

DOSSIER DU PARTICIPANT

JABD | Alimentation
Nutrition
Diététique

Journée Annuelle Benjamin Delessert

Mercredi 1^{er} février 2017
Maison de la Chimie





Comité scientifique : Pr Bruckert, Dr Cassuto, Pr Disse, Dr Dadoun, M. Fischler, Pr Poitou-Bernert, Mme Rigal

Troubles du comportement alimentaire : nouveaux concepts, nouvelles approches

Modérateurs : Ph. Gorwood, N. Riga

- | | |
|--|------------------------------|
| 9h00 : Introduction | Claude Fischler |
| 9h15 : Epidémiologie, diagnostics, nouvelles définitions | Corinne Blanchet |
| 9h45 : Implication des protéines bactériennes et du microbiote | Pierre Déchelotte |
| 10h15 : Pause | |
| 10h45 : Nouvelles prises en charge multidisciplinaires des TCA | Sylvain Iceta |
| 11h15 : L'anorexie mentale : peur de prendre ou plaisir de perdre ? | Philip Gorwood |
| 11h45 : Remise du Prix Benjamin Delessert par Claude Fischler | |
| Microbiote et enjeux dans les maladies métaboliques | Karine Clément |
| 12h30 : Déjeuner | |
| <i>après (</i> Evictions alimentaires : de l'allergie au mode de vie | |
| Modérateurs : C. Poitou-Bernert, E. Bruckert | |
| 14h15 : Introduction sur le niveau de preuves en nutrition | Eric Bruckert |
| 14h30 : Allergies, intolérances, malabsorption, sensibilités | Martine Morisset |
| 15h00 : Sans gluten, sans FODMAPS : pour qui ? Pourquoi ? | Corinne Bouteloup |
| 15h30 : Intolérance au lactose : mythe ou réalité ? | Marie-Christine Morin |
| 16h00 : Jeûne thérapeutique et cancer : fait médiatique ou fait scientifique ? | Christophe Moinard |
| 16h30 : 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 betterave ce qui lui vaut la légion d'honneur en 1812.

Depuis 2002, les **Prix de Projets de Recherche** récompensent 5 à 6 chercheurs. 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. 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 2016 - Dotation globale : 80 000€

- **Maud LE GALL**, INSERM Paris Diderot : Contributions des signalisations intestinales de la leptine et de l'insuline à l'homéostasie glucidique après remodelage du tractus gastro-intestinal par la chirurgie bariatrique
- **Sophie ROME**, Carmen, Lyon : Utilisation des nanovésicules extracellulaires de jus de fruits pour restaurer l'homéostasie glucidique - Preuves de concept chez la souris DIO
- **Bérénice SEGRESTIN**, CRNH Lyon : Impact d'une supplémentation en polyphénols sur le métabolisme postprandial des lipoprotéines suite à une surnutrition riche en lipides et en saccharose
- **Laurène HOUTIN** Université Nanterre : Impact des normes sociales et des stéréotypes liés au poids sur les comportements alimentaires des individus se pensant à tort en surpoids : se croire gros peut-il amener à devenir objectivement gros ?
- **Judith ARON-WISNEWSKY** Pitié-Salpêtrière - ICAN : Contribution du microbiote intestinal dans la rémission du diabète de type 2 chez des patients obèses et diabétiques suite à la chirurgie bariatrique

Rlié - Salpêtrière - 1 - ICAN

EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTICS, NOUVELLES DEFINITIONS

Dr Corinne BLANCHET

Praticien Hospitalier, Maison de Solenn-Maison des Adolescents, Hôpital Cochin-AP-HP,
Université Paris Descartes, CESP, Inserm 1178, Secrétaire Générale de l'AFDAS-TCA
Secrétaire adjointe du Réseau TCA-Francilien, Membre de la SFNEP

Introduction

Les Troubles du comportement Alimentaire (TCA) sont des pathologies chroniques complexes, multifactorielles et relevant de prises en charge pluridisciplinaires coordonnées. La connaissance et la compréhension de ces troubles ont évolué de façon majeure au cours des dernières décennies modifiant de façon radicale les approches thérapeutiques et les stratégies de soins pour ces patients et leur entourage.

1. Epidémiologie

Les données épidémiologiques disponibles concernent essentiellement l'Anorexie mentale et la Boulimie nerveuse et sur des populations occidentales. Les données concernant les autres types de TCA tels que les troubles alimentaires de l'enfant ou les autres troubles (non) spécifiés de l'adulte incluant les nouvelles catégories du DSM V¹ ou les formes non Occidentales sont partielles ou inexistantes.

Les données épidémiologiques questionnent les critères diagnostiques utilisés, les chiffres présentés ci-après utilisent les critères DSM IV, ces chiffres varient de façon significative si on utilise les nouveaux critères DSM V.

• La prévalence :

- L'anorexie mentale : 0.3-0.6% population générale chez la femme et 0-0.9% chez l'homme et 0,5 % vie entière chez la femme,
- La boulimie : 1-3% vie entière chez la femme et 0.1-0.5 % chez l'homme
- L'hyperphagie boulimique : 0.7% en population générale et 9-15% des femmes consultant en surpoids

• L'incidence

- Tous TCA confondus : 1‰-2‰,
- Anorexie mentale : 2‰-5‰ sur la tranche 15-19 ans
- La mortalité
- Anorexie : 5.1% à 10 ans
- Boulimie : risque suicidaire : de 7 à 31 fois plus fréquent qu'en pop générale (23 % par suicide)
- L'hyperphagie boulimique : rejoint les risques de l'obésité et troubles métaboliques associés plus les risques liés aux comorbidités psychiatriques

2. Diagnostics

Les TCA sont repérés et diagnostiqués tardivement, conséquence directe d'une méconnaissance et de fausses croyances émanant de représentations caricaturales et archaïques, d'une insuffisance de formation des professionnels d'une part et d'information du grand public d'autre part avec une surmédiation de tableaux d'anorexie mentale de la jeune fille de CSP élevée au dépens des autres formes de TCA dont la gravité à court terme et le pronostic global à plus long terme est tout aussi préoccupant. L'« anorexie vitrine » fait ainsi écran aux autres formes de TCA bien plus fréquentes et tout aussi sévères comme les troubles alimentaires de l'enfant (ARFID) que les autres troubles alimentaires spécifiés plus de 70 %.

Les classifications nosographiques (CIM 10 et DSM5) seront abordées ainsi que la question du phénotypage trans-catégoriel qui permet un diagnostic plus global permettant d'aborder les autres formes de TCA :

- TCA à début précoce : anorexie de moins bon pronostic, présentation atypique avec cognitions partielles ou absentes, symptomatologie digestive, éléments phobiques ou anxieux risque d'évolution vers une AN à l'adolescence; Critères diagnostiques de GOSC (Great Ormond Street Criteria) puis ARFID DSM5. Sex ratio différent : 35% garçons si < 13 ans et 3% garçons si > 13 ans
- TCA restrictif du garçon : formes plus sévères initialement et plus régressives, Classification de Beaumont (1972), taux de mortalité plus élevé chez les garçons que chez les filles, plus de décès par défaillance cardiaque, moins de décès par autolyse.

- TCA transculturel : Culture Change Syndrome ou Culture Clash Syndrome vs Culture Bound Syndrome, spécificités expression symptomatique et de la prise en charge.

3. Nouvelles définitions et approches

Les approches intégratives actuelles correspondent à une compréhension transdiagnostique, transculturelle et transdisciplinaire des TCA qui favorise l'approche dimensionnelle à l'approche catégorielle. Les tentatives de modélisation étiopathogéniques propose un modèle « intégratif » avec des facteurs prédisposants (de vulnérabilité), des facteurs précipitants (ou déclenchants), des facteurs d'entretien (ou de maintien) et des facteurs de protection aux TCA.

↪ Ainsi, l'expression symptomatique des TCA est soumise à une grande variabilité aussi bien intra-individuelle avec des formes de passages fréquentes, qu'interindividuelle dans un environnement donné, mais également au niveau inter-groupe tels que les catégories d'âge, le sexe, le contexte social et culturel.

Les TCA du XXI^e siècle s'intègrent ainsi dans un vaste continuum des TCA précoces en période néonatale aux TCA du sujet âgé en passant par les conduites alimentaires déviantes potentiellement pathogènes de l'enfance ou de l'adolescence pouvant conduire caractérisés aux TCA de l'adolescence à haut risque de chronicité à l'âge adulte.

[1] Smink, F., D. van Hoeken, and H. Hoek, *Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. Curr Psychiatry Rep.*, 2012. 14(4): p. 406-14.

[2] American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : Fifth Edition. New School Library*, 2013

[3] Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, Duclos J, Dechelotte P, Hanachi M, Fetissov S, Godart N, Melchior J-C, Ramoz N, Rovere-Jovene C, Tolle V, Viltart O and Epelbaum J on behalf of the GIR-AFDAS-TCA Group (2016) *New Insights in Anorexia Nervosa. Frontiers in Neurosciences*. 10 :256. Doi : 10.3389/fnins.2016.00256

IMPLICATION DES PROTEINES BACTERIENNES ET DU MICROBIOTE

Pr Pierre DECHELOTTE

Département de Nutrition - CHU de Rouen et UMR INSERM/Université de Rouen 1073

Les TCA de différentes formes (anorexie mentale, boulimie, hyperphagie, formes atypiques) concernent 15 à 20% de la population des adolescents et adultes jeunes. Le mécanisme moléculaire à leur origine reste débattu [1]. Selon les cas, la dérégulation de la prise alimentaire se fait sur le versant restrictif (anorexique), compulsif (boulimique) ou mixte. Depuis 10 ans, les études se sont accumulées pour montrer le lien entre microbiote intestinal et corpulence. L'UMR 1073 "Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau" a étudié particulièrement comment le microbiote pouvait être impliqué dans la physiopathologie des TCA.

