sepulveda M, et al. Jejunal T Cell Inflammation in Human Obesity Correlates with Decreased Enterocyte Insulin Signaling. *Cell Metab*. 2015 Jul 7;22(1):113-24.

Alimentation et inflammation : quel impact des matières grasses formulées ?

Marie-Caroline Michalski,

INRA UMR1397, INSERM U1060, Villeurbanne, France

Les maladies métaboliques telles l'obésité et le diabète de type 2 résultent de facteurs génétiques, environnementaux mais également nutritionnels. Ces pathologies sont caractérisées par un état inflammation de faible intensité qui augmente le risque d'insulinorésistance cardiovasculaire ^[1, 2]. Ces phénomènes inflammatoires font l'objet de nombreuses recherches sur les liens entre alimentation et santé et l'origine de l'inflammation métabolique n'est à ce jour que partiellement élucidée. Un régime alimentaire déséquilibré et la période postprandiale contribueraient à l'établissement de cette inflammation métabolique ^[3-6]. Du point de vue nutritionnel, l'impact des lipides alimentaires, huiles et matières grasses, dans ces phénomènes inflammatoires fait donc l'objet d'un intérêt croissant.

Ces dernières années des études ont révélé que des molécules pro-inflammatoires d'origine bactérienne, naturellement présentes dans le microbiote intestinal, peuvent gagner la circulation sanguine. Il s'agit des endotoxines (appellation biochimique : lipopolysaccharides, LPS), dont l'activité mesurée dans le plasma (endotoxémie) est augmentée chez des personnes obèses ^[1] et des diabétiques de type 2 ^[7]. De plus, l'endotoxémie plasmatique a été reportée fortement corrélée aux différents composants du syndrome métabolique ^[8]. Cani et al. ont fait la preuve du concept qu'un régime hyperlipidique chez la souris augmente l'endotoxémie contrairement à un régime contrôle normolipidique ^[9]. L'un des mécanismes observé chez la souris est une augmentation de perméabilité intestinale par une altération de la barrière intestinale au niveau du côlon, induisant une translocation paracellulaire d'endotoxines vers la circulation sanguine ^[10]. Cependant, différents auteurs ont ensuite mis en évidence le rôle de la phase postprandiale dans la mise en place de l'endotoxémie métabolique. Un mécanisme complémentaire serait lié à un passage paracellulaire de LPS au niveau de l'intestin grêle au moment de l'absorption intestinale des lipides ^[11-13]. Cela soulève la question d'un effet aigu de la consommation de matières grasses sur l'endotoxémie proinflammatoire. Nos travaux récents démontrent que l'endotoxémie postprandiale est modulée par la quantité de matière grasse ingérée chez l'homme obèse, en partie via une prise en charge différente des LPS dans la circulation sanguine via les chylomicrons ^[14].

Cependant, les effets des lipides sur la santé et notamment sur l'inflammation métabolique doivent aujourd'hui être étudiés par des approches allant au-delà de leur densité énergétique, de leur quantité et de leur profil en acides gras. En effet, ces acides gras sont les briques élémentaires de différentes molécules lipidiques telles que les triacylglycérols et les phospholipides, elles-mêmes organisées sous forme de structures supramoléculaires variées comme les gouttelettes d'émulsions, et pouvant être intégrées dans différentes matrices alimentaires ^[15-17]. Cette intervention fera le point sur les connaissances récentes concernant le rôle de l'absorption intestinale des lipides et de la composition de ces derniers sur : (i) l'établissement d'une endotoxémie métabolique, (ii) la qualité des transporteurs plasmatiques des LPS (LBP et sCD14) modulant leur impact inflammatoire et (iii) l'inflammation à bas bruit associée ^[18]. En particulier, les lipides sont présents dans les aliments sous différentes structures physico-chimiques et notamment sous forme émulsionnée. Nos travaux récents montrent que cette structure est à même de moduler la lipémie postprandiale et proposent le concept de « lipides rapides vs lents » pour la modulation de l'utilisation métabolique des acides gras par la structuration de la matière grasse dans l'aliment ^[19]. Des résultats récents sur les possibles conséquences sur l'endotoxémie métabolique seront discutés. Nous verrons comment la cinétique postprandiale d'absorption des lipides peut aussi contribuer à moduler l'endotoxémie métabolique, provenant en partie d'interactions entre les lipides alimentaires et le microbiote intestinal et pouvant contribuer à l'inflammation métabolique chez l'obèse. Enfin, nous mettrons en exergue l'impact d'agents tensioactifs utilisés en formulation alimentaire pour stabiliser les émulsions, notamment les phospholipides d'origine végétale ou laitière ^[20, 21], ainsi que de différents vecteurs moléculaires d'acides gras oméga 3 ^[22-24].

Ainsi, des études récentes montrent que la structure émulsionnée notamment peut contribuer aux effets des acides gras sur l'organisme en modulant leur devenir métabolique. D'après une enquête de l'Insee publiée en 2012, les Français privilégient désormais les plats préparés aux produits frais, incluant des produits formulés, fortement susceptibles de contenir des huiles et graisses émulsionnées et différents agents émulsifiants. Cela renforce ainsi l'intérêt de mieux connaître l'effet métabolique des structures émulsionnées et des agents émulsifiants retrouvés dans ces produits. Par ailleurs, nos travaux récents montrent que tous les émulsifiants naturels ne semblent pas avoir des effets métaboliques similaires sur l'inflammation

métabolique. Cela incite donc à poursuivre l'étude des effets des émulsifiants et notamment de différentes sources de lipides polaires chez l'Homme, en particulier dans le contexte du développement de stratégies nutritionnelles capables de limiter ou de prévenir les désordres métaboliques associés aux états d'obésité. Nos travaux permettent d'envisager qu'en modulant la quantité, la composition, et/ou la structure des lipides alimentaires, des stratégies nutritionnelles puissent être mises en place pour limiter ces phénomènes dans le but de contribuer à prévenir l'inflammation à bas-bruit caractéristique des maladies métaboliques.

1. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. *Nature*, 2002. 420: p. 868-874.
2. Ross, R., *Atherosclerosis is an inflammatory disease*. *Am Heart J*, 1999. 138(5 Pt 2): p. S419-20.
3. Ding, S. and P.K. Lund, *Role of intestinal inflammation as an early event in obesity and insulin resistance*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011. 14(4): p. 328-33.
4. Laugerette, F., et al., *Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation*. *Biochimie*, 2011. 93(1): p. 39-45.
5. Michalski, M.C., et al., *Dietary lipid emulsions and endotoxemia*. *Ocl-Oilseeds and Fats Crops and Lipids*, 2016. 23(3).
6. Vors, C., C. Gayet-Boyer, and M.C. Michalski, *Produits laitiers et inflammation métabolique : quels liens en phase postprandiale et à long terme ?*. *Cah Nutr Diet*, 2014. 50(1): p. 25-38.
7. Creely, S.J., et al., *Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes*. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2007. 292(3): p. E740-E747.
8. Lassenius, M.I., et al., *Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation*. *Diabetes Care*, 2011. 34(8): p. 1809-15.
9. Cani, P.D., et al., *Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance*. *Diabetes*, 2007. 56(7): p. 1761-1772.
10. Cani, P.D., et al., *Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice*. *Diabetes*, 2008. 57(6): p. 1470-81.
11. Ghanim, H., et al., *Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression*. *Am J Clin Nutr*, 2010. 91(4): p. 940-9.
12. Deopurkar, R., et al., *Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3*. *Diabetes Care*, 2010. 33(5): p. 991-7.
13. Laugerette, F., et al., *Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation*. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011. 22: p. 53-59.
14. Vors, C., et al., *Postprandial Endotoxemia Linked With Chylomicrons and Lipopolysaccharides Handling in Obese Versus Lean Men: A Lipid Dose-Effect Trial*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2015. 100(9): p. 3427-35.
15. Michalski, M.C., et al., *Multiscale structures of lipids in foods as parameters affecting fatty acid bioavailability and lipid metabolism*. *Progress in lipid research*, 2013. 52(4): p. 354-73.
16. Raynal-Ljutovak, K., et al., *Organisation structurale et moléculaire des lipides dans les aliments : impacts possibles sur leur digestion et leur assimilation par l'Homme*. *Oléagineux Corps gras Lipides*, 2011. 18(6): p. 324-351.
17. Michalski, M.C., *Specific molecular and colloidal structures of milk fat affecting lipolysis, absorption and postprandial lipemia*. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2009. 111(5): p. 413-431.
18. Laugerette, F., et al., *Oil composition of high fat diet affects differently metabolic inflammation in connexion with endotoxin receptors in mice*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012. 302: p. E374-E386.
19. Vors, C., et al., *Modulating absorption and postprandial handling of dietary fatty acids by structuring fat in the meal: a randomized crossover clinical trial*. *The American journal of clinical nutrition*, 2013. 97(1): p. 23-36.
20. Lecomte, M., et al., *Milk Polar Lipids Affect In Vitro Digestive Lipolysis and Postprandial Lipid Metabolism in Mice*. *The Journal of nutrition*, 2015. 145(8): p. 1770-7.
21. Lecomte, M., et al., *Dietary emulsifiers from milk and soybean differently impact adiposity and inflammation in association with modulation of colonic goblet cells in high-fat fed mice*. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2015.
22. Lecomte, M., et al., *Soybean polar lipids differently impact adipose tissue inflammation and the endotoxin transporters LBP and sCD14 in flaxseed vs palm oil-rich diets*. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2017. 43: p. 116-124.
23. Awada, M., et al., *n-3 PUFA added to high-fat diets affect differently adiposity and inflammation when carried by phospholipids or triacylglycerols in mice*. *Nutr Metab (Lond)*, 2013. 10(1): p. 23.
24. Awada, M., et al., *Dietary oxidized n-3 PUFA induce oxidative stress and inflammation: role of intestinal absorption of 4-HHE and reactivity in intestinal cells*. *J Lipid Res*, 2012. 53(10): p. 2069-80.

