

Diabète de type 2 et obésité

Points d'entrée d'autres maladies chroniques

■ À travers une approche holistique de fouille de données, Anthony Fardet, chargé de recherches en nutrition préventive à Clermont-Ferrand*, a pu confirmer objectivement que le diabète de type 2 et l'obésité jouaient le rôle de points d'entrée d'autres maladies chroniques. Nous l'avons interrogé pour en savoir plus...

Diabète & Obésité : Pouvez-vous nous expliquer ce qu'est une approche holistique de la littérature ? En particulier quelle est la différence par rapport à une revue systématique ou une méta-analyse ?

Anthony Fardet : En fait, c'est surtout l'approche scientifique qui est holistique ou ne l'est pas (approche réductionniste). L'approche réductionniste consiste à décortiquer les mécanismes, afin par exemple de mieux comprendre des modes d'action sous-jacents, alors que l'approche holistique considère les choses dans leur ensemble.

En revanche, si on parle d'approche holistique de la littérature, on parle plutôt des outils utilisés pour répondre à la démarche holistique scientifique. Par exemple, si je me pose une question holistique scientifique, pour aborder la littérature je peux utiliser un outil tel que la fouille de texte ou *text mining*.

Holistique vient du grec ancien *holos* qui signifie la totalité, l'entier. Le holisme se définit globalement par la pensée qui pourrait expliquer un phénomène comme étant un ensemble indivisible, c'est-à-dire que la simple somme de ses parties ne suffit pas à le définir. Donc, la pensée holistique se trouve en opposition avec la pensée réductionniste qui tend à expliquer un phénomène en le divisant en parties. En science, cette approche consiste à considérer les phénomènes comme des totalités et non plus comme des éléments séparés les uns des autres.

En nutrition préventive, jusqu'à aujourd'hui, l'approche réductionniste a été privilégiée : elle a abouti à décorifier les aliments en composés et à attribuer un effet

santé à un composé. D'où l'intérêt pour les fibres, l'amidon résistant, telle ou telle vitamine, les polyphénols, etc., aboutissant au final à enrichir les aliments par un composé supposé protecteur en plus grande quantité – souvent à des doses supranutritionnelles – pour bénéficier de son effet santé démontré par une approche réductionniste : ce sont par exemple les aliments fonctionnels... qui ont cependant surtout "enrichi" les industriels alors que les épidémies de maladies chroniques liées à une mauvaise alimentation ne cessent d'augmenter partout dans le monde.

Si on prend l'exemple des antioxydants, on sait qu'ils agissent plutôt en synergie et que le pouvoir antioxydant de l'ensemble peut être supérieur à la somme des pouvoirs antioxydants des composés pris isolément. Si on a une démarche réductionniste vis-à-vis du pouvoir antioxydant, on va avoir tendance à associer le pouvoir antioxydant d'un aliment à l'un de ses constituants et à vouloir enrichir cet aliment avec ce seul constituant. Mais la réalité de la recherche en nutrition préventive durant ces trente dernières années montre que cela a été un échec relatif.

Par exemple, les études ABTC (*Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study*) et CARET (*Beta-Carotene Retinol Efficacy Trial*) ont étudié le rôle du bêta-carotène à doses supranutritionnelles dans l'incidence des cancers, notamment le cancer du poumon chez le fumeur. Malheureusement, ces études ont montré une augmentation du risque de développer un cancer du poumon. Ils ont donc dû arrêter les études. C'est un exemple typique d'une dérive obtenue avec une démarche réductionniste, c'est-à-dire l'association d'un effet physiologique à un constituant. On sait maintenant, avec les résultats de la littérature, que ce raisonnement a ses

*INRA, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand & Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition humaine, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France

limites. Cela ne veut pas dire qu'il faut rejeter la démarche réductionniste, mais qu'il faut l'étoffer et la nourrir, l'enrichir avec une démarche plus transversale, holistique et intégrative. On arrive donc à un paradoxe : à trop haute dose, les antioxydants deviennent nocifs, voire pro-oxydants car c'est leur action synergique (donc holistique) qui les rend efficaces comme le montre l'exemple de l'action conjointe de la vitamine E, de la vitamine C et du glutathion qui se régénèrent mutuellement.