ClpB : un protéine bactérienne « sosie » de l'hormone de la satiété

L'équipe animée par Sergueï Fetissov a identifié une protéine (ClpB) qui s'avère être le sosie de l'hormone de la satiété (mélanotropine). Fabriquée par certaines bactéries intestinales banales telles qu'*Escherichia coli* [2], ClpB induit la production d'anticorps qui vont aussi, en raison de leur similitude, se lier à la mélanotropine et modifier l'effet satiétogène de l'hormone de façon variable selon le taux et surtout l'affinité de ces anticorps : la sensation de satiété est ainsi renforcée (anorexie) ou réduite (boulimie – hyperphagie).

Des variations de la prise alimentaire en présence de la protéine bactérienne

L'impact de ClpB sur la prise alimentaire a été confirmé en modifiant la flore de souris : le taux d'anticorps et la prise alimentaire étaient modifiés chez les animaux ayant reçu des *E. coli* naturels produisant de la ClpB, alors qu'ils n'étaient pas influencés après administration de bactéries mutées sans ClpB. Dans une autre étude [3], l'équipe démontre pas-à-pas les mécanismes par lesquels ClpB et d'autres protéines bactériennes modulent la voie de la satiété, en agissant directement sur l'hypothalamus, et indirectement par la libération intestinale d'hormones satiétogènes (GLP-1, PYY). Ainsi, la réponse des bactéries intestinales à l'apport alimentaire pourrait contribuer à la cascade de régulation faim-satiété [4].

L'implication probable de ClpB dans les TCA chez l'Homme a été suggérée par l'analyse de premières séries de patients. Les taux plasmatiques d'anticorps dirigés contre ClpB et la mélanotropine était plus élevés chez ces patients, avec des profils différents selon les formes de TCA, en corrélation avec différents profils comportementaux étudiés à l'aide de l'EDI-2 [2, 5]. Ces données suggèrent fortement l'implication de cette protéine bactérienne dans la régulation de la satiété. Par ailleurs, d'autres études de l'Unité rouennaise montrent que la régulation de l'appétit est modulée par des anticorps dirigés contre la ghréline, qu'ils protègent de la dégradation en situation d'obésité, augmentant son pouvoir orexigène [6]. Les liens immunologiques entre ghréline et microbiote intestinal, de même que l'étude de l'impact de différents stress, sont en cours d'exploration.

Perspectives

Ces études plaident pour un rôle régulateur du microbiote intestinal sur le comportement alimentaire et ouvrent des perspectives multiples : tests sanguins ou fécaux permettant une thérapie ciblée sur certains biomarqueurs, correction du comportement alimentaire en apportant des bactéries ou produits bactériens capables, selon les cas, de renforcer la voie de la satiété, ou au contraire de renforcer la prise alimentaire. Des études expérimentales et cliniques sont toutefois encore nécessaires avant d'en faire un traitement validé.

[4] Gorwood et al. *New insights in anorexia nervosa. Frontiers Neurosc* 2016; 10: 256

[1] Tennoune et al. *Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders. Transl Psychiatry*. 2014, 4, e458.

[2] Breton et al. *Gut commensal E. Coli proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. Cell Metab* 2016; 23,1-11.

[3] Fetissov SO. *Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. Nat Rev Endoc* 2016 doi: 10.1038/nrendo.2016.150

[4] Breton et al. *Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. Int J Eat Disord*. 2016; 49:805-808.

[5] Takagi et al. *Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. Nat Comm* 2013, 4, 2685.

NOUVELLES PRISES EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRES DES TCA LA PSYCHIATRIE PEUT-ELLE TENIR COMPTE DES CORPS ?

Dr Sylvain ICETA

*Centre Référent pour l'Anorexie et les Troubles du Comportement Alimentaire (CREATYON),
Hospices Civils de Lyon*

*INSERM U1028, CNRS UMR5292, University Lyon 1, Lyon Neuroscience Research Center, Psychiatric
Disorders: from Resistance to Response Team, Centre Hospitalier Le Vinatier*

Les troubles du comportement alimentaires (TCA) sont encore trop souvent décomposés en deux axes : la dimension psychiatrique (addiction à la perte de poids, conduites compulsives...) et la dimension somatique (dénutrition sévère, obésité...). Force est de constater que les intervenants « de la tête » ne s'occupent que trop rarement du « corps », et réciproquement. Ces prises en charge mono-disciplinaires n'ont plus lieu d'être et chaque intervenant doit savoir prendre en compte l'ensemble des dimensions. Cette présentation n'a pas pour but de réaliser une longue liste des nouvelles approches multidisciplinaires dans les TCA. Nous essayerons, au travers de 4 exemples choisis, de montrer comment certaines techniques émergentes vont s'appuyer sur le corps pour assurer la prise en charge psychiatrique.

Les **neurostimulations** ou le **neuro feedback** tendent à considérer le cerveau (et donc les cognitions et comportements) comme un organe sur lequel on peut agir directement. Les « **NIBS** » (technique de stimulation cérébrale non invasive) sont actuellement en plein essor. Il s'agit de stimuler par onde magnétique ou courant électrique une zone localisée du cortex cérébral, zone supposée impliquée dans les processus pathologiques observés. Dans le cadre des TCA, les études réalisées sont encore peu nombreuses. C'est en général le cortex dorsolatéral préfrontal qui est ciblé. L'amélioration du fonctionnement de cette zone du cortex pourrait permettre la facilitation du contrôle cognitif et la diminution de la valeur de récompense attribuée à un produit ou comportement, notamment pour les accès hyperphagiques et l'obésité ^{1,2}. On observerait aussi une tendance à l'amélioration symptomatique dans l'anorexie mentale (AM), bien que ces résultats doivent encore être confirmés ³.

Le **neuro feedback** repose sur un enregistrement électroencéphalographie (EEG) qui est retransmis au patient en temps réel. La représentation de ces informations, associée à un processus d'apprentissage permet d'entraîner le cerveau à modifier et à réguler son activité cérébrale. Il est établi que dans le cadre de l'AM, les patients présentent une asymétrie dans l'activation corticale en EEG de repos, asymétrie qui ne disparaît que partiellement après reprise de poids. Les patients atteints d'AM auraient également une activité frontale réduite pour les ondes alpha et accrue pour les ondes bêta lorsqu'ils sont dénutris ⁴. Il s'agit donc de cible potentielle pour une prise en charge en neuro feedback. Par ailleurs une étude pilote récente montre que chez le sujet sain, en entraînement neuro feedback centré sur les ondes Alpha / Théta permettrait de réduire le craving alimentaire ⁵. Au-delà d'un ciblage spécifique des symptômes des TCA le neuro feedback pourrait aider à prendre en charge certaines comorbidités anxieuses, dépressives ou un trouble déficitaire de l'attention associé. Cependant, les études n'en sont encore qu'aux prémices et la réelle utilité de cette technique reste à démontrer.

Dans une perspective plus psychothérapeutique, certaines approches émergentes tentent de sortir du cliage corps/esprit, mais aussi d'inclure les émotions longtemps mises de côté. C'est le cas de thérapie tel que l'EMDR ou le Mindfulness.

L'**EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing)** est une technique développée par Francine Shapiro en 1987 et ayant pour indication principale le traitement de l'épisode de stress post-traumatique. Elle permet la désensibilisation du souvenir traumatique et son retraitement. L'EMDR repose sur des protocoles riches impliquant des composantes comportementales, cognitives, émotionnelles et physiques. L'EMDR présente un intérêt évident dans la prise en charge des traumatismes psychiques en lien avec les violences et/ou abus sexuels de l'enfance fréquemment présents chez les patients souffrant de TCA. Au-delà de cette indication, cette technique pourrait permettre de cibler des dimensions telles que la dysmorphobie ⁶ la compulsion ou le craving alimentaire ⁷.

Les thérapies basées sur la **pleine conscience ou Mindfulness** sont sûrement celles qui sur les 4 types d'approches évoquées bénéficient du plus de publications scientifiques. Ces approches reposent sur l'acceptation de ce qui est présent au niveau cognitif, émotionnel et corporel. Elles ont démontré leur efficacité dans la prévention des rechutes dépressives et la réduction du stress via l'amélioration des capacités de la flexibi-

lité et la gestion émotionnelle. Lors de ces programmes, les patients apprennent à être attentifs et présents aux signaux internes (sensations physiques et émotions) afin de choisir d'y répondre ou non, et de choisir comment y répondre. Dysrégulation émotionnelle et déficits intéroceptifs sont des facteurs de risque de développer un TCA ou d'une mauvaise réponse thérapeutique et pourraient donc bénéficier de tels programmes. Que ce soit l'utilisation des programmes classiques ou de programmes adaptés aux TCA, s'est principalement dans l'hyperphagie boulimique que la pleine présence semble déjà démontrer son utilité ? Ces 4 exemples nous montrent l'intérêt des approches intégratives dans la prise en charge des TCA. Ces techniques ne peuvent et ne doivent pas être considérées comme des traitements isolés des TCA ou bien de premier recours. Leur utilisation n'a de sens que si elle fait partie d'un plan de soin, adapté à l'état somatique et psychique du patient, le tout établi en multidisciplinaire.