Impact des probiotiques dans l'obésité : effet anti-inflammatoire ou métabolique ?

Corinne GRANGETTE,

*Institut Pasteur de Lille, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, CNRS UMR8204,
Equipe Bactéries Lactiques et Immunité des Muqueuses (BLIM)*

Les progrès de l'antibiothérapie, de la vaccination et l'amélioration des conditions de vie ont relégué les maladies infectieuses au second plan de la mortalité et de la morbidité. A l'inverse, les maladies chroniques, touchant près de 36% de la population en France (rapport de l'état de santé de la population en France, DREES 2017), constituent un nouveau défi de santé publique, d'autant plus que l'allongement de l'espérance de vie entraîne une augmentation de la prévalence de ces pathologies. Ces maladies chroniques non transmissibles sont notamment associées à la rupture du dialogue entre l'hôte et son microbiote. Le microbiote intestinal, anciennement dénommé « flore intestinale » est en effet constitué d'une importante population microbienne représentant un équilibre subtil entre un grand nombre de bactéries commensales et bénéfiques pour la santé (symbiontes) et d'une quantité plus minime de bactéries potentiellement néfastes (pathobiontes) [1]. Cet équilibre ou symbiose est sous l'influence d'un certain nombre de facteurs, tel que des facteurs génétiques, la façon dont le microbiote s'est implanté à la naissance, des facteurs environnementaux dont les régimes alimentaires et l'environnement familial, la prise de médicaments notamment d'antibiotiques et des facteurs comportementaux tels que le stress.

La modification de la barrière intestinale s'observe dans un grand nombre de pathologies, dont l'obésité, favorisant la translocation de bactéries potentiellement pathogènes et ainsi exacerbant le statut inflammatoire de l'hôte [2]. A l'inverse certaines bactéries jouent un rôle clé dans le fonctionnement de l'épithélium, le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et la régulation de la balance immunitaire. Le microbiote peut également influencer le métabolisme lipidique et le contrôle de la prise alimentaire (satiété) en produisant divers métabolites tels que des acides gras chaînes courtes (AGCC) et en métabolisant le cholestérol et les acides biliaires. De plus l'intestin en étroite interaction avec le microbiote est en contact étroit avec le système nerveux central, c'est l'axe intestin-cerveau. En conséquence, toute rupture de l'homéostasie intestinale notamment la diminution de la diversité microbienne et des changements de composition du microbiote (appelés dysbiose) ont des conséquences sur la santé et le bien-être de l'individu et peut conduire à l'apparition de pathologies chroniques dont l'obésité et les troubles associés tel que le diabète de type 2. Un lien de causalité entre la dysbiose et la pathologie a été établi en modèle animal, montrant que le transfert du microbiote de sujets obèses confère le phénotype obèse à des animaux sans germes ou axéniques [3]. Prendre en compte le microbiote intestinal dans le traitement de ces pathologies est devenu un front de science majeur au niveau national et international, ouvrant des perspectives intéressantes au développement de bactéries probiotiques, qui selon l'OMS, sont des « micro-organismes vivants qui, ingérés en quantité suffisante, confèrent des effets bénéfiques pour la santé de l'hôte ». L'alternative thérapeutique par les probiotiques connaît un engouement cette dernière décennie, étant donné le caractère « naturel » et l'innocuité d'un tel traitement.

L'équipe que j'anime à l'Institut Pasteur de Lille a une longue expertise dans les applications santé des bactéries lactiques avec un intérêt particulier pour l'étude de leurs propriétés anti-inflammatoires, conduisant à la sélection de souches très prometteuses dans le contexte des maladies inflammatoires chroniques intestinales [4]. Compte-tenu de l'état inflammatoire de bas grade associé à l'obésité, nous nous sommes intéressés récemment à sélectionner des souches capables de protéger des souris de l'obésité induite par un régime hyperlipidique. Nous avons pu mettre en évidence l'effet protecteur d'un mélange de deux souches contenant un *Lactobacillus rhamnosus* et un *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* ; mettant en évidence les capacités de ce mélange à réduire très significativement la prise de poids, le développement de la masse grasse et de l'insulino-résistance, la stéatose hépatique et les perturbations métaboliques associées à l'obésité. Nous avons décortiqué les mécanismes d'action mettant en avant la capacité du mélange probiotique à bloquer le recrutement de macrophages et l'inflammation au niveau du tissu adipeux, à restaurer la dysbiose du microbiote notamment l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* et à activer des récepteurs aux AGCC impliqués dans l'induction de réponse satiétogènes. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication [5] et ont été valorisés par un brevet en partenariat avec la société Vésale Pharma.

Afin de pouvoir disposer de plus de critères de sélection des souches pour l'obtention d'efficacité maximale, nous avons par la suite développé divers modèles in vitro permettant de mettre en évidence leurs propriétés immuno-modulatrices, leurs capacités à restaurer la barrière intestinale et à activer l'induction de peptides entéro-endocrines impliqués dans la satiété. Ces travaux ont été soutenus par la Société PiLèJe dans le cadre d'une thèse CIFRE. Le criblage d'une large collection de souches a ainsi permis de sélectionner d'autres

souches protectrices contre l'obésité soit en administration individuelle ou en mélange. Nous avons pu mettre en évidence un effet bénéfique pouvant être corrélé par une modification du profil des acides biliaries et aussi par une activation potentielle de la sensibilité à la leptine au niveau de l'hypothalamus.

Ces travaux se poursuivent par l'étude des capacités des probiotiques à limiter les rebonds lors de régimes répétés (effet yoyo). Nous élargissons également nos travaux à l'étude de bactéries commensales isolées de microbiote humain, à priori mieux adaptées à exercer des propriétés fonctionnelles au sein du tractus intestinal (collaboration E. Maguin, INRA).

- ^{1.} Doré, J. et al. *The human gut microbiome as source of innovation for health: Which physiological and therapeutic outcomes could we expect?* *Thérapie* 72, 21-38 (2017).
- ^{2.} Cani, P.D. et al. *Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance.* *Diabetes* 56, 1761-1772 (2007).
- ^{3.} Ridaura, V.K. et al. *Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice.* *Science* 341, 1241214 (2013).
- ^{4.} Foligne, B. et al. *Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria.* *World J Gastroenterol* 13, 236-243 (2007).
- ^{5.} Alard, J. et al. *Beneficial metabolic effects of selected probiotics on diet-induced obesity and insulin resistance in mice are associated with improvement of dysbiotic gut microbiota.* *Environ Microbiol* 18, 1484-1497 (2016).

Activité physique et inflammation

Professeur André-Xavier BIGARD,

Institut Pasteur de Lille, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, CNRS UMR8204,

Equipe Bactéries Lactiques et Immunité des Muqueuses (BLIM)

Depuis les travaux princeps de l'équipe de Spiegelman (Hotamisligil et al., 1992) nous avons accumulé les preuves expérimentales démontrant l'implication de l'inflammation de bas-grade (augmentation modeste de cytokines pro-inflammatoires circulantes) sur le développement, la progression, et le pronostic de nombreuses pathologies chroniques comme le diabète de type-2 et les pathologies cardiovasculaires. Par ailleurs, nous disposons maintenant de nombreuses études interventionnelles ou de suivi, démontrant l'efficacité de modifications comportementales comme la réduction des apports alimentaires ou la pratique régulière de l'activité physique sur la baisse de marqueurs biologiques de l'inflammation ; ces observations ont conduit à s'intéresser aux mécanismes à l'origine des effets anti-inflammatoires de l'exercice (Petersen et Pedersen, 2005). Les effets anti-inflammatoires de la pratique régulière d'une activité physique reposent sur plusieurs mécanismes liés d'une part à l'environnement anti-inflammatoire temporaire des suites immédiates de chaque exercice pratiqué, et d'autre part aux effets de la pratique régulière de l'AP sur le tissu adipeux viscéral.

L'exercice unique est à l'origine de la production de nombreuses substances peptidiques et cytokiniques par le tissu musculaire lui-même. Ces substances sont englobées dans le concept général de myokines (Pedersen, 2011), constituant le sécrétome musculaire, riche de plusieurs centaines de peptides agissant selon plusieurs modalités, autocrine, paracrine ou endocrine. Ces myokines ont différentes fonctions, elles sont impliquées dans le contrôle de la masse musculaire, dans la mobilisation et l'oxydation des acides gras, l'angiogenèse, les fonctions endothéliales, etc. (Pedersen, 2017). L'interleukine-6 (IL-6) est sans conteste la myokine la plus facilement détectable et celle qui répond de la manière la plus reproductible à l'exercice ; cette cytokine joue un rôle particulier dans le cadre de l'inflammation. Elle est produite par le muscle avec un effet dose, en fonction de l'intensité de l'exercice, mais aussi en fonction des conditions métaboliques du muscle, et ce indépendamment de la production de TNF- α ou d'IL-1 β , et de tout foyer lésionnel local (Helge et coll., 2003). Ainsi, plus l'exercice est prolongé, plus les réserves énergétiques du muscle sont diminuées, plus importante sera la production d'IL-6. C'est bien la fibre musculaire qui produit l'IL-6 au cours de l'exercice, mais cette cytokine a ensuite des effets systémiques (Banzet et coll., 2005).