Je prendrais un second exemple : les margarines enrichies en phytostérols. Là, on a typiquement ce que l'on appelle un aliment fonctionnel, qui est l'aboutissement de cette démarche réductionniste. On a constaté que les phytostérols abaissaient le cholestérol (un facteur de risque cardiovasculaire) ; donc on s'est dit « on va isoler ce constituant et enrichir les aliments avec ». Sauf qu'on se rend compte que si, effectivement, ces aliments peuvent abaisser le cholestérol, ils limitent aussi l'absorption des bêta-carotènes et en réduisent significativement les taux plasmatiques. Or, il se trouve qu'un taux plus bas de bêta-carotène est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

Pour terminer avec une analogie parlante, prenons l'exemple d'une équipe de football. L'approche réductionniste consisterait à dire que dans une équipe de 11 joueurs, on isole le joueur qui nous paraît le meilleur parce que, par exemple, c'est lui qui marque des buts, et on constitue une équipe qu'avec des joueurs comme lui. Ça ne peut pas marcher parce que ce joueur est bon en synergie avec les autres joueurs qui ont, certes, des fonctions différentes mais concourent au même but, celui de faire gagner l'équipe.

On a donc fait l'erreur ces dernières années de vouloir considérer la nutrition préventive selon une approche pharmacologique réductionniste. On a considéré les composés alimentaires comme des médicaments, jusqu'à parler d'aliments. Cependant, les maladies chroniques telles que le diabète et l'obésité ne cessent d'augmenter. C'est dans ce contexte que je me suis orienté vers une vision holistique afin de répondre aux contradictions que je viens de mentionner. J'ai fait des études de métabolisme dans un premier temps et, aujourd'hui, je m'interroge sur les outils qui pourraient permettre de répondre holistiquement à des questions de nutrition préventive, comme par exemple la fouille de données ou de textes.

Une méta-analyse ou une revue systématique n'est pas, *a priori*, holistique, dans le sens où elle peut toujours

répondre à une question réductionniste, c'est-à-dire associer un événement A à un événement B (par exemple, associer produits laitiers et ostéoporose). Mais, je voulais une approche plus holistique pour aller au-delà de la méta-analyse et de la revue systématique. Ce qui est intéressant dans l'approche holistique, c'est qu'on part souvent sans *a priori* sur ce que l'on veut trouver et on souhaite révéler des associations cachées entre plusieurs événements afin d'émettre de nouvelles hypothèses de travail : l'approche est donc plus *a posteriori* (contrairement aux méta-analyses ou revues systématiques qui partent d'*a priori*) et ne pourra se faire dans un avenir proche qu'au travers d'outils puissants et plus holistiques comme le *data mining* (analyses d'associations et de profils), le *text mining*, etc., donc au-delà des outils statistiques classiques. Car analyser plus de 1 500 articles scientifiques est très long et n'est quasiment plus possible pour un chercheur aujourd'hui. Le *text mining* est probablement l'outil qui se rapproche le plus d'une approche holistique et sans *a priori* de la littérature. Pour l'instant, cela n'a pas vraiment été appliqué à la nutrition préventive et je m'y intéresse beaucoup, parce que je pense qu'on va pouvoir mettre en évidence de nouvelles associations, de nouvelles hypothèses de recherche.

J'ai donc entrepris de relier alimentation, pathologies et métabolismes dérégulés. Dans un premier temps, j'ai fait un travail article par article qui a été très long (plus de 1 800) mais qui a fait l'objet de deux articles. Le premier, reliant pathologies et métabolismes dérégulés, a été publié et nous allons soumettre le second bientôt, qui relie cette fois-ci les aliments aux grandes pathologies. Ce travail est holistique dans le sens où j'ai considéré dix pathologies chroniques, dix métabolismes dérégulés et dix-sept groupes d'aliments en même temps. Au final, j'ai essayé de reconstituer, sur la base de la littérature, les liens entre tous ces grands groupes donc le groupe A : les aliments, le groupe B : les pathologies, et le groupe C : les métabolismes.

D&O : Depuis la médecine expérimentale de Claude Bernard, il faut une explication physiologique satisfaisante, « la preuve expérimentale », pour faire un lien entre l'observation épidémiologique et la pathologie. L'approche holistique de la littérature s'écarte-t-elle de ce concept ?