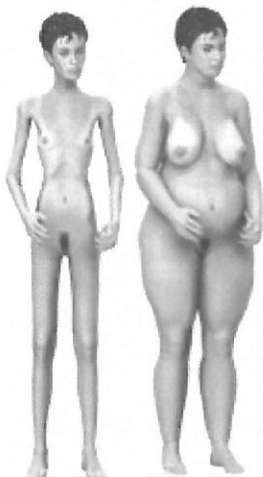
- [1] Burgess, E. E. et al. *Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on binge eating disorder. Int. J. Eat. Disord.* 49, 930–936 (2016).
- [2] Val-Laillet, D. et al. *Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. NeuroImage Clin.* 8, 1–31 (2015).
- [3] McClelland, J. et al. *A Randomised Controlled Trial of Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Anorexia Nervosa. PloS One* 11, e0148606 (2016).
- [4] Hatch, A. et al. *Eeg in adolescent anorexia nervosa: Impact of refeeding and weight gain. Int. J. Eat. Disord.* 44, 65–75 (2011).
- [5] Imperatori, C. et al. *Coping food craving with neurofeedback. Evaluation of the usefulness of alpha/theta training in a non-clinical sample. Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* (2016). doi:10.1016/j.ijpsycho.2016.11.010
- [6] Bloomgarden, A. & Calogero, R. M. *A randomized experimental test of the efficacy of EMDR treatment on negative body image in eating disorder inpatients. Eat. Disord.* 16, 418–427 (2008).
- [7] Littel, M., van den Hout, M. A. & Engelhard, I. M. *Desensitizing Addiction: Using Eye Movements to Reduce the Intensity of Substance-Related Mental Imagery and Craving. Front. Psychiatry* 7, 14 (2016).
- [8] Lattimore, P. et al. *'I can't accept that feeling': Relationships between interoceptive awareness, mindfulness and eating disorder symptoms in females with, and at-risk of an eating disorder. Psychiatry Res.* 247, 163–171 (2017).
- [9] Godfrey, K. M., Gallo, L. C. & Afari, N. *Mindfulness-based interventions for binge eating: a systematic review and meta-analysis. J. Behav. Med.* 38, 348–362 (2015).

UN CHANGEMENT DE PARADIGME DANS L'ANOREXIE MENTALE : L'ANOREXIE MENTALE NE SERAIT PAS EXPLIQUÉE PAR UNE PEUR DE PRENDRE DU POIDS, MAIS LE PLAISIR D'EN PERDRE... ET CELA SERAIT GÉNÉTIQUEMENT INFLUENCÉ

Pr Philipp GORWOOD

Psychiatre, chef de service CMME, Hôpital Sainte-Anne, Université Paris Descartes & INSERM UMR894

L'anorexie mentale touche 0,2% de la population française, et 1% de sujets les plus à risque, les jeunes filles. Cette pathologie psychiatrique a un taux de surmortalité parmi les plus élevés (10% de décès après 10 ans de pathologie), la moitié des décès étant due aux carences nutritionnelles, l'autre au suicide.



Les trois critères internationaux de cette pathologie sont essentiellement observationnels et requièrent la présence d'une (1) restriction énergétique menant à un poids inférieur à la normale, une (2) altération de la perception du poids et du corps et une (3) **peur intense de prendre du poids ou de devenir gros.**

Étant donné qu'il n'existe aucun traitement pharmacologique pour cette pathologie, des progrès de la recherche sont clairement attendus. Lorsque la recherche piétine, il est important de remettre en question les critères qui sont à la base même du trouble. Nous avons donc remis en question le dernier critère, pourtant bien présent dans le discours des patientes, faisant l'hypothèse qu'il s'agirait d'un reflet en miroir de ce qui est réellement impliqué, c'est-à-dire un effet récompense de la perte de poids (**un plaisir intense de perdre du poids ou de devenir maigre**).

Afin de ne pas être influencé par le discours et l'analyse qu'ont les patients de leurs difficultés alimentaires, nous avons utilisé un test de « conductance cutanée »

qui mesure le taux de sudation de la peau face à des images aux contenus variables. L'émotion provoque en effet une augmentation de la sudation, rapide et automatique. En testant plus de 70 patientes consultant à la CMME, à l'hôpital Sainte-Anne, de poids et de sévérité variés, nous avons ainsi pu vérifier que la vision de corps de poids normal ou en surpoids, provoquaient à peu près la même réaction que les sujets contrôles. Seuls les images corporelles de maigreur différenciaient patientes et contrôles, avec des émotions évaluées comme positives pour les patientes.



Notre équipe a participé à plusieurs études de génétique dans l'anorexie mentale, étant donné que ce trouble à une forte héritabilité (70%). Un des gènes les plus souvent associés à l'anorexie mentale est le BDNF, un facteur neurotrophique qui participe à la neuroplasticité. Nous avons donc testé la forme (l'allèle) impliqué dans notre population de 70 patientes et montré que la conductance cutanée face aux images corporelles de maigreur était significativement ($p=0.009$) expliquée par cet allèle (Met) du BDNF, même en contrôlant pour les variables potentiellement confondantes (poids, type d'anorexie, ancienneté du trouble...).

Ce changement de paradigme est essentiel, car

- renforçant l'approche génétique comme manière d'aborder différemment les symptômes clés de l'anorexie mentale,
- axant les travaux de recherche sur les circuits de récompense plutôt que d'évitement phobique, et
- suggérant que certaines approches thérapeutiques pourraient avoir un bénéfice net, telles remédiation cognitive et thérapie en pleine conscience.

[1] Article en cours de publication dans *Translational Psychiatry*, du groupe Nature®.

[2] Clarke J, Ramoz N, Fladung AK, Gorwood P (2016) Higher reward value of starvation imagery in Anorexia Nervosa and association with the Val66Met BDNF polymorphism. *Translational Psychiatry*.

REMISE DU PRIX BENJAMIN DELESSERT

Au Pr Karine CLEMENT

Ex Institut Cardio-métabolisme et Nutrition (ICAN)

Inserm/UPMC UMRS 1166 équipe « NutriOmique »

Service de Nutrition, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

L'OBESITE : UNE MALADIE D'UNE GRANDE COMPLEXITE

Si des déterminants génétiques peuvent favoriser le développement de l'obésité en réponse aux multiples changements des modes de vie (alimentation, sédentarité, aspects socio-économiques), des phénomènes d'adaptations moléculaires et structurales des tissus de l'organisme ainsi que des perturbations de la communication entre ces tissus contribuent à la chronicisation, au maintien et à la résistance au traitement de cette maladie hétérogène et très complexe. L'obésité d'une personne n'est certainement pas celle d'une autre et il devient urgent de comprendre cette maladie dans toutes ses dimensions culturelles, environnementales et biologiques afin de mieux prendre en charge les patients.

Mon équipe, appelée « NutriOmique » : « Nutrition et Obésité : approche systémique » travaille depuis plusieurs années à **comprendre les mécanismes d'induction rapide de la prise de poids, ainsi que les anomalies d'adaptation tissulaires aux variations du statut nutritionnel et les altérations des dialogues inter-organes. Un enjeu futur de ces approches est l'identification des marqueurs et les prédicteurs moléculaires des situations cliniques et biologiques associées à l'obésité** dans un esprit de mieux comprendre cette maladie complexe, mieux caractériser les patients pour les traiter de façon plus précise. Dans ce contexte, NutriOmique a plus récemment **analysé la contribution du microbiote intestinal aux phénotypes associés à l'obésité, et notamment dans la contribution au dialogue intestin-tissu adipeux.**

2 Nous résumons dans le cadre de ce **Prix de l'Institut Benjamin Delessert les faits les plus marquants (non exhaustifs) de cette activité de recherche fortement couplée aux problématiques observées chez les patients.**

1. Importance du génome : certainement dans l'obésité sévère et précoce, premières étapes vers la médecine de précision

Les progrès de la génétique dans le domaine de l'obésité ont permis de découvrir les gènes impliqués dans le développement de certaines formes d'obésités précoces et sévères associées à une impulsivité alimentaire sévère. C'est à la fin des années 90 (période de la découverte de la leptine !), que nous avons identifié les premières mutations du récepteur de la leptine (LEPR) et du récepteur MC4R (*Nature* 1998, *Nature Genetics* 1998, *JCI*, 2000), avec des collègues généticiens. Au cours des dernières années, nous avons poursuivi la recherche de nouvelles mutations dans les gènes de la voie leptine-mélanocortine et décrit de nouvelles mutations dans le gène POMC (*JCEM*, 2008) et dans MC3R (*Am J Hum Genet*, 2011). De nouvelles mutations du gène du récepteur de la leptine, LEPR, ont aussi été identifiées récemment avec une fréquence élevée sur l'île de la Réunion (*JCEM* 2015). Dans le cadre d'un partenariat, nous avons décrit le rôle d'agonistes de MC4R qui étaient capables d'activer hMC4R muté possédant des réponses fonctionnelles aux agonistes endogènes affaiblies (*Endocrinology*, 2010). Ces résultats ont stimulé l'intérêt pour le développement de médicaments agissant dans les déficits de la voie mélanocortine. Ainsi avec une équipe Allemande, nous avons montré récemment l'efficacité de nouveaux agonistes MC4R, dans la réduction pondérale et l'amélioration du contrôle de la prise alimentaire chez les patients avec un déficit de la POMC (Kuhnen et Clément, *NEJM*, 2016). Ces formes d'obésité sont rares mais ces molécules stimulant la voie mélanocortine vont être testées de façon plus étendue chez des patients ayant des altérations de cette voie. Ces travaux ont bénéficié à plusieurs reprises d'un soutien de l'Institut Benjamin Delessert.