L'IL-6 a des effets anti-inflammatoires qui ont été parfaitement bien démontrés chez l'Homme au cours d'expérimentations au cours desquelles les auteurs démontrent que la production de TNF- α (interleukine pro-inflammatoire) en réponse à une injection d'endotoxine, est moins importante chez les sujets qui ont soit préalablement réalisé un exercice physique, soit ont reçu une dose filée d'IL6 durant trois heures (Starkie et coll., 2003). Il apparaît ainsi que si l'exercice a des propriétés anti-inflammatoires, c'est parce qu'il induit une production d'IL-6. De plus, l'IL-6 a d'autres effets, en induisant l'augmentation de production d'autres cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-10 ou l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 β (IL-1ra) (Steensberg et coll., 2003). Ainsi, l'IL-6 produite à l'exercice par le muscle, diminue l'expression de cytokines pro-inflammatoires (comme TNF- α) et augmente l'expression de cytokines anti-inflammatoires (comme IL-10 ou IL-1ra).

De plus, au cours de l'exercice physique, les réponses de différentes hormones, dont le cortisol et les catécholamines contribuent à expliquer les effets anti-inflammatoires de l'exercice (Steensberg et coll., 2003). Chez l'homme, l'IL-6 transfusée induit une réponse du cortisol en augmentant sa production au sein de l'organisme. Cette augmentation de la libération du cortisol se traduit d'une part par une démarginalisation de neutrophiles, ce mouvement d'éléments cellulaires étant totalement associé à un effet anti-inflammatoire, et d'autre part par une diminution de la concentration de lymphocytes circulants, ce qui correspond également à une situation anti-inflammatoire.

Les effets anti-inflammatoires de l'exercice physique sont donc en partie liés à la production d'IL-6 par le muscle squelettique. Or l'IL-6 est connue comme étant le déterminant majeur de l'expression des protéines de la phase aigüe (protéine-C, fibrinogène, protéine C réactive, etc.). Cette réponse pro-inflammatoire systémique a été décrite dans le contexte de nombreuses pathologies chroniques ; elle est alors liée à la fixation de l'IL-6 sur son récepteur soluble non-membranaire (sIL-6R), puis sur une protéine de type gp130 présente sur la surface membranaire de très nombreuses cellules (cellules endothéliales, leucocytes, etc.) (*signalisation trans*) (Cala-brese et Rose-John, 2014). Par contre, les effets anti-inflammatoires de l'IL-6 seraient dépendants de la liaison de l'interleukine sur des récepteurs strictement membranaires, liés à gp130, mais présents uniquement sur quelques éléments cellulaires spécifiques (*signalisation classique, membranaire*).

La répétition d'exercices physiques va se manifester par une cumulation des réponses anti-inflammatoires aiguës et fugaces décrites ci-dessus à l'issue de chaque exercice unique, mais aussi par des réponses spécifiques du tissu adipeux. La mobilisation et l'oxydation des acides gras sont favorisées par la répétition d'exercices physiques, ce qui va se traduire par une réduction de la taille des adipocytes ; cette réduction de la taille des adipocytes est directement impliquée dans la levée de l'état inflammatoire de bas grade (Dekker et coll., 2007). En effet, c'est principalement la taille de ces adipocytes qui est à l'origine du développement de l'inflammation du tissu adipeux (Allen et coll., 2015).

De plus, l'AP régulière semble favoriser la transition phénotypique des macrophages résidant dans le tissu adipeux viscéral du type M1 (profil pro-inflammatoire) vers le type M2 (profil anti-inflammatoire) (Gleeson et coll., 2011). Ces résultats obtenus sur modèle rongeur doivent cependant être confirmés chez l'Homme (Kawanishi et coll., 2010).

En conclusion, la pratique régulière de l'activité physique prévient la survenue de nombreuses pathologies chroniques et constitue une thérapeutique non-médicamenteuse pour plus de 26 maladies chroniques, au travers de mécanismes biologiques complexes dépassant de très loin le « simple rééquilibrage de la balance énergétique ». L'exemple des effets anti-inflammatoires de l'exercice illustre bien les effets biologiques complexes de l'exercice qui contribuent à expliquer ses effets sur la santé ; ces effets sont en effet liés d'une part à la production aiguë et modérée d'IL-6 et d'IL-10 et d'IL-1ra par le muscle, et d'autre part à la réduction de l'état inflammatoire du tissu adipeux par une baisse de la taille des adipocytes (et peut être par une transition du phénotype des macrophages infiltrant le tissu adipeux).

Allen J, Sun Y, Woods JA. Exercise and the regulation of inflammatory responses. *Progr. Mol. Biol. Translat. Sci.* 2015 ; 135 : 337-354.

Banzet S, Koulmann N, Simler N, Birot O, Sanchez H, Chapot R, Peinnequin A, Bigard X. Fibre-type specificity of interleukin-6 gene transcription during muscle contraction in rat: association with calcineurin activity. *J. Physiol.* 2005 ; 566 : 839-847.

Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:720-727.

Dekker MJ, Lee S, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R, Robinson LE. An exercise intervention without weight loss decreases circulating interleukin-6 in lean and obese men with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007 ; 56 : 332-338.

Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology* 2011 ; 11 : 607-615.

Helge JW, Stallknecht B, Pedersen BK, Galbo H, Kiens B, Richter EA. The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in skeletal muscle. *J. Physiol.* 2003 ; 546 : 299-305.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993 ; 259 : 87-91.

Kawanishi, N., Yano, H., Yokogawa, Y. & Suzuki, K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high fat diet-induced obese mice. *Exerc. Immunol. Rev.* 16, 105-118 (2010).

Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J. Exp. Biol.* 2011 ; 214 : 337-346.

Pedersen BK. Anti-inflammatory effect of exercise : role in diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Clin Invest* 2017 ; 47 : 600-611.

Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J. Appl. Physiol.* 2005 ; 98 : 1154-1162.

Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB J.* 2003 ; 17 : 884-886.

Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003 ; 285 : E433-E437.

REMISE DU PRIX BENJAMIN DELESSERT

Créé en 1988, le Prix Benjamin Delessert récompense un chercheur de renom pour l'ensemble de ses travaux. Le jury de ce prix est constitué des membres du Comité Scientifique de l'Institut Benjamin Delessert.

Cette année, la lauréate du Prix est Maïthé Tauber, Professeure de pédiatrie au CHU de Toulouse. Elle est très impliquée depuis de nombreuses années dans la prise en charge des enfants ayant une obésité commune ou syndromique et tout particulièrement dans le syndrome de Prader-Willi.

Le Syndrome de Prader-Willi, un modèle de troubles du comportement alimentaire

Maïthé Tauber

*Centre de référence du SPW, Unité d'endocrinologie, obésité, maladies osseuses, génétique
et gynécologie médicale, Hôpital des enfants, CHU de Toulouse*

Le Syndrome de Prader-Willi (SPW) décrit en 1956 par Prader, Labhart et Willi^[1] est un trouble complexe du développement d'origine génétique (1 pour 15 à 20 000 naissances), lié à un défaut d'expression de certains gènes de la région chromosomique 15q11-q13. C'est un modèle de maladie liée à l'empreinte parentale avec obésité, anomalies endocriniennes et métaboliques et troubles psychiatriques. Le diagnostic est fait depuis plus de 10 ans dès les premiers mois de vie ce qui a permis de décrire plus finement l'histoire de la maladie et sa complexité et en particulier d'identifier différentes phases nutritionnelles^[2,3]. Ce diagnostic précoce offre aujourd'hui une fenêtre d'opportunité pour mettre en place des interventions précoces dans le but de moduler - si ce n'est guérir - la maladie.

De la naissance à 2 ans, le tableau clinique est marqué par l'hypotonie sévère, les troubles de la succion déglutition et les faibles interactions. Non seulement ces bébés ont peu de force et manquent de coordination pour téter mais nous pensons qu'il s'agit plutôt d'une anorexie particulière du nourrisson.

En l'absence de prise en charge adaptée et efficace on observe toujours l'apparition secondaire et précoce d'une prise de poids excessive qui entraîne une obésité sévère avec hyperphagie et déficit de satiété^[4], associée à des dysfonctions endocriniennes multiples en lien avec une pathologie hypothalamique, de nombreuses comorbidités, un déficit cognitif modéré, des troubles des apprentissages, des troubles du comportement et des habilités sociales et dans certains cas des troubles psychiatriques spécifiques. Ce tableau complexe et grave, variable au cours de la vie et d'un individu à l'autre, est par ailleurs fortement influencé par l'environnement et la prise en charge.