A.F. : En fait, ça dépend de l'objectif initial. C'est-à-dire que, dans une approche sans *a priori* où on veut découvrir de l'information et des associations cachées ou de nouvelles hypothèses de travail, c'est vrai qu'on va s'éloigner de ce concept de recherche de liens causaux

pour relier observation et mécanisme mis en jeu. Par exemple, le travail que j'ai fait de la littérature, un peu empirique, s'éloigne de ce concept. Néanmoins, on peut très bien répondre holistiquement à ce type de concept. Je m'explique : par exemple, on veut comprendre quels sont les mécanismes mis en jeu en réponse à un régime alimentaire quelconque afin d'identifier les causes du déclenchement d'une maladie, non plus en se basant sur un seul facteur déclencheur mais sur un réseau métabolique ou un pool de gènes activés.

D&O : Pouvez-vous nous donner l'exemple de modalités alimentaires, en prenant des dérégulations de phénomènes ou de mécanismes physiologiques conduisant à une cascade de maladies chroniques ?

A.F. : Le développement des maladies métaboliques et chroniques, dans un sens général, ne se fait pas au hasard et est en lien avec divers aspects de la nutrition. Le problème, c'est que l'approche réductionniste ne permet pas vraiment d'élaborer un scénario de développement de la maladie métabolique ou de définir une trajectoire de déviation métabolique liée à un encombrement ou déséquilibre du milieu intérieur. Donc, le travail qu'on a réalisé sur la base de la littérature est une forme d'ébauche de ce que peut apporter une approche holistique, qui est encore peu connue, montrant comment se font les liens entre déséquilibres métaboliques et maladies chroniques, mais en prenant tout en compte, c'est-à-dire inflammation, insulino-résistance, stress oxydant, et de voir comment s'organisent toutes ces interactions. Ainsi, on peut voir par cette approche que l'obésité est un préalable important au développement des autres maladies avec des impacts de formes différentes, d'où l'importance d'une prévention ciblée et l'intérêt de développer des marqueurs précoces de l'apparition de ces maladies dites silencieuses.

Par exemple, si je prends l'obésité, la modalité alimentaire mise en jeu, c'est une surconsommation d'aliments riches en énergie, au départ, souvent raffinés, pauvres en micronutriments protecteurs. Le surplus d'énergie se transforme en matières grasses selon $E = MC^2$. En effet, certains auteurs n'ont pas hésité à citer cette loi de la transformation de l'énergie en masse pour la prise de poids. Dans le cas de l'obésité, on peut mettre en évidence la séquence suivante : il y a d'abord surpoids puis obésité qui peut entraîner une résistance à l'insuline, une micro-inflammation, une augmentation du stress oxydant et/ou une dyslipidémie. Ensuite, ça peut déboucher sur un syndrome métabolique, voire sur un diabète, et ensuite

sur les maladies cardio-vasculaires. C'est l'exemple typique d'une cascade de pathologies, et le passage d'une pathologie à l'autre se fait par des dérèglements métaboliques qui ne sont pas unitaires, mais plutôt pluriels.

Aussi, on a pu mettre en évidence que la stéatose hépatique est un dérèglement métabolique qui est associé à de nombreuses pathologies et aussi à une mauvaise alimentation. Dans le cas de la stéatose hépatique, cela commence par un engorgement du foie en triglycérides, puis une inflammation qui peut donner la stéatohépatite, puis la cirrhose et le cancer du foie. On retrouve encore cette cascade complexe qui part de quelque chose d'un peu bénin, au départ, et qui peut se transformer en une maladie mortelle. L'avantage et l'intérêt de cette étude, c'est qu'elle objective clairement des faits qu'on peut deviner intuitivement ou *a priori*. Ainsi, notre revue exhaustive et holistique nous fournit des évidences objectives de ces séquences d'événements métaboliques dérégulés. Comme on le sait et comme notre étude l'objective clairement, l'obésité est donc un facteur de risque très important pour la majorité des autres maladies chroniques.

D&O : Si de nouvelles associations sont mises en évidence, pensez-vous qu'elles puissent conduire à des changements dans les politiques de santé publique, en particulier en matière d'associations entre l'alimentation et la prévention des maladies chroniques ?

A.F. : La réponse est clairement oui, sans ambiguïté. Aujourd'hui, on a beaucoup mis l'accent sur la recherche sur les maladies cardiovasculaires et les cancers, ce qui est tout à fait justifié puisque ce sont les deux premières causes de mortalité, en France. Depuis maintenant quelques années ou une décennie, également, à juste titre, on a commencé à s'attaquer au diabète, à l'obésité et au surpoids. On parle aujourd'hui d'épidémie d'obésité et de diabète au niveau international : de plus en plus de pays sont touchés