2-Vers la pathologie d'organe : le tissu adipeux malade de l'obésité (fibrose et inflammation)

En début des années 2000, nous avons élargi notre approche vers une dimension plus physiopathologique afin de mieux comprendre les phénomènes de chronicisation de l'obésité et la résistance à la perte de poids chez les patients obèses.

Avec l'équipe NutriOmique », nous avons décrit pour la première fois chez l'homme l'importance de la fibrose du tissu adipeux des sujets obèses (*Genome Biology*, 2009). Cette observation a été faite grâce à l'analyse de l'expression des gènes du tissu adipeux couplée aux examens histologiques. La fibrose s'accumule dans le tissu adipeux des sujets obèses comme dans les organes touchés par l'inflammation de bas-grade dans d'autres maladies chroniques (maladies du foie, du poumon, des reins). Nous avons progressé dans la caractérisation des dépôts fibrotiques des tissus adipeux qui contiennent différents types de collagènes (I, III, IV, VI) et qui accumulent aussi différents types cellulaires, notamment des macro-

phages, des lymphocytes, des mastocytes et des progéniteurs du tissu adipeux. Ces cellules inflammatoires s'accumulent non seulement dans les zones de fibrose mais également dans le parenchyme du tissu adipeux dont elles perturbent profondément la biologie et les sécrétions hormonales.

Nous avons pu en décrypter certaines origines moléculaires et cellulaires. Dans une étude combinant approches chez l'homme et le rongeur nous avons montré les relations entre le facteur de transcription IRF5, les dépôts de collagène, le métabolisme et l'inflammation (*Nature Medicine*, 2015). Plus récemment, nous avons caractérisé plus précisément les cellules progénitrices à l'origine de l'installation de la fibrose, et leur relation avec les complications métaboliques de l'obésité (publication en cours). Nous avons exploré les conséquences de l'accumulation de collagène sur la biologie des adipocytes montrant l'importance de contraintes mécaniques (*J Pathol* 2014) sur les perturbations biologiques adipocytaires. Cette fibrose du tissu adipeux a, nous le pensons, un impact sur les organes adjacents. Dans un travail dans lequel des morceaux d'oreillette cardiaque ont été cultivés en présence de milieux obtenus à partir de sécrétion de tissus adipeux épicaudiques, nous avons observé que ce tissu adipeux ectopique produit de l'activine A (membre de la famille des TGF) participant à la génération d'un processus fibrotique dans ce tissu cardiaque. Or la fibrose est un facteur majeur impliqué dans la fibrillation auriculaire, une pathologie fréquente du cœur vieillissant (*Eur. Heart J.*, 2014). Plusieurs de ces anomalies (accumulation de fibrose, accumulation de cellules inflammatoires) sont associées à des complications fréquentes de l'obésité ; diabète de type 2, complications cardiovasculaires, maladies hépatiques.

Constamment préoccupés par le retour aux patients, nous avons montré que les changements fibrotiques du tissu adipeux étaient associés à des modifications de rigidité tissulaire (*JCEM* 2015), grâce au développement d'un outil permettant de quantifier la rigidité tissulaire, en cours de développement et dont il conviendra d'en démontrer l'utilité clinique.

3. Ne pas négliger l'intestin : un organe hébergeant notre « autre génome » : le microbiome

Curieusement durant des années dans l'obésité humaine, le rôle de l'intestin a été négligé. Pourtant, il a une position clé dans les dialogues permanents microbiote-biologie de l'hôte au travers d'interactions métaboliques, hormonales et immunitaires. Au sein de l'IHU ICAN, nous avons mené un travail multi-équipes (en lien avec les équipes d'Armelle Leturque et Edith Brot-Laroche) et montré pour la première fois que l'obésité humaine est associée à une augmentation de la surface d'absorption de l'intestin (dans la partie absorptive jéjunale), avec une accumulation de cellules inflammatoires dans la lamina propria et la colonisation de l'épithélium du jéjunum par des lymphocytes T (CD8 $\alpha\beta$) qui n'affectent pas l'intégrité tissulaire, mais dont les sécrétions sont capables d'inhiber la réponse à l'insuline des entérocytes (*Cell Metab*, 2015). Les anomalies inflammatoires observées dans le tissu adipeux et d'autres organes s'étendent donc à l'intestin !

Or l'intestin héberge ce monde d'une complexité insoupçonnée : le microbiote intestinal. Un autre génome en prise directe cette fois avec notre environnement. Chez les animaux et les humains, le microbiote intestinal pourrait être le lien entre les changements de l'environnement, le métabolisme et l'inflammation tissulaire. La chirurgie bariatrique est un modèle intéressant pour étudier ces aspects et les améliorations cliniques observées après cette chirurgie. Nous avons décrit un "switch" dans les composants du microbiote intestinal après chirurgie bariatrique associé à des changements dans l'inflammation de bas grade et les paramètres métaboliques (*Diabetes*, 2010) ; environ la moitié de ces associations dépendait de la quantité de calories consommées. Grâce à une collaboration, avec nos collègues de l'INRA, nous étudions la relation temporelle entre l'apport alimentaire, le microbiote intestinal (évalué par une approche de métagénomique quantitative) et les phénotypes métaboliques et inflammatoires chez des personnes moins obèses. Nous avons montré que les personnes avec une richesse microbienne réduite présentaient des altérations métaboliques et une inflammation de bas grade plus prononcées, et des risques de co-morbidités liés à l'obésité. Ces individus ont une composition d'espèces microbiennes du tube digestif modifiée et peuvent être identifiés avec précision grâce à une combinaison de quelques espèces bactériennes (*Nature*, 2013). Certaines bactéries spécifiques comme *A. muciniphila* pourraient être importantes. Les sujets ayant un plus fort taux d'*A. muciniphila* avaient un meilleur profil métabolique ; réduction de la glycémie, de l'insuline, d'index d'insulinorésistance et des adipocytes plus petits, et répondaient mieux à la perte de poids. Les adipocytes de petite taille sont en général moins pro-inflammatoires et ont un meilleur métabolisme (*GUT*, 2015).

4. Modéliser l'écosystème : une étape vers la nutrition réellement individualisée ?

Devant la complexité de l'écosystème bactérien intestinal caractérisé par des interactions microbe-microbe, microbes-environnement et microbes-biologie de l'hôte, plusieurs équipes de mathématiciens et de bioinformaticiens essaient de modéliser ces échanges bactériens et les interactions métaboliques chez l'homme. Ces approches paraissent prometteuses du moins sur le principe. En effet, le développement de tels modèles mathématiques permet de mieux comprendre chez une personne donnée, les interactions entre écosystème bactérien propre (son déséquilibre potentiel), l'alimentation habituelle (si difficile à

mesurer par les outils de recueil habituels), et d'en déduire l'impact potentiel sur la santé métabolique. Ainsi à partir de la connaissance de l'équipement individuel en bactéries (par le séquençage métagénomique), on peut déduire par ces modèles, quels sont les métabolites produits en excès ou au contraire déficients puis proposer des interventions diététiques adaptées permettant de corriger un déséquilibre potentiel.

Dans le cadre du projet Metacardis que je coordonne, nous avons travaillé sur un modèle appelé CASINO (« Community ans Systems-level Interactive Optimization ») qui a été appliqué pour analyser les échanges « en réel » chez des personnes à microbiote enrichi ou appauvri de l'étude MicroObese. Comme évoqué plus haut, les sujets à microbiote appauvri (« LGC ») ou enrichi (« HGC ») ont aussi des équipements différents en groupes bactériens. CASINO a ainsi pu prédire les différences de production entre AGCC et acides aminés (comme la phénylalanine et les acides aminés branchés) entre LGC et HGC avant et après l'intervention diététique ; ces différences étant également dépendantes des apports alimentaires. Chez ces patients, une approche métabolomique avec dosage des métabolites dans les selles et dans le sang comme les AGCC et 15 différents acides aminés ont permis de valider la pertinence du modèle théorique et les changements de flux entre les sujets HGC et LGC avant et après l'intervention diététique. Ainsi les sujets microbiote-déficient (« LGC ») avaient une élévation plus importante de certains acides aminés, comme la phénylalanine et de certains acides aminés branchés (valine, leucine, isoleucine). Or l'élévation sanguine de certains de ces acides aminés a été reliée à l'insulino-résistance (comme les acides aminés branchés) et également identifié pour un facteur risque de diabète de type 2 (la phénylalanine par exemple). Ces informations renforcent le travail précédent où nous avons montré que les sujets LGC avaient un profil métabolite défavorable. Surtout l'intervention diététique chez ces sujets « LGC », entraînant un enrichissement du microbiote, a permis d'observer une diminution significative de ces métabolites associés à l'insulino-résistance. Le modèle CASINO a permis de révéler quels groupes bactériens spécifiques contribuaient de manière significative à la production différente de ces métabolites entre les sujets HGC et LGC. Et surtout à partir des comparaisons entre sujets « LGC » et « HGC » au cours de la variation de poids, le modèle a proposé quels changements alimentaires sur différentes catégories d'aliments les sujets « LGC » devaient opérer pour améliorer leur métabolisme. Il a fait l'objet d'un article dans Cell metab en 2015.