Très récemment, des résultats importants ont permis de confirmer des anomalies hypothalamiques fonctionnelles portant sur une anomalie de sécrétion/clivage de certaines prohormones^[5] pouvant expliquer à la fois les déficits hormonaux tout à fait particuliers et les troubles du comportement ainsi que les anomalies de la régulation de l'appétit. Ces travaux auxquels nous avons contribué confortent nos hypothèses et offrent des perspectives thérapeutiques intéressantes.

Nos travaux ont mis en évidence des anomalies présentes très précocement du système ghrelina^[6,7] et du système oxytocinergique qui pourraient expliquer de nombreux symptômes de la maladie. L'hypothèse d'une possible intervention précoce chez les nourrissons pouvant modifier la maladie a été démontrée et publiée en 2017 par notre équipe dans la revue américaine *Pediatrics*^[8].

Ces avancées essentielles pour cette maladie et pour d'autres maladies du neurodéveloppement ont été possibles du fait de la richesse des analyses et des échanges transdisciplinaires entre cliniciens « experts du somatique et du psychique » et entre cliniciens et chercheurs en France et dans le monde. De ce point de vue le SPW est aussi un modèle.

Le SPW est aujourd'hui reconnu comme un modèle à différents niveaux, un modèle d'obésité sévère, de troubles du comportement alimentaire, de troubles hypothalamiques, de troubles psychiatriques et de déficits des habilités sociales et de manière plus générale du spectre autistique.

De même les associations de patients (102 pays) se sont regroupées depuis de nombreuses années en organisation internationale l'IPWSO avec un congrès international auquel participent familles, soignants et chercheurs depuis 1991. Pour cela aussi, le SPW est un modèle.

Je travaille depuis plus de 20 ans auprès de ces patients et mon équipe multidisciplinaire renforcée dans le cadre du centre de référence grâce au Plan maladie rare a contribué fortement à la connaissance du syndrome et participe activement à la recherche de solutions thérapeutiques en intégrant la prise en charge de la personne dans sa globalité et dans son environnement

1. Prader A, Labhart A., Willi H. (1956) Ein Syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 6, 1260-1.
2. Miller, JL et al. (2011) Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* 155A, 1040-49.
3. Goldstone, AP et al. (2008) Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93, 4183-97.
4. Tauber, M et al. (2014) Prader-Willi syndrome as a model of human hyperphagia. *Frontiers of hormone research* 42, 93-106.
5. Burnett LC et al. (2017) Deficiency in prohormone convertase PC1 impairs prohormone processing in Prader-Willi syndrome. *J Clin Invest* 127,293-305
6. Feigerlová E et al. (2008) Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 2800-5
7. Beauloye V et al (2016) High unacylated ghrelin levels support the concept of anorexia in infants with Prader-willl syndromel. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11:56.
8. Tauber M et al. (2017) The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics* 139, pii: e20162976.

Comment j'accompagne dans les situations particulières ?

Prévention du risque cardiovasculaire

L'ENJEU : LUTTER CONTRE LA MORTALITÉ CONSIDÉRABLE LIÉE AUX MALADIES CARDIO-VASCULAIRES (MCV)

Dans le monde : 31% de la mortalité totale est imputable aux MCV. C'est la **première cause de décès** avec 17,5 millions de victimes^[1].

En France : les MCV sont à l'origine de **25,1% des décès**, soit près de 150 000 par an. Globalement, elles sont la 2^{ème} cause de mortalité derrière les cancers mais, la **première cause chez les femmes** (1/3 contre plus d'1/4 chez les hommes) **et chez les plus de 65 ans**.

Alors que la mortalité par AVC ne cesse de diminuer depuis les années 2000, le nombre de patients hospitalisés est en augmentation, avec 130 000 accidents vasculaires cérébraux (AVC) et 120 000 infarctus du myocarde dénombrés par an, notamment chez les moins de 65 ans depuis 2002, tout sexe confondu^[2].

LA PRÉVENTION, UN LEVIER CLÉ À RENFORCER

La prévention a démontré son efficacité à deux conditions :

1. **Evaluer le risque cardiovasculaire chez toute personne âgée de 40 ans et plus**. Ce risque propre à chacun est lié à l'existence d'un ou de plusieurs facteurs de risque aujourd'hui clairement identifiés. D'une part, des facteurs **non modifiables** (hérédité, âge, sexe...), d'autre part des facteurs **modifiables** car comportementaux : principalement le tabagisme, une alimentation déséquilibrée, l'usage nocif de l'alcool et la sédentarité.
2. **Modifier dans la durée les modes de vie et/ou bien suivre les traitements médicamenteux** :
 - la **prévention primaire**, à elle seule, peut en effet prévenir l'apparition de MCV dans les dix ans chez les patients à risque faible ou modéré. **En ciblant leurs modes de vie**, elle évite que ces facteurs comportementaux se traduisent en hypercholestérolémie, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale, facteurs « intermédiaires » majeurs qui eux-mêmes accroissent le risque cardiovasculaire.
 - la **prévention secondaire** est efficace pour les patients ayant eu une MCV, à risque élevé ou très élevé, en associant **changement de modes de vie et traitements médicamenteux**.

L'alimentation - avec la pratique d'une activité physique régulière - **est au cœur des nouveaux modes de vie à adopter**. Car s'attaquer à l'excès de cholestérol - responsable de l'obstruction des artères - est reconnu comme une stratégie particulièrement rentable.

EN 2017, DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS À METTRE EN ŒUVRE

Le diagnostic du risque et la prévention ne cessent de progresser à la lumière de nouvelles recherches scientifiques.

La Haute Autorité de Santé a revu en conséquence, en 2017, ses recommandations de prises en charge. Elles confirment la nécessité d'un accompagnement personnalisé, en fonction notamment du taux de cholestérol de chaque patient. Les conseils alimentaires ont également évolué afin d'obtenir une modification des habitudes réaliste et pérenne.

Pour en savoir plus : résumé de :

Michel Krempf page 16

¹ OMS 2012

² Fondation pour la recherche médicale, Rapport 2017 Drees sur l'état de santé de la population française

Les 1 000 premiers jours, une fenêtre cruciale pour prévenir les maladies chroniques

DÉFINITION ET GENÈSE DU CONCEPT DES 1 000 JOURS

270 jours (de la conception à la naissance) + 365 jours (jusqu'au 1 an du bébé) + 365 jours (jusqu'à ses 2 ans) = 1 000 jours, telle est l'équation qui définit les 1 000 premiers jours de la vie.

Cette période, allant de la conception aux 2 ans d'un enfant, a été identifiée lors des études menées sur les «origines développementales de la santé et des maladies» (en anglais «Developmental Origins of Health and Diseases», ou DOHaD) et sur la nutrition précoce.

UNE PÉRIODE DÉCISIVE DE « PROGRAMMATION »

Les études scientifiques prouvent aujourd'hui que **certaines maladies chroniques non transmissibles** (le surpoids, l'obésité, les maladies associées (maladies cardio-vasculaires, diabète de type 2)) **ou allergies peuvent prendre racine pendant cette période.**

La recherche s'intensifie tout particulièrement sur l'alimentation, au moment de la conception d'un enfant, lors de la grossesse puis jusqu'à ses 2 ans, car elle contribue à la mise en place durable des principales fonctions physiologiques et biologiques. L'existence d'**une relation étroite entre la nutrition à ce stade précoce de la vie et la santé à moyen long terme est aujourd'hui mise en évidence.**

Si les « 1 000 jours » sont aujourd'hui considérés comme cruciaux pour la santé du futur adulte, c'est qu'ils peuvent soit conduire à ces maladies chroniques, soit, à l'inverse, prévenir leur apparition. Fenêtre « **de risque** » et « **d'opportunité** », elle serait si décisive que les chercheurs parlent aujourd'hui de « programmation des 1 000 jours ». D'où la mobilisation de l'UNICEF, de l'OMS ou de l'AFPA pour sensibiliser les familles et les professionnels de santé.

À ACTION PRÉCOCE, FORT IMPACT À LONG TERME

L'épigénétique, l'étude des influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression de nos gènes, axe de recherche en plein essor ces dernières années, commence à expliquer le conditionnement précoce de la santé des adultes, par les stimuli environnementaux reçus notamment pendant les 1 000 jours. Lors de cette période de grande sensibilité où l'individu construit son capital santé, ces stimuli créent des empreintes capables de moduler en partie son ADN. Autrement dit, l'épigénétique est une sorte de « logiciel » qui dicte des comportements aux gènes – le disque dur de l'organisme. Ces modifications programment l'expression ou non de certains gènes. « Archivées ou effacées » ensuite par le style de vie, elles peuvent alors influencer la santé future.

Agir sur cette « programmation » est donc un moyen de lutter contre ces pathologies. Et compte tenu du rôle prépondérant de l'alimentation parmi ces stimuli, il apparaît essentiel d'agir en amont afin de conseiller une nutrition précoce adaptée – suffisante et sans excès - dès les premiers stades de la vie. Pour chaque étape dans le parcours des 1 000 jours, des recommandations sont formulées qu'il est important de diffuser afin qu'elles soient mieux connues et respectées.

Pour en savoir plus : résumé de :

• Umberto Siméoni,

page 20

Chirurgie post-bariatrique : une dénutrition programmée

L'ENJEU : PLUS DE PATIENTS ET DE TECHNIQUES À ACCOMPAGNER

La chirurgie bariatrique consiste à restreindre mécaniquement les apports alimentaires et/ou, selon les techniques chirurgicales, à faire en sorte qu'ils ne soient pas pleinement assimilés par l'organisme.

Réservée à l'obésité sévère, elle est reconnue comme une alternative thérapeutique aux résultats positifs pour perdre du poids, limiter les complications de l'obésité et augmenter l'espérance de vie, puisqu'il a été démontré que la mortalité était réduite chez des patients obèses opérés comparés à des patients obèses non opérés.

D'où son essor avec :

- **Plus de patients** : le nombre de patients obèses ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique a triplé entre 2006 et 2013 ^[1].

47 000 interventions ont été réalisées en 2013 en France (dont 13 879 by-pass gastrique, 27 761 sleeve gastrectomie et 4 533 poses d'anneaux gastriques) ^[2].

- **Plus de techniques, aux conséquences nutritionnelles variables**

Outre des complications mécaniques possibles, cette chirurgie a des impacts nutritionnels majeurs, qui apparaissent plus ou moins vite, à des niveaux variables selon l'état nutritionnel préopératoire, le type de chirurgie pratiqué (by-pass gastrique, sleeve gastrectomie, anneau gastrique) et les protocoles associés, et la non compliance à la supplémentation vitaminique systématique et au suivi régulier.

UN SUIVI À OPTIMISER

La chirurgie de l'obésité est une chirurgie lourde qui peut entraîner des complications graves et des difficultés au quotidien, même plusieurs années après l'intervention. Elle **ne permet pas à elle seule de perdre du poids et n'est efficace qu'à condition** : de modifier ses habitudes alimentaires, d'augmenter son activité physique et d'être suivi médicalement à vie.

Son résultat à long terme dépend donc de la qualité du suivi post-opératoire.

Ce suivi doit identifier les troubles fonctionnels et analyser les bilans biologiques puis apporter aux patients une prise en charge micro nutritionnelle, une supplémentation vitaminique systématique plus ou moins associées à des prescriptions spécifiques si découvertes de carences données, et des conseils alimentaires personnalisés.

Une prise en charge globale, une compliance et un suivi à long terme se révèlent parfois difficiles. **Une collaboration entre différents acteurs**, incluant l'équipe médicochirurgicale responsable de l'intervention, **semble aujourd'hui indispensable à mettre en œuvre**, coordonnée par le médecin traitant afin d'optimiser cette prise en charge. Or le nombre de médecins et de chirurgiens spécialistes pouvant suivre les patients n'est pas toujours suffisant.

L'enjeu : aider ces patients, de plus en plus nombreux, à vivre en meilleure santé à long terme et à maintenir les effets bénéfiques initiaux de ces interventions sur le long terme.

Pour en savoir plus : résumé de :

Judith Aron

page 21

¹ État actuel de la chirurgie bariatrique en France. SCHAAF C, LANNELLI A, GUGENHEIM J (Nice). e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2015

² source : ATIH (PMSI) / assurance Maladie. (<http://www.sante-et-nutrition.com/la-chirurgie-bariatrique/>)

Alimentation du sportif

L'ENJEU : À CHAQUE SPORTIF, SES BESOINS

En France, le sport est le loisir préféré : **64% des adultes pratiquent une activité physique ou sportive une à plusieurs fois par semaine.** ^[1]

Près de la moitié des sportifs s'adonnent à la marche et la course à pied (running), les activités les plus pratiquées dans la vie de tous les jours, loin devant le cyclisme, la natation ou encore la danse et le fitness. ^[2]

Tous les sportifs, qu'ils soient de haut niveau, compétiteurs amateurs ou simplement pratiquants « du dimanche », savent que « Bien bouger » et « Bien manger » sont deux piliers essentiels et complémentaires qui doivent s'équilibrer pour être et rester en bonne santé. Ils ont en tête **qu'il faut adapter l'alimentation pour bien s'entraîner en toute sécurité, gagner en performances et bien récupérer.**

La problématique, c'est qu'en général, ils ne s'y intéressent que s'ils font des compétitions et maîtrisent mal le « comment ».

Sites, applis, articles, fiches... multiplient les conseils et les règles mais ne sont pas toujours fiables et souvent contradictoires. D'où **la difficulté pour chaque sportif de s'y retrouver, de faire les bons choix et d'adopter les bons comportements.**

Parallèlement, les études montrent que les apports hydriques, en énergie et en macronutriments modulent les adaptations physiologiques qui accompagnent l'exercice. Et que les **apports nécessaires** – qui dépendent de nombreux facteurs – sont très variables d'un individu à l'autre.

COMMENT ADAPTER LA THÉORIE DES BESOINS À LA PRATIQUE ? ET CONTRER DES IDÉES FAUSSES ?

Avant et après voire pendant l'effort, il faut :

- s'hydrater... mais **quelle quantité boire et quoi** : de l'eau, du lait, des boissons énergétiques ?
- **manger**... mais **quand** : 3h ou 1h30 avant et combien de temps après pour mieux récupérer ? Quoi : forcément des pâtes pour éviter la baisse de la glycémie ? **Quelles quantités** selon la durée de l'effort ? Avec combien et quel type de matières grasses ? Et, les compléments alimentaires, sont-ils nécessaires ?

Certains pensent que le sport va leur faire perdre du poids, d'autres qu'il peut trop les muscler. **Quelle alimentation leur conseiller pour entretenir leur motivation ou lever des freins à la pratique du sport ?**

Apporter des réponses personnalisées à toutes ces questions est un défi à relever afin d'éviter fatigue ou blessures potentielles et de faire du sport un atout santé.

Pour en savoir plus : résumé de :

Dominique Poulain

page 23

¹ Ministère des sports. Les chiffres clés du sport 2017 (<http://www.sports.gouv.fr/accueil-du-site/a-la-une/article/Les-chiffres-cles-du-sport-2017>)

² Economie.gouv. Les 8 chiffres clés du marché du sport en France. 2016. (<https://www.economie.gouv.fr/entreprises/8-chiffres-cles-marche-sport-en-france>)

Prévention du risque cardiovasculaire : maladies cardiovasculaires et diététique

M. Krempf,

Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition – CHU de Nantes

La présentation de l'étude PURE au Congrès Européen de Cardiologie à l'automne dernier a engendré beaucoup de réactions et commentaires. Globalement, cette étude semblait mettre fin à l'intérêt potentiel de la diététique pour la prévention des maladies cardiovasculaires. En effet, le dogme de la réduction des lipides et surtout des acides gras saturés sur lequel reposait la pensée cardiologique était abattu. La nutrition, qui était déjà regardée avec suspicion du fait de sa tendance à s'affranchir des essais contrôlés randomisés, remettait en cause les fondements qu'elle avait portés haut et fort en Cardiologie et se disqualifiait ainsi définitivement ! La tendance générale était donc d'oublier tous les empêcheurs de manger et de vite réhabiliter le gras pour condamner le sucre, le grand perdant de cette étude, mais qui ne concernait vraiment que les diabétologues...

L'émoi déclenché dans le monde médical et dans les médias mérite de s'attarder sur ses résultats. Il s'agit d'une étude épidémiologique portant sur 35 335 sujets recrutés dans 5 continents et 18 pays à revenus variables, de très faibles (Bangladesh, Inde, Pakistan) à très élevés (Canada, Suède et Emirats Arabes Unis). Le recrutement a duré une dizaine d'année, jusqu'en 2013, et la période médiane d'observation a été de 7,4 ans. L'hypothèse des auteurs de l'étude était que les données sur le risque cardiovasculaire de la consommation en particulier des acides gras ne reposaient que sur des études effectuées dans des pays à forts revenus et consommation alimentaire excessive, incluant notamment des acides gras saturés à plus de 20 % de l'apport énergétique total (AET) et n'étaient pas applicables pour les pays émergents. De plus, des études récentes étaient moins concordantes, même dans ces pays occidentaux.

Au plan méthodologique, cette étude a été bien construite avec très peu de « perdus de vue » (0,8 %) et 5 % de patients exclus du fait de la présence d'événements cardiovasculaires probables au préalable, alors que seule la prévention primaire était concernée. Le recueil des consommations alimentaires a été réalisé sur la base de questionnaires (FFQ) et le calcul des pourcentages des nutriments ingérés a été réalisé à partir des tables de composition alimentaire américaines et/ou locales lorsqu'elles étaient disponibles.

La population était âgée en moyenne d'environ 50 ans et était essentiellement féminine (environ 60 %) avec des niveaux d'éducation et d'activité physique très variables en fonction des pays. Il y avait peu de diabétiques (7 %) et le tabagisme était très présent (21 %).

Pour les résultats, les données concernant la consommation alimentaire appellent des commentaires. Tout d'abord, il faut souligner que les recommandations de consommation ont été entendues dans les pays occidentaux (Europe et Amérique du Nord) puisque la consommation de glucides est d'environ 50 % et celle des lipides de 30 %, dont 10,9 % avec des acides gras saturés, et enfin 15 % pour les lipides. Cela correspond sensiblement aux recommandations de consommation proposées depuis plusieurs années maintenant par les instances internationales. Le point remarquable est dans les pays à plus faibles revenus et principalement l'Asie où la consommation de glucides est très élevée, pouvant être de 65 à 67 % de l'apport énergétique total avec en contrepartie une très forte réduction de la consommation des acides gras et des protéines. Globalement, il existe une grande disparité d'un pays et d'un continent à l'autre.