Remerciements : Je remercie très sincèrement le jury de l'Institut Benjamin Delessert pour ce prix. Je remercie également les organismes financeurs des travaux décrits ci-dessus (l'Agence Nationale de la Recherche, le programme des investissements d'Avenir, les Programmes hospitaliers de recherche clinique, l'Union Européenne (en particulier le programme Metacardis) ainsi que plusieurs fondations comme la Fondation Pour la Recherche Médicale ou la Fondation de France, les sociétés savantes SFN et SFD).

Ce prix est un prix d'équipe que je dédie aux collaborateurs actuels et passés aux compétences multiples (cliniques médicales et chirurgicales, biologiques, experts en génétique, métabolisme, nutrition et immunologie, microbiologie ainsi qu'aux experts de l'analyse des données complexes) ; aux jeunes (étudiants, thésard, post-doctorant) et moins jeunes. Sans ce travail permanent et toujours délicat de décloisonnement à l'interface entre plusieurs disciplines que nous menons depuis de nombreuses années, nous n'aurions pas pu progresser autant, apprendre autant... Les collaborateurs de plusieurs régions de France et internationaux ont également apporté leur contribution et leur vision. Ces collègues se reconnaîtront !

Je remercie les patients et les associations de patients qui ont contribué à ces études et répondu présent. Enfin j'ai découvert la médecine de l'obésité qui était une discipline encore jeune au début des années 90. Le premier contact et surtout premier « choc » avec cette maladie complexe a été la rencontre avec deux grands médecins de la médecine de l'obésité les Pr Bernard Guy-Grand et Arnaud Basdevant et de leurs patients au cours d'un stage d'interne à l'Hôtel-Dieu, où j'ai pu apprécier la dimension humaine et la complexité de cette maladie qui ne se résume pas à une vision simpliste d'un problème esthétique ou du « trop manger ». Je leur dois beaucoup.

[1] Clément K, Vaisse C, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998 Mar 26;392(6674):398-401.

[2] Vaisse C, Clement K, et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet*. 1998 Oct;20(2):113-4

[3] Eleftheriou F, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*. 2005 24;434(7032):514-20.

[4] Nizard J, Dommergues M, Clément K. Pregnancy in a woman with a leptin-receptor mutation. *N Engl J Med*. 2012 15;366(11):1064-5.

[5] Kühnen P, Clément K, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med*. 2016 Jul 21;375(3):240-6.

- [6] Pellegrinelli V, et al. *Human adipocyte function is impacted by mechanical cues*. *J Pathol*. 2014 Jun;233(2):183-95. doi: 10.1002/path.4347.
- [7] Divoux A, et al. *Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss*. *Diabetes*. 2010 Nov;59(11):2817-25. doi: 10.2337/db10-0585. Epub 2010
- [8] Henegar C et al. *Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity*. *Genome Biol*. 2008 Jan 21;9(1):R14. doi:
- [9] Venticlef N, Guglielmi V, et al. *Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases*. *Eur Heart J*. 2015 Apr 1;36(13):795-805a. IF citation
- [10] Dalmas E et al. *Irf5 deficiency in macrophages promotes beneficial adipose tissue expansion and insulin sensitivity during obesity*. *Nat Med*. 2015 Jun;21(6):610-8.
- [11] Dao MC, et al. *Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology*. *Gut*. 2015 Jun 22. pii: gutjnl-2014-308778.
- [12] Shoaie S, et al. *Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome*. *Cell Metab*. 2015 Aug 4;22(2):320-31.
- [13] Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P; ANR MicroObes consortium, Doré J, Zucker JD, Clément K, Ehrlich SD. *Dietary intervention impact on gut microbial gene richness*. *Nature*. 2013 Aug 29;500(7464):585-8. doi: 10.1038/nature12480.
- [14] Monteiro-Sepulveda M, Touch S, et al. *Jejunal T Cell Inflammation in Human Obesity Correlates with Decreased Enterocyte Insulin Signaling*. *Cell Metab*. 2015 Jul 7;22(1):113-24.

LE NIVEAU DE PREUVE EN NUTRITION

Pr Eric BRUCKERT

Chef de service Endocrinologie métabolisme et prévention cardiovasculaire, Institut E3M et IHU cardiométabolique, Hôpital Pitié Salpêtrière (Paris).

Les recommandations nutritionnelles sont complexes, varient avec le temps et parfois selon les pays participant à ce que Claude Fischler a appelé la **cacophonie nutritionnelle**. Celle-ci est amplifiée par le prisme médiatique qui met en exergue les positions extrêmes et les disensus aux dépens du bon sens, et du consensus. Cette cacophonie n'est toutefois pas que l'apanage de nutritionnistes en mal de notoriété et de journalistes en mal d'audimat. Elle existe aussi au sein même des recommandations qui portent en elles des contradictions. Une partie de cette difficulté à trouver le consensus vient du faible niveau de preuve de nombreuses recommandations mais aussi du fait que certaines mettent en avant les seuls aspects sanitaires aux dépens d'autres dimensions et fonctions de l'alimentation (le plaisir, la commensalité, la convivialité, l'appartenance culturelle...) mais aussi au dépens d'autres aspects comme l'écologie et les impératifs économiques. Il existe aussi une confusion possible dans les objectifs des recommandations qui peuvent être parfois axées sur un objectif de non toxicité (ne pas dépasser telle dose..) et recommandations dites de Santé Publique (il faut consommer telle quantité pour être en meilleure santé).

Les recommandations de prise en charge encore appelées "guidelines" ont depuis longtemps classé le niveau de preuve en plusieurs catégories. Le niveau de preuve le plus élevé est l'**étude randomisée** de bonne qualité c'est-à-dire portant sur des effectifs de grande taille, si possible en double aveugle. Ces études randomisées doivent toutefois avoir une validité externe c'est-à-dire qu'elles doivent pouvoir être extrapolées. Par exemple une étude menée dans une population à très haut risque n'est pas obligatoirement valide dans une population à faible risque.

Les **études d'observation** ont en général un niveau de preuve faible même quand elles sont regroupées en **méta analyse** de bonne qualité. Les exemples dans le domaine de l'alimentation où il y a discordance entre ces études d'observation et les études d'intervention de bonne qualité sont nombreux. Ainsi il est démontré qu'un supplément en vitamine du groupe B abaissant l'homocystéine n'a aucun impact sur le risque cardiovasculaire. De façon similaire l'apport de fortes doses de vitamine E n'a pas d'effet protecteur et est même associé à une petite augmentation de la mortalité dans certaines méta analyses [1,2,3]. Ceci n'exclut pas que certaines populations larges puissent en bénéficier (par exemple une population qui serait à très haut risque cardiovasculaire ou avec une stéatohépatite pour ne citer que quelques exemples) [4]. Les études d'observation sont souvent gravement biaisées tout simplement parce qu'il est difficile d'ajuster sur des facteurs complexes qui modifient les comportements. Un végétarien soucieux de sa santé peut aller plus vite voir le médecin en cas de douleur thoracique et donc augmenter ses chances de survie. Ajuster sur ce type de comportement qui va au-delà de la catégorie socioprofessionnelle ou des caractéristiques démographiques classiques est impossible. Un exemple est le lien très fort entre mortalité et nombre d'heures passées à regarder la télévision. Ce lien persiste même quand on ajuste sur les facteurs alimentaires et sur le niveau de sédentarité.

D'une façon générale, le niveau de preuve en nutrition est faible par rapport à celui des médicaments. Cela vient du faible niveau de financement des études, de l'impact de la nutrition globalement faible quand on individualise un aliment ou un nutriment, et de l'impossibilité du double aveugle quand on étudie un changement d'alimentation. Aucune étude d'intervention ne peut durer plus que 5 ans en raison du risque de "perdus de vue" qui augmente avec le temps rendant in fine les conclusions discutables. Ainsi les études avec les oméga 3, malgré les effectifs et la randomisation, sont négatives quand elles ont été faites en double aveugle. L'interprétation de cette discordance est complexe.

L'exemple de la consommation d'alcool est intéressant à discuter dans ce contexte car il montre bien les limites de recommandations qui seraient sanitaires (interdiction pure et simple de toutes consommations) sans prendre en compte les aspects économiques, culturels mais aussi de comportement plus complexes qui pourraient être le remplacement de cette boisson par des excès de boissons sucrées sans que l'on sache précisément si un tel remplacement serait bénéfique pour la santé. Par ailleurs l'alcool est globalisé alors qu'il existe des différences majeures selon le type d'alcool consommé [5, 6]. Peut-on exclure que de se rendre la vie un peu plus gaie avec un petit verre n'ait pas d'autres effets bénéfiques et au fond puisse compenser un minime sur-risque de cancer ?

Comment avancer pour restaurer un peu de confiance ou de sérénité?

1) Les recommandations doivent reposer sur des **consensus d'experts** si possible assez large (plutôt Européen que trop local).

- 2) Elles doivent exprimer un **degré d'incertitude**. Donner une recommandation trop précise sans niveau de preuve favorise la montée des « anti ». Donner de l'incertitude est aussi une preuve de modestie !
- 3) Les recommandations doivent s'appuyer sur un **niveau de preuve raisonnable** et apporter une vision critique aux études d'observation.
- 4) Les recommandations doivent **expliquer clairement leur objectif** (protection d'un risque (de carence par exemple) assurance d'une meilleure Santé ou plus général. Si elles sont plus générales elles ne doivent pas être mises uniquement dans les mains de spécialistes de la Santé Publique mais doivent aussi s'entourer d'expertise large impliquant les sciences humaines.

Le niveau de preuve ne doit enfin pas être l'apanage des recommandations. Il doit aussi être un niveau de preuve d'efficacité et s'appliquer aux grands et coûteux programmes de Santé Publique. Ainsi le plan national nutrition santé (PNNS) aurait dû être évalué indépendamment et objectivement en particulier sur son impact sur les populations défavorisées.

- [1] Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, Park BJ; Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2013 Jan 18;346:f10.
- [2] Curtis AJ, Bullen M, Piccenna L, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014 Dec;28(6):563-73.
- [3] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007 Feb 28;297(8):842-57.
- [4] Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, De Gaetano G, Violi F. Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Apr;25(4):354-63.
- [5] Hansel B, Roussel R, Diguët V, Deplaude A, Chapman MJ, Bruckert E. Relationships between consumption of alcoholic beverages and healthy foods: the French supermarket cohort of 196,000 subjects. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Feb;22(2):215-22.
- [6] Hansel B, Thomas F, Pannier B, Bean K, Kontush A, Chapman MJ, Guize L, Bruckert E. Relationship between alcohol intake, health and social status and cardiovascular risk factors in the Urban Paris-Ile-de-France Cohort: is the cardioprotective action of alcohol a myth? *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jun;64(6):561-8.

ALLERGIE, INTOLERANCE, MALABSORPTION ET SENSIBILITE ALIMENTAIRE

Dr Martine MORISSET

Immunologie- Allergologie, Centre hospitalier de Luxembourg, GDL

L'allergie alimentaire est une affection du système immunitaire s'exprimant souvent dans un contexte d'atopie familiale. **L'atopie** est caractérisée par une tendance anormale à fabriquer des anticorps dits allergiques ou immunoglobulines de type E (IgE) dirigées contre des substances naturelles de l'environnement comme les pollens, les acariens, les moisissures, les animaux ou les aliments et qui se traduisent par la survenue d'une dermatite atopique, une rhino-conjonctivite et/ou un asthme allergiques. Les allergies alimentaires les plus connues sont des allergies mettant en jeu la production d'IgE dirigées contre des protéines alimentaires appelés trophallergènes. Des mécanismes non-IgE médiés ou mixtes sont en jeu dans d'autres allergies alimentaires d'expression digestive comme l'œsophagite à éosinophiles ou l'entérococolite aux protéines alimentaires [1].

La prévalence de l'allergie alimentaire ne cesse de croître dans le monde entier, en particulier depuis ces 30 dernières années. Elle concerne de nos jours 6-8% des enfants et environ 3% des adultes. Les modifications de notre mode de vie sont probablement en cause dans l'accroissement du phénomène. Les admissions à l'hôpital pour anaphylaxie alimentaire avec risque de choc anaphylactique, ne cessent de croître également.

Le terme « hypersensibilité » traduit une réaction anormale de l'organisme vis-à-vis d'un aliment. Le mécanisme sous-jacent peut correspondre soit à une réaction mettant en jeu des anticorps ou des cellules du système immunitaire dirigés contre un antigène alimentaire particulier et il s'agit alors d'une allergie alimentaire ; soit il s'agit d'une réaction n'impliquant pas de réponse immunitaire spécifique et on parle alors d'intolérance.

L'intolérance alimentaire peut correspondre à des déficits enzymatiques pouvant entraîner des troubles digestifs comme dans l'intolérance au lactose liée à un déficit en lactase et qui est souvent confondue avec l'allergie aux protéines du lait de vache. L'intolérance alimentaire comporte parfois des manifestations pseudo-allergiques avec rougeurs et démangeaisons. On parle alors de fausses allergies alimentaires. Ceci s'observe notamment dans les intolérances aux amines biogènes dont la plus connue est l'histamine. Des tableaux d'intoxication aigüe à l'histamine sont rapportés après consommation de certains poissons avariés (du thon le plus souvent). Il faut savoir les distinguer d'une réaction à Aniskis simplex (parasite du poisson) ou d'une allergie au poisson. Des intolérances à l'histamine peuvent être également liées à un déficit en diamine oxydase (DAO), notamment lors de la prise de certains médicaments ou d'une altération de la barrière intestinale, les entérocytes représentant un site important de synthèse de la DAO [2].

La malabsorption est un tableau se traduisant le plus souvent par une diarrhée chronique, un amaigrissement ou des troubles de croissance chez l'enfant. Elle peut engendrer diverses carences qui vont se traduire par des signes cutanés, une perte de cheveux, des œdèmes, une anémie, une fragilité osseuse... Cette malabsorption peut être liée à une digestion insuffisante des graisses au niveau de l'intestin, du fait d'une insuffisance ou inactivation des enzymes pancréatiques ou d'une insuffisance de sels biliaires liée à une atteinte hépatique (cholestase). La malabsorption est parfois la conséquence d'une pullulation bactérienne dans la lumière intestinale (sprue). Elle peut être également liée à une anomalie de la muqueuse intestinale perturbant l'absorption des produits de la digestion [3]. La maladie cœliaque est une affection auto-immune s'exprimant sur un terrain génétiquement prédisposé, mettant en jeu la production d'anticorps reconnaissant des protéines de céréales riches en gluten modifiées par l'action d'enzymes intestinales (transglutaminase). Elle génère aussi une réaction lymphocytaire au sein de la muqueuse intestinale pouvant évoluer vers une atrophie villositaire, à l'origine de malabsorption [4].

La découverte d'une malabsorption nécessite en priorité une prise en charge gastroentérologique [3]. L'allergie alimentaire, chez l'adulte, est une cause exceptionnelle de malabsorption.

La sensibilité alimentaire est un terme qui ne correspond à aucune entité nosologique précise. Il est parfois utilisé lors de la mise en évidence d'IgG réagissant avec des aliments. Le dosage des IgG anti-aliments dans le serum est souvent demandé pour des patients souffrant d'asthénie, de troubles digestifs,

céphalées, douleurs articulaires... Ces anticorps sont détectés également chez des sujets sains. A ce jour aucune publication scientifique indépendante, n'a pu démontrer avec une méthode rigoureuse incluant un groupe contrôle de sujets sains, la valeur diagnostique du dosage des IgG pour ces diverses affections. De nombreuses sociétés savantes dont la société française d'allergologie, l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI), l'Académie Américaine de l'Asthme, d'Allergie et d'Immunologie (AAAAI), la Société Sud-Africaine d'Allergologie et la Société Australienne d'Immunologie et d'Allergologie ont déclaré que les dosages d'IgG anti-aliments sont des tests inutiles pour le diagnostic d'allergie ou d'intolérance, en l'absence de validation scientifique [5].

Le terme **sensibilisation** traduit quant à lui, une réactivité du système immunitaire détectée lors de tests diagnostiques in vitro ou de tests cutanés avec des aliments. Ceci est le préambule à l'installation d'une allergie. Toutefois, cette sensibilisation ne se traduit pas obligatoirement par une réaction clinique lors de l'ingestion de l'aliment. Il peut s'agir par exemple, d'une sensibilisation latente qui correspond à une allergie ancienne actuellement guérie ou d'une simple réactivité croisée avec un autre allergène alimentaire ou respiratoire. C'est la raison pour laquelle, les allergologues sont amenés à proposer des tests de réintroduction alimentaire, parfois en double aveugle avec un placebo, afin d'objectiver une réaction à l'ingestion de l'aliment. Lorsqu'il existe un risque anaphylactique, ces tests sont réalisés en milieu hospitalier [1, 6].

- [1] Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
- [2] Beaudouin B, Renaudin JM, Sergeant P, Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Les principaux diagnostics différentiels en allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie* 2009 ; 49(3): 291-5
- [3] Grillot J, Galmiche M, Antunès O, Hébuterne X, Schneider SM. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2016; 30(2) : 98-104
- [4] <http://www.afdiag.fr/intolerance-au-gluten/la-maladie-coeliaque>
- [5] Chabane H. Un test inutile : le dosage des IgG spécifiques anti-aliments. *Revue Française d'Allergologie* 2015 ; 55(3) : 134-6
- [6] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M. *Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte*. Ed. Elsevier Masson 2006.

SANS GLUTEN, SANS FODMAPS : POUR QUI? POURQUOI ?

Dr Corinne BOUTELOUP

Gastro-entérologue et nutritionniste, Service d'hépatogastro-entérologie. CHU de Clermont-Ferrand

De plus en plus d'individus adoptent des régimes restrictifs soit d'eux-mêmes soit sur recommandation pour des raisons variées sans toujours d'évaluation clinique et de justification médicale. Parmi ces régimes, le régime sans gluten est actuellement au premier plan. Le régime sans FODMAPS reste encore plus confidentiel.