Pour les événements cliniques, une surmortalité totale était observée avec les consommations de glucides élevées et le risque relatif était augmenté de 20 % en comparant le premier quartile de consommation (46 % de l'AET pour les glucides) au cinquième quartile (77 % de l'apport énergétique total). Une relation inverse était observée avec la consommation des lipides, de 10 % pour le premier quartile à 35 % pour le quartile supérieur, et l'apport protéique de 10 % pour le quartile inférieur, à 19 % pour le supérieur. Le point important est que cet excès de mortalité était surtout lié aux événements non cardiovasculaires, principalement cancers, infections pulmonaires et infectieuses en Afrique. Seule l'augmentation de la consommation de corps gras (35 % de l'AET) réduisait les accidents vasculaires cérébraux, mais à la limite de la significativité (réduction de 18 % du risque relatif et $p < 0,05$). Des résultats identiques étaient observés en analysant les consommations des différents acides gras, saturés, monoinsaturés ou polyinsaturés. Tous les ajustements qui ont été réalisés, notamment sur le niveau d'éducation ou l'activité physique, ne changent pas les résultats et les modèles de substitution lipides pour glucides confirment cet excès de mortalité. A noter cependant que dans un article parallèle, l'apport de glucides, mais sous la forme de fruits et légumes ou légumineuses, donne un résultat inverse à celui rapporté pour la consommation totale. Les variations des lipides plasmatiques ont été analysées et vont dans le sens attendu d'une augmentation du LDL-cholestérol avec la consommation d'acides gras saturés et également du HDL-cholestérol, alors que la consommation de glucides est responsable d'une augmentation des triglycérides et d'une réduction du HDL-cholestérol. Pour les auteurs, c'est le rapport apolipoprotéine B sur l'apolipoprotéine A1 qui est le meilleur prédicteur de risque.

Quelles conclusions doit-on tirer de cette étude ? Il y a probablement eu une surinterprétation des données qu'il faut analyser de manière plus critique. Il existe un certain nombre de biais méthodologiques parfaitement décrits dans la discussion de l'article. Surtout, le principal résultat est qu'il est probablement délétère, pour la mortalité non cardiovasculaire, d'avoir une consommation alimentaire essentiellement basée sur les glucides, dont la nature n'est d'ailleurs pas précisée, (l'excès de mortalité totale apparaissait au-delà de 60 % de consommation glucidique pour l'AET) avec un apport modéré, voire très faible, de protéines et de lipides. Il s'agit là d'un profil de population très particulier, très éloigné de notre modèle occidental, et qui relève manifestement de prises en charge spécifiques, correspondant à une correction de dénutrition relative et pour des pathologies dont il faut expliquer le lien, notamment vis-à-vis du cancer ou des affections respiratoires. Il est clair à travers cette étude que si cette population pouvait avoir accès au même profil d'alimentation en termes de nutriments que celle recommandée dans les populations européennes et d'Amérique du Nord, cet excès de mortalité serait probablement considérablement réduit. Une autre conclusion est que l'analyse des données alimentaires dans les pays occidentaux a nettement évolué par rapport à la situation que nous connaissons il y a une trentaine d'années, avec un gain sur la survenue d'événements cardiovasculaires quand on regarde l'incidence des événements qui est particulièrement faible (0,5 % par an). Il s'agit plutôt d'une bonne nouvelle qui aurait dû faire l'objet de beaucoup plus d'attention.

Mais cette étude ne doit pas nous faire oublier l'étude PREDIMED et la diète méditerranéenne qui, dans une population très représentative des pays occidentaux, a clairement démontré un gain de réduction des événements cardiovasculaires pour des sujets à risque intermédiaire ou élevé. Cette étude et les recommandations diététiques qu'elle nous propose doivent rester un guide fiable dans nos pratiques.

Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE) : a prospective cohort study. The Lancet August 29, 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32253-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32253-5).

Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE) : a prospective cohort study. The Lancet August 29, 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32252-53](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32252-53).

Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries : a cross-sectional analysis from the PURE study. The Lancet August 29, 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30283-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30283-8).

Le début de la vie : une opportunité pour la prévention des maladies chroniques.

Umberto Simeoni,

Service de pédiatrie et Laboratoire de recherche DOHaD,
CHUV & Université de Lausanne, Suisse

Les maladies chroniques non transmissibles (diabète obésité et maladies cardiovasculaires) constituent la première cause de mortalité à l'échelle de la planète. Leur prévalence ne cesse d'augmenter. Ces trente dernières années le taux de diabète a été multiplié par 10 aux états unis et le taux d'obésité à triplé. Le modèle pathogénique a longtemps reposé sur deux piliers : les facteurs comportementaux tels que le mode de vie à l'âge adulte, et un terrain prédisposant, compris comme génétique. Le séquençage complet du génome humain, au début des années 2000, contrairement aux attentes, n'a cependant pas contribué autant qu'espéré à la compréhension du mécanisme de ces maladies, en dehors d'une minorité de situations typiquement mendéliennes.

Deux découvertes ont en effet remis en cause ce modèle. En premier lieu, l'environnement dans lequel se déroulent la conception, le développement et la croissance précoce "programme" durablement les fonctions et régulations biologiques de tout individu et sa trajectoire de santé sa vie durant. En second lieu, l'épigénétique établit la mémoire biologique durable des effets de l'environnement précoce sur le génome, entre l'inné et l'acquis. L'épigénome constitue ainsi un troisième pilier, qui s'ajoute au génome et aux facteurs de risque liés au mode de vie à l'âge adulte. Il n'est pas possible d'agir sur les facteurs génétiques, et l'impact d'une action sur les facteurs comportementaux à l'âge adulte est limité. En revanche, une réorientation des programmes de prévention de santé publique sur le début de la vie, vers les jeunes parents ou futurs parents en période pré-conceptionnelle et les enfants en bas-âge est possible.

Le concept de "l'origine précoce de la santé et des maladies de l'adulte" ou "*Developmental Origins of Health and Disease*" (DOHaD) ^[1], ou encore de "*fetal programming*", "*developmental programming*", « empreinte nutritionnelle » est fréquemment repris sous le terme des « 1000 premiers jours ». Cette période qui s'étend de la conception au deuxième anniversaire de l'enfant, symbolise une fenêtre majeure de vulnérabilité. Elle est aussi la cible des organisations internationales* pour lutter contre la dénutrition et la précarité maternelle et infantile.

1. L'environnement est un acteur dans le développement de chaque individu

Le rôle de l'environnement précoce, nutritionnel, toxique ou lié au stress dans l'origine des maladies non transmissibles de l'adulte a été mis en évidence par l'épidémiologie. David Barker et al. ont observé, dans une cohorte anglaise, un taux de mortalité par insuffisance coronarienne à l'âge adulte inversement corrélé au poids de naissance ^[2]. Les sujets nés au décours de la famine qui a touché les Pays-Bas à la fin de la 2^e guerre mondiale sont plus fréquemment diabétiques à l'âge adulte ^[3]. L'expérimentation animale a reproduit ces observations et permis d'en décrire les mécanismes.

Des modifications épigénétiques participent à cette "programmation", en imprimant des marques durables sur des gènes dont elles modifient l'expression sans en altérer la séquence constitutive. Elles sont transmissibles à travers les divisions cellulaires durant la vie d'un individu, et d'une génération à une autre.

Au cours de la période de vulnérabilité, un stimulus transitoire aura un effet à court terme, et pourra laisser aussi une empreinte longtemps silencieuse, modulant la vie durant les fonctions et régulations physiologiques. En dehors de cette phase de vulnérabilité, le même stimulus transitoire, n'aura le plus souvent qu'un effet à court terme.

Les modifications épigénétiques permettent à l'individu d'adapter ses fonctions et régulations biologiques à cet environnement, contribuant à sa propre survie. Ces marques épigénétiques, peuvent être transmises à une, voire plusieurs générations, pouvant contribuer à un avantage sélectif, au sens de la théorie de l'évolution. Cette plasticité du développement, si elle est adaptée à un environnement stable, peut se révéler inadaptée à long terme, lorsque l'environnement, nutritionnel, toxique ou psycho-social change. Cette inadaptation place l'individu, voire sa descendance, dans une situation de risque accru de maladies chroniques non transmissibles.

* United Nations. Political declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases, 2011 : http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1. WHO. Global action plan for the prevention and control of NCDs, 2013-2020 : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1. <http://www.thousanddays.org>.

Ceci se produit notamment dans les pays à faible niveau de ressources qui subissent une transition rapide vers un environnement économique et social différent, comportant une exposition à des aliments plus denses en énergie, de moindre qualité nutritionnelle, ou susceptibles de contenir des contaminants chimiques [4].

Ces conséquences soulignent les limites d'un concept actuel de médecine personnalisée [5], qui s'appuierait sur les possibilités de séquençage à haut débit à un coût acceptable du seul génome, et tendrait à privilégier les facteurs polygéniques par rapport aux facteurs épigénétiques.