Deux pathologies sont bien reconnues comme étant liées au gluten : **l'allergie au blé** et la **maladie cœliaque**. La première est une réaction immunologique liée aux immunoglobulines E ou non, qui touche 0,3 à 0,4% des européens tout âge confondu. Le gluten n'est pas seul en cause et diverses protéines du blé sont impliquées. L'allergie au blé peut prendre différentes formes cliniques. Le diagnostic repose la détection in vitro d'IgE spécifiques, les tests cutanés et éventuellement les tests de provocation. Chez l'enfant, elle disparaît généralement avec l'âge. La maladie cœliaque (MC) ou intolérance au gluten est une entéropathie d'origine auto-immune survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. La prévalence (Europe, Etats-Unis) est de 0,56% à 1,26 %. Elle peut débuter à tout âge. Le diagnostic repose sur les sérologies (anticorps anti-transglutaminase) et la fibroscopie oesogastroduodénale avec biopsies duodénales montrant une atrophie villositaire. Les signes cliniques sont très variables, généraux (perte de poids, retard de croissance...), digestifs (souvent non spécifiques) et/ou extradiigestifs (ostéoporose, arthralgies, ...). Le seul traitement est le régime sans gluten strict à vie pour diminuer le risque de complications. Une troisième entité clinique est décrite comme pouvant être liée au gluten, bien qu'encore non acceptée par l'ensemble de la communauté médicale : **l'hypersensibilité au gluten** (HSG) ou sensibilité au gluten non cœliaque (non celiac gluten sensitivity - NCGS). La définition de l'HSG a fait l'objet de plusieurs conférences de consensus depuis 2010 : « Entité clinique au cours de laquelle l'ingestion de gluten entraîne des symptômes digestifs et/ou extradiigestifs et qui régressent sous régime sans gluten, après élimination d'une allergie au blé et d'une maladie cœliaque ». Les symptômes de l'HSG se produisent habituellement dans les heures ou jours qui suivent l'ingestion de gluten et disparaissent rapidement lorsqu'il est éliminé de l'alimentation. L'HSG induit le plus souvent une association de symptômes digestifs, identiques à ceux du syndrome de l'intestin irritable (SII) ou de la MC, et extra-digestifs (musculo-squelettiques, neuropsychiatriques, cutanés). Sa prévalence est inconnue et varie selon les études de 0,5% à 13%. La pathogénie, différente de celle de la MC et de l'allergie n'est pas encore bien connue. En l'absence de biomarqueur diagnostique fiable, le diagnostic reste un diagnostic d'exclusion. Lors de la conférence de consensus de 2014, les experts ont défini la meilleure démarche diagnostique avec, en premier lieu, l'exclusion d'une allergie au blé et d'une MC puis une évaluation de l'effet de la réintroduction du gluten en double aveugle contre placebo. Le régime sans gluten est proposé en traitement mais le niveau d'exclusion du gluten, la durée, la possibilité de réintroduction sont inconnus.

Les **FODMAPs** ou *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols* sont des glucides à chaînes courtes, peu absorbés, fermentescibles, présents dans différentes catégories d'aliments : les polymères de fructose, fructanes tels que FOS et inulines dans les céréales contenant du gluten, oignon, échalote, artichaut, choux, topinambour,... et les galacto-oligosaccharides (GOS) dans les légumineuses et oléagineux ; le lactose dans le lait et produits laitiers ; le fructose (en excès par rapport au glucose) dans le miel, pommes, sirop de maïs riche en fructose, fruits secs... ; les polyols (sorbitol, mannitol, maltitol, ...) dans les édulcorants, fruits à noyau, pommes, champignons... Les FODMAPs ont de nombreux effets bénéfiques reconnus mais ils peuvent aussi être responsables d'une symptomatologie digestive notamment chez les individus atteints de syndrome de l'intestin irritable (SII). Le SII est le trouble fonctionnel intestinal le plus fréquent touchant entre 7 et 15% de la population générale. Plusieurs essais cliniques, en cross-over, randomisés ou non, en simple ou double aveugle, versus placebo (glucose) ou comparant un niveau faible et un niveau normal ou haut de FODMAPs, ont montré le rôle des FODMAPs dans l'induction des symptômes, notamment l'inconfort abdominal et le ballonnement, avec un effet négatif beaucoup plus marqué en cas d'association de différents FODMAPs. L'effet symptomatique des FODMAPs peut s'expliquer par leur malabsorption et leur devenir dans le tube digestif. La malabsorption des FODMAPs peut être due à une absence ou faible activité enzymatique ou une faible capacité des transporteurs. Les FODMAPs malabsorbés provoquent par effet osmotique un afflux d'eau dans la lumière intestinale alors que leur fermentation rapide est à l'origine de la production de gaz, plus nette en cas de dysbiose intestinale comme c'est le cas dans le SII. Ces 2 phénomènes concourent à provoquer une distension intestinale responsable d'une sensation de ballonnement, de flatulences, de troubles douloureux de la motricité, surtout lorsqu'il existe une hypersensibilité viscérale caractéristique du SII. Outre l'interrogatoire alimentaire, le diagnostic peut être aidé par la réalisation de tests respiratoires qui permettent de mesurer les taux d'hydrogène et/ou de méthane dans l'air expiré lors d'une épreuve de charge à certains sucres (lactose, fructose, sorbitol). Le

régime pauvre en FODMAPs s'avère efficace chez 68 à 76% des patients avec SII mais il s'agit d'un régime difficile à respecter car excluant de nombreux aliments. Aussi, plutôt que de proposer un régime strict excluant tous les FODMAPs, certains proposent de cibler les FODMAPs en fonction de l'interrogatoire alimentaire et/ou du résultats des tests respiratoires, en faisant supprimer ou diminuer les FODMAPs consommés en grande quantité ou donnant un test respiratoire positif. Le recours à un(e) diététicien(ne) connaissant le SII et les FODMAPs est particulièrement important. Le régime pauvre en FODMAPs n'est pas sans inconvénient : outre le retentissement sur la vie sociale inhérent à tout régime restrictif, il est fréquemment noté chez les patients un ralentissement du transit par manque de fibres ; il peut provoquer des carences et des déséquilibres alimentaires et il entraîne des modifications du microbiote. Les effets à long terme de ce régime ne sont pas connus.

- [1] Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al., 2011a. *Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial.* *Am J Gastroenterol* 106(3), 508-514.
- [2] Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al., 2015. *Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria.* *Nutrients* 7(6), 4966-4977.
- [3] Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, Roncoroni L, Bardella MT. *Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity.* *World J Gastroenterol* 2015 June 21; 21(23): 7110-7119
- [4] Fasano A, Sapone A, Zavallos V, Schuppan D, 2015. *Noncoeliac gluten and wheat sensitivity.*
- [5] *Gastroenterology* 148,1195–1204.
- [6] Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG, 2014. *A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome.* *Gastroenterology* 146(1), 67-75.e5.
- [7] Malamut G, Cellier C. *Place et bilan de la maladie coeliaque.* *Hepato Gastro* 2012 ; 19 : 597-606.
- [8] Shepherd SJ, Halmos E, Glance S, 2014. *The role of FODMAPs in irritable bowel syndrome.* *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17(6), 605-609.

INTOLERANCE AU LACTOSE : MYTHE OU REALITE ?

Marie-Christine MORIN

Cadre de santé diététicienne/ Hôpital Nord AP-HM

Le lactose est le principal glucide du lait. C'est un disaccharide composé d'une molécule de galactose et d'une molécule de glucose liées par une liaison β galactosidique.

Pour être absorbé il nécessite d'être d'abord dégradé par une lactase localisée dans la bordure en brosse des entérocytes. Un déficit en lactase peut donc avoir une incidence sur la digestion du lactose.

Le déficit peut être congénital (extrêmement rare), primaire lié au déclin physiologique de l'activité lactasique des entérocytes avec l'âge, ou secondaire à une pathologie digestive (muqueuse altérée ou fonctions digestives perturbées).

Le déficit primaire est la cause la plus fréquente de maldigestion du lactose. En effet, si à la naissance l'activité lactasique est maximale, celle-ci décline en général avec l'âge (1).

L'hypolactasie touche environ 65% de la population adulte mondiale. Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, cette diminution est un phénomène physiologique normal.

L'activité lactasique à l'âge adulte peut toutefois varier selon les populations ; ainsi, chez certains individus la lactase ne diminue pas avec l'âge. Cette aptitude physiologique à digérer le lait serait liée à une mutation génétique survenue au cours du Néolithique, période où sont apparues les premières pratiques laitières (2). Les capacités d'évolution humaine auraient été alors différemment influencées par les consommations de lait et produits laitiers. Le gène de la lactase se serait ainsi pérennisé différemment selon les régions en fonction des pratiques laitières. L'influence de cette mutation génétique est visible chez la majorité des européens du Nord alors que d'autres populations tels asiatiques, africains, indiens d'Amérique ont une activité lactasique faible. En France, la fréquence du phénotype « lactase persistante » est de 80% dans le nord et de 50% dans le sud.

Lorsque du fait d'une hypolactasie, la quantité de lactose dépasse les capacités d'hydrolyse, il en résulte une malabsorption. Le plus souvent cette malabsorption est asymptomatique.

Dans certains cas, la présence de ce lactose malabsorbé occasionne des troubles digestifs du fait d'un appel d'eau par effet osmotique au niveau du grêle et/ou d'une fermentation par la flore bactérienne colique en acides gras à chaîne courte (AGCC) et en gaz (hydrogène, dioxyde de carbone...). Les symptômes tels ballonnements, gaz, borborygmes, douleurs abdominale, diarrhées...qui s'en suivent peuvent avoir un impact sur la qualité de vie : on parle alors d'intolérance au lactose.

Si le déficit en lactase est fréquent, l'intolérance, elle, l'est beaucoup moins.

Le seuil de tolérance au lactose est variable en fonction des individus. Il est influencé par plusieurs facteurs tels la quantité de lactase résiduelle, la charge en lactose mais aussi le temps de transit, la sensibilité viscérale, la flore intestinale ...

Il a été estimé que pour une dose ingérée de 250ml de lait à jeun (12g lactose) les intolérants représentent moins de 20% des malabsorbants.

De plus en plus d'individus se pensent intolérants au lactose alors qu'ils ne le sont pas. Ainsi, les troubles associés à la prise de lactose ne sont pas toujours liés à la malabsorption du lactose. Des études en double aveugle ont montré que les avis subjectifs des personnes sur leur éventuelle intolérance au lactose sont faux dans plus de la moitié des cas. Le syndrome de l'intestin irritable (SII) participe pour beaucoup aux erreurs de diagnostic. Le lactose n'étant pas le seul nutriment fermenté par la flore colique après maldigestion dans l'intestin grêle, il convient de s'intéresser à d'autres causes possibles d'intolérance (FODMAPS...) (3).

En pratique clinique, le Breath test au lactose (test respiratoire à l'hydrogène) reste la méthode de référence de diagnostic. Un test respiratoire positif permet d'évaluer le lactose malabsorbé. L'évaluation des symptômes complète ce test et permet de cibler l'intolérance (3).

Ce n'est pas parce que l'on est malabsorbant que l'on est intolérant au lactose.

La prise en charge de l'intolérance au lactose ne consiste donc pas à supprimer le lactose (pour supprimer la malabsorption) mais a pour unique objectif d'améliorer la tolérance lorsqu'il existe des troubles digestifs gênants (4). Ceci est d'autant plus important que la flore colique semble s'adapter à une consommation régulière de lactose, diminuant ainsi les symptômes chez les intolérants exposés à cette consommation.

Les aliments contenant du lactose ne sont pas tous égaux en terme de tolérance, et ce, même à teneur égale en lactose. En effet, la charge (quantité globale, répartition sur la journée...) la forme (liquide, solide, en préparation, ...) et le mode de consommation (à jeun ou au cours d'un repas) influencent la digestibilité du lactose, et c'est sur ces notions qu'il convient de s'appuyer pour améliorer la tolérance.

De manière générale, tout ce qui ralentit la vidange peut être efficace : le contenu énergétique, le contenu lipidique, la forme solide, la viscosité, l'association à d'autres aliments... [5]

Plus la quantité de lactose ingérée est importante plus le risque d'intolérance est grand. La tolérance est donc améliorée par le fractionnement des prises.

L'association du lactose à d'autres nutriments, et l'association d'aliments sources de lactose à d'autres aliments améliore sa tolérance. La consommation d'un produit laitier au cours d'un repas est donc mieux tolérée qu'en prise isolée, et le mode « à jeun » est le moins bien toléré.

Le lait en boisson est la forme la moins bien tolérée, surtout si celui-ci est consommé à jeun. S'il est nécessaire de le supprimer, il est alors possible de recourir à des laits appauvris en lactose, ou à de la lactase exogène. Le yaourt, quant à lui, est en général bien toléré du fait de sa viscosité et son activité lactasique. *de*

En pratique, partant de ces faits, et sachant que par ailleurs chaque patient a un seuil de tolérance particulier, il est nécessaire de procéder à une évaluation individuelle pour donner les conseils adéquats [6].

Il s'agit alors d'adapter la consommation de lait et produits laitiers [6,7], en gardant à l'esprit que ces aliments sont entre autres des vecteurs importants de calcium, et qu'il faut veiller à couvrir le besoin calcique.

Si l'intolérance au lactose est une réalité, elle ne touche qu'un nombre limité d'individus.

Lorsqu'elle est diagnostiquée, quelques conseils simples basés sur la connaissance des aliments et de la digestion du lactose permettent en général de limiter les symptômes sans restreindre inutilement, et ce d'autant plus que l'adaptation de la flore colique à « digérer le lactose » est un des mécanismes de tolérance.

[1] Benjamin Misselwitz I, Daniel Pohl I, Heiko Fruhauf, Michael Fried I, Stephan R Vavricka and Mark Fox. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterology Journal* 2013, 1(3) 151-159.

[2] Itan Y, Powell A, Beaumont MA, Burger J, Thomas MG. The origins of lactase persistence in Europe. *PLoS Comput Biol* 2009, 5: e1000491.

[3] Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients* 2015 Sep 18;7(9):8020-35

[4] V.K. Lule, S. Garg, S.K. Tomar, C.D. Khedkar, D.N. Nalage. Food Intolerance: Lactose Intolérance. Module in Food Science, from *Encyclopedia of Food and Health* 2016, 43-48

[5] Marteau A. & Marteau Ph. Entre intolérance au lactose et maldigestion. *Cah. Nutr. Diet.* 2005, 40: 20S1-23S1.

[6] Morin M.C. Prise en soin diététique de l'intolérant au lactose : quand et comment ? *Information Diététique* 2015; 3: 20-30.

[7] Lukito W, Malik SG, Surono IS, Wahlqvist ML. From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition' Asia Pac J Clin Nutr 2015; 24 Suppl 1: S1-8.

LE JEUNE THERAPEUTIQUE : FAIT MEDIATIQUE OU FAIT SCIENTIFIQUE ?

Dr Christophe MOINARD

Professeur Université Grenoble Alpes

Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée, INSERM U 1055

Le cancer fait partie des pathologies dont les conséquences sur la qualité de vie sont considérables et dont l'issue est souvent incertaine. Par ailleurs, la prise en charge thérapeutique est parfois d'une efficacité toute relative et certains traitements sont extrêmement invalidants. Ainsi, près de quatre patients sur cinq, pensant que la "médecine officielle" ne pourra pas leur apporter la guérison, se tournent vers des alternatives thérapeutiques dans lesquelles ils placent leur espérance (c'est ce que certains appellent « lâcher la proie pour l'ombre »). Il suffit de surfer sur différents moteurs de recherche pour constater qu'une multitude de méthodes sont présentées comme permettant de guérir la maladie cancéreuse. Parmi ces approches, la nutrition représente évidemment une thérapie de choix. Reprenant l'adage d'Hippocrate, « que ta nourriture soit ton médicament », certains élaborent des concepts nutritionnels qui sont censés lutter efficacement contre le cancer. Ainsi, depuis quelques années s'est développée l'idée que la restriction alimentaire ou le jeûne pourraient être efficaces pour lutter contre le cancer et/ou renforcer l'efficacité du traitement et/ou encore limiter les effets secondaires de ce dernier. Différentes approches sont donc proposées pour tenter de lutter contre la maladie ou contre les conséquences de sa prise en charge thérapeutique. De plus, la composante spirituelle du jeûne accorde à cette pratique des vertus rédemptrices et purificatrices.

Il faut distinguer, dans cette approche, deux situations bien différentes : la restriction calorique et/ou en un nutriment (régimes sans polyamines, sans méthionine, etc.) et le jeûne total. Cette stratégie trouve un écho très favorable dans la population jusqu'à faire les gros titres d'un quotidien du soir : « Le jeûne, nouvelle arme de lutte contre le cancer ? » [1].

L'une des particularités des cellules cancéreuses est que leur renouvellement est rapide et qu'elles ont des besoins nutritionnels élevés. Ainsi, un apport constant et régulier en nutriments leur permet une croissance optimale. Certains avancent qu'en réduisant l'apport en nutriment (par un jeûne ou une restriction), il est possible de lutter contre le cancer, de renforcer l'efficacité du traitement anticancéreux, ou encore d'en limiter les effets secondaires. Si des études in vitro et précliniques [2-4] montrent que ces pratiques pourraient limiter la croissance tumorale ou avoir un effet protecteur sur les cellules saines dans un contexte de chimiothérapie, leurs résultats ne peuvent malheureusement pas être généralisés. Par ailleurs, aucune de ces données expérimentales n'a encore été confirmée chez l'Homme. La prudence est donc de mise dans un contexte où la malnutrition et la perte de poids sont reconnues comme des facteurs majeurs de dégradation du pronostic des patients [5].

[1] *Le jeûne, nouvelle arme de lutte contre le cancer ? Le Monde. 08/02/2012.*

[2] *Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. Science translational medicine. 2012;4(124):124ra27. Epub 2012/02/11.*

[3] *Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. Oncogene. 2011;30(30):3305-16. Epub 2011/04/26.*

[4] *Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G et al. Starvation dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105(24):8215-20. Epub 2008/04/02.*

[5] *Pressoir M, Desne S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. British journal of cancer. 2010;102(6):966-71. Epub 2010/02/18.*

Le dossier de presse de la JABD est disponible sur simple demande par mail à :
ibd@institut-b-delessert.asso.fr

INSTITUT  BENJAMIN DELESSERT

23, Avenue d'Iena
75116 Paris
Tél : 01 45 53 41 69 - Fax : 01 47 27 66 74
<http://www.institut-benjamin-delessert.net>