2. La nutrition, un facteur majeur de « programmation »

Une progression majeure de la mortalité liée aux maladies non transmissibles de l'adulte est attendue dans les prochaines décennies, y compris dans les pays à ressources faibles ou moyennes et en transition économique. Le groupe des maladies non transmissibles pourrait devenir la première cause de mortalité en Afrique en 2030*, devant les maladies infectieuses. L'état nutritionnel de la mère, qu'il s'agisse de dénutrition ou de surpoids durant la grossesse, et vraisemblablement du père, contribue à cette progression. Le risque d'une double-exposition, séquentielle, à une dénutrition précoce, suivie d'une malnutrition par excès secondaire est particulièrement significatif.

Des conséquences similaires à celles observées dans la population générale, mais amplifiées, ont été identifiées en cas de faible poids de naissance lié à une pathologie périnatale, comme la prématurité ou la restriction de croissance intra-utérine, situations qui comportent notamment un risque plus élevé d'HTA [6] et de diabète de type 2 à l'âge adulte [7]. Ce risque est accru dans le cas d'une croissance initiale ralentie suivie d'une croissance de rattrapage. Dans ces situations, une stratégie nutritionnelle intensive est susceptible de réduire la morbidité à court terme, et d'améliorer la croissance et le développement neurocognitif de l'enfant et de réduire la mortalité mais elle pourrait accroître le risque de pathologie chronique à l'âge adulte. Cependant une approche nutritionnelle précoce évitant un retard de croissance extra-utérin iatrogène pourrait permettre d'éviter une croissance de rattrapage excessive et ce retentissement défavorable.

Si les conditions pathologiques ont les effets les plus évidents, les variations de la nutrition et de la croissance de l'enfant dans les limites de la normale, ou les facteurs qui les sous-tendent, influencent significativement la programmation du développement. Elles restent vraisemblablement l'origine principale des évolutions pandémiques observées.

Le lait maternel, au contenu en protéines inférieur à celui des préparations pour nourrissons, permet d'éviter la stimulation excessive de la production d'insuline et d'IgF1. Le lait maternel crée une charge osmolaire rénale moindre, ce qui pourrait réduire le risque ultérieur d'insuffisance rénale chronique, ou d'HTA. Le rôle des apports protéiques élevés dans le risque vasculaire et métabolique, démontré dans les études animales, est suspecté chez l'homme [8]. Des apports sodés précoces élevés peuvent influencer durablement la régulation tubulaire de l'équilibre sodé et favoriser une HTA à l'âge adulte [9]. Les apports en acides gras polyinsaturés, en particulier le rapport entre les acides gras omega-3 et omega-6, sont susceptibles d'influencer le système immunitaire et en particulier le contrôle inflammatoire à long terme [10].

3. Quelle est l'ampleur de l'effet de l'environnement précoce par rapport aux facteurs plus tardifs de risque des maladies chroniques de l'adulte ?

Le terme "programming" qui a été proposé initialement pour ce concept a une connotation déterministe probablement excessive. Il s'agit d'un facteur statistique de risque, et non d'un déterminisme des maladies elles-mêmes intervenant à côté des deux grands facteurs prédisposants connus : les facteurs génétiques (de type multigénique) et les facteurs comportementaux propres à l'âge adulte (habitudes alimentaires, mode de vie et niveau d'activité physique, addictions, exposition aux toxiques environnementaux).

Il est possible que les facteurs génétiques ne soient que de faibles contributeurs aux maladies chroniques les plus fréquentes. Leur rôle dans la variance de l'indice de masse corporelle est généralement considéré comme limité, en dehors de syndromes de causes génétiques monogéniques. Différentes études suggèrent que le facteur de « programmation » a un effet équivalent à celui des principaux facteurs de risque déjà cités. Par exemple, un poids de naissance inférieur à 3 kg expose à un risque d'hypertension artérielle équivalent à celui induit par une obésité à l'âge adulte [11]. L'importance du facteur « programmation » est d'autant plus élevée qu'il intervient aussi dans la genèse de cette obésité à l'âge adulte.

* WHO. Global action plan for the prevention and control of NCDs, 2013-2020 : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1

DOSSIER PARTICIPANT

Si le concept "DOHaD" n'est qu'un facteur de risque parmi d'autres, l'ampleur de son effet est au moins égale à celle des autres facteurs de risque connus des maladies chroniques de l'âge adulte.

4. Impact en santé publique

Le niveau de preuve scientifique disponible, observationnel, est considéré par de nombreux auteurs comme suffisant pour agir, et adapter les stratégies de santé publique. Une stratégie influençant favorablement le style de vie d'une population jeune, susceptible d'avoir des d'enfants, les femmes enceintes, les mères et les enfants en bas âge, améliorerait significativement l'efficacité des programmes de prévention.

A l'heure actuelle, les mesures qui peuvent être adoptées ne sont pas nouvelles : promotion de l'allaitement maternel, éducation alimentaire et au mode de vie, réduction de l'exposition aux toxiques et contaminants de l'environnement. Elles doivent porter sur le début de la vie.

En conclusion, le concept "DOHaD", longtemps controversé, ou au contraire qualifié de véritable révolution biologique, amène à repenser les stratégies de prévention pour une bonne santé à l'âge adulte. Il conduit à orienter ces stratégies vers l'enfant, les femmes enceintes et les futurs parents autant que vers les sujets adultes, voire d'âge mur, dont les comportements s'avèrent plus difficiles à modifier. Il impacte également les sciences écologiques et humaines, en raison de la nature universelle des mécanismes de programmation épigénétique.

1. Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. *Journal of epidemiology and community health*. 2004;58(2):114-5.
2. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577-80.
3. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2001;4(5):293-8.
4. Thornburg KL. The programming of cardiovascular disease. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2015:1-11.
5. Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2015;313(21):2119-20.
6. Tauzin L, Rossi P, Grosse C, Boussuges A, Frances Y, Tsimaratos M, et al. Increased systemic blood pressure and arterial stiffness in young adults born prematurely. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2014;5(6):448-52.
7. Kajantie E, Hovi P. Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease? *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2014;19(2):112-7.
8. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;99(5):1041-51.
9. Alwasel SH, Ashton N. Segmental sodium reabsorption by the renal tubule in prenatally programmed hypertension in the rat. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(2):285-93.
10. Segovia SA, Vickers MH, Gray C, Reynolds CM. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. *BioMed research international*. 2014;2014:418975.
11. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *The New England journal of medicine*. 2005;353(17):1802-9.

Post-chirurgie bariatrique (la place de la diététique)

Dr Aron-Wisniewsky Judith,
MCU-PH Service de Nutrition Pitié-Salpêtrière

La chirurgie bariatrique s'est largement développée dans le traitement de l'obésité de grade III ou II associées à des complications spécifiques de l'obésité. La France se place à la troisième place mondiale en termes de nombres d'interventions annuelles ^[1], ce qui signifie une file active de patients opérés et donc à suivre à vie, très conséquente.

En février 2011, le CLAN central APHP avait émis des recommandations professionnelles pour la prise en charge diététique des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de l'obésité*. Le but était d'améliorer et d'harmoniser la prise en charge diététique de ces patients en leur fournissant une information de qualité et des pratiques fondées sur des preuves ou un consensus professionnel. Depuis cette époque, non seulement le nombre d'intervention a encore progressé (et en particulier la sleeve ^[1]) mais, la littérature médicale s'est largement enrichie sur le domaine de la prévention des carences nutritionnelles mais aussi sur certaines situations spécifiques post-chirurgie bariatrique. C'est la raison pour laquelle, le CLAN central de l'APHP a souhaité mettre à jour ces préconisations, en ajoutant des focus sur les situations particulières qui n'avaient pas été abordées dans la première version. Ainsi, le vice-président du CLAN central, Mr Agnetti a réuni et coordonné avec Mme Chenebault un groupe de diététiciennes de différents centres qui ont repris les éléments de la littérature parus depuis 2011 et ont proposé une version mise à jour de l'argumentaire que j'ai eu la charge de relire et corriger. Après cette relecture, le document a été amendé et envoyé à de nombreux experts français de différents CSO, aux sociétés savantes et à des associations d'usager pour relecture critique. A l'issue de cette deuxième relecture, le document** a été une nouvelle fois amendé et corrigé et sera bientôt disponible.

Ce document est destiné principalement aux diététiciens impliqués dans le parcours de soins du patient. Néanmoins il peut aussi être utile à l'ensemble des professionnels qui participent à la prise en charge des patients obèses demandeurs d'une chirurgie : chirurgiens, endocrinologues-diabétologues, nutritionnistes, psychologues et psychiatres, médecins généralistes, infirmières (dont les infirmières de délégations de compétences), aides-soignantes, afin qu'ils puissent connaître les éléments constitutifs du soin diététique et l'intégrer à leur propre démarche de soins.

Ces préconisations reviennent sur la place du diététicien

- dans la préparation du patient avant la chirurgie (avec des arbres décisionnels détaillés),
- dans la décision lors de la réunion de concertation multidisciplinaire,
- dans la stratégie de prise en charge diététique des patients dans le cadre du péri et postopératoire immédiat mais aussi à distance.

Ces nouvelles recommandations font une large place à l'éducation thérapeutique en diététique avec un accent fort sur les connaissances diététiques que le patient doit avoir acquises pour préparer son intervention mais aussi pour changer durablement son alimentation et ses comportements pour obtenir un succès long terme de l'intervention, avec des objectifs communs à toutes les chirurgies mais aussi des objectifs spécifiques selon la technique.

Par ailleurs, elles développent aussi les éléments diététiques majeurs à mettre en place lors de certaines situations particulières de complications, en développant pour chacune d'elles les signes cliniques et circonstances favorisant mais surtout les éléments de prises en charges diététiques spécifiques à mettre en place pour les complications chirurgicales mais aussi nutritionnelles. Par ailleurs, depuis les premières recommandations une littérature abondante a été publiée sur la gestion diététique des hypoglycémies réactionnelles pouvant survenir après le bypass gastrique mais aussi après sleeve. Ces nouvelles préconisations ont mis à jour les principes de traitements diététiques en insistant sur les compétences à acquérir par le patient pour les prévenir, les traiter et surtout pour éviter leur récurrence. Un autre axe fort de ces nouvelles préconisations est la description de la prise en charge diététique lors de la survenue de lithiase oxalo-calciques rénales. Elles ont également abordé certaines situations de vie particulières (la grossesse ainsi que le contexte des difficultés financières).

* Recommandations professionnelles pour la prise en charge diététique des patients ayant une chirurgie de l'obésité Argumentaire

** Prise en charge diététique réalisée par un diététicien pour les patients adultes ayant une chirurgie de l'obésité Préconisations de bonnes pratiques Réactualisation 2017

DOSSIER PARTICIPANT

Au total ces nouvelles préconisations s'intègrent dans l'amélioration globale de la préparation et le suivi des patients dans le parcours de soin du pré et post-chirurgie bariatrique, grâce à des pratiques harmonisées et documentées. Elles aideront à la formation des diététiciens, débutant dans cette thématique, mais aussi à l'autonomisation des patients grâce à la description détaillées des compétences à acquérir avant la chirurgie ainsi que tout au long de leur suivi en routine mais aussi en cas de complications particulières.

¹. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. *Bariatric Surgery Worldwide 2013*. *Obes Surg*. 2015 Oct;25(10):1822–32.

Alimentation du sportif

Dominique POULAIN

Diététicienne Nutritionniste du Sport – Paris

Conservatoire National de Musique et Danse de Paris

Attachée à la commission médicale de la Fédération française d’Aviron et de Motocyclisme

www.nutritionniste-dieteticien.fr

Aujourd’hui, il est bien établi que l’alimentation et la préparation diététique tiennent une place essentielle dans le sport, tant dans le maintien d’une bonne santé que dans l’amélioration de la performance. Bien appréhendée, la démarche alimentaire s’intègre à part entière dans la planification de l’entraînement du sportif chevronné ou novice.

Une alimentation non adaptée peut entraîner des états de méforme, des récupérations insuffisantes, voire des blessures bien loin des objectifs de bien-être et de réussites sportives.

On comprend, dès lors, l’accompagnement diététique personnalisé du pratiquant par un diététicien diplômé ou un médecin nutritionniste du sport.

Temps quotidiens

Dans le cadre de la préparation physique généralisée, une alimentation « équilibrée », diversifiée, s’adresse à toutes les disciplines. Puis, il faut dépasser la seule fonction biochimique de l’aliment pour répondre aux besoins multidimensionnels de l’acte alimentaire du sportif. L’adéquation « du boire et du manger » aux nécessités physiologiques, gourmandes et sociales du pratiquant repose sur :

- **L’évaluation des dépenses énergétiques** liées à l’individu et à l’intensité de sa pratique physique = Prérequis indispensable pour une bonne tolérance des entraînements. Le sportif amateur (< 3 entraînements/semaine) n’aura pas besoin de bouleverser sa routine alimentaire. L’athlète confirmé doit assurer quelques adaptations nutritionnelles
- **La connaissance des spécificités** et des croyances alimentaires liées à la discipline ou à la culture sportive (de la promenade du dimanche à l’ultra endurance, de la remise en forme à la recherche de prise de masse musculaire).
- **L’ajustement nutritionnel** face aux effets de l’effort (Déficience en Fer, Vitamine D, troubles digestifs, Positionnement des apports protéiques,...)
- **La conscience des fragilités du comportement** et des tolérances alimentaires (contrôle du poids corporel, produits ergogènes,...)
- **L’écoute des préoccupations** du sportif face à la nutrition. Le monde du sport, même amateur, offre un terrain propice à la souffrance des contrôles alimentaires vécus par les personnes fragilisées sur le mode de l’échec personnel. Le risque est de les voir s’éloigner de leurs tentatives de mieux-être via le sport. L’aide de médecins ou de diététiciens spécialistes de la nutrition du sport, lors de **consultations attentives**, est indispensable.

Temps de compétitions

Les choix alimentaires dans les jours et les heures qui précèdent une épreuve peuvent porter le sportif comme lui porter préjudice.

- Trois derniers jours

La seule vraie modification à envisager trois jours avant des efforts longs, supérieurs à 90 minutes, ou des exercices intermittents prolongés, consiste à majorer la ration de féculents et à diminuer, sans la supprimer, la part des matières grasses. L’objectif consiste à optimiser les réserves glycogéniques hépatiques et musculaires sans déséquilibrer la balance énergétique.

Boire tout au long de la journée favorisera ce stockage glucidique.

Le dernier repas précompétitif, consommé 2-3h avant le départ, se veut simple et digeste.

- Ravitaillements

Les ravitaillements doivent être adaptés aux situations sportives et aux préférences gustatives du sportif. Courir un 10 km ne constitue pas une menace pour les réserves glycogéniques, partir sur une épreuve longue distance nécessite des collations expérimentées et validées à l’entraînement. Il n’existe pas de protocole diététique standard.

Les choix des produits reposent sur la planification du temps de course, l'ambiance thermique, la sensibilité digestive, la palatabilité (caractéristiques organoleptiques) et les facteurs physicochimiques (concentration glucidique, osmolarité, teneur en électrolytes,...) des boissons pour sportifs.... La base nutritionnelle stratégique est multiple :

- Hydrique : de la constance et de la régularité (250-300ml/15-20 minutes)
- Glucidique : au prorata de la durée de l'effort (30-90g/h selon les conditions); liquide ou solide selon sapidité et confort digestif
- Sodique (1.2 g/l NaCl)
- Protéique au bon moment : longues épreuves ou temps de récupération
- Lipidique : Efforts de faible intensité au-delà de plusieurs heures d'exercice
- Tolérance digestive
- .../...

- Récupération

La récupération nutritionnelle est une base nécessaire à la progression du sportif. Et, c'est d'autant plus important après les entraînements intensifs avec fractionnés. Ces séances ont brisé de la fibre musculaire, épuisé les réserves de glycogène hépatique et musculaire, accumulé des ions H⁺, déséquilibré le niveau hydrominéral,...

La récupération **alimentaire est à moduler selon les conditions de pratique**. La base nutritionnelle stratégique est mixte :

- Hydrique : 150% du différentiel pondéral avant-après exercice physique
- Glucidique (IG élevé)
- Sodique (1.2 g/l NaCl)
- Protéique : Plateau de 20-25g de protéines d'absorption rapide (0.24 g de protéines/kg de poids corporel)
- Précoce : dans les 30-45 minutes qui suivent la fin de l'exercice.
- Tardive : Poursuite de la récupération nutritionnelle au repas suivant
- .../...

Compléments alimentaires

Une grande diversité de produits se retrouve dans la catégorie des compléments alimentaires, tels que les complexes de vitamines et de minéraux, les produits nutritionnels pour sportifs (boissons d'effort, compléments protéiques). Ils doivent être utilisés avec une grande vigilance. En cas de recours, le choix sélectif de compléments alimentaires normalisés AFNOR NF V94-001 est vivement recommandé. Cette norme est la seule référence qui atteste l'absence de substance interdite, mais ne garantit en aucune façon ni la qualité nutritionnelle, ni l'intérêt alimentaire, ni le bien-fondé des bénéfices avancés par les fabricants.

La diététique du sportif est un sujet complexe, certes, mais elle a trait à la nourriture, un des plaisirs de la vie du sportif. Les « bons » conseils alimentaires doivent parler d'aliments simples, de repas cuisinés et partagés.

INSEP, Dossier : nutrition et performance sportive [<http://www.insep.fr/fr/actualites/dossier-nutrition-et-performance-sportive>]

Société Française de Nutrition du Sport [<https://www.nutritiondusport.fr/presentation-de-la-sfns/>]

Apports nutritionnels Conseillés pour la population française. Editions Tec et Doc. Lavoisier, Paris, 2001

Tous à table, Du sédentaire au sportif accompli. D. POULAIN. Editions Chiron, Paris, 2010. 345 p

Saunders MJ. Coingestion of carbohydrate-protein during endurance exercise : influence on performance and recovery. Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2007 ; 17:S87-S103

ANSES. Rapport d'expertises collectives. Les compléments alimentaires destinés aux sportifs. Novembre 2016, 126 pages. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0008Ra.pdf>

Contact presse : ibd@institut-b-delessert.asso.fr



7, rue Copernic
75116 Paris

Tél : 01 45 53 41 69 - Fax : 01 47 27 66 74
<http://www.institut-benjamin-delessert.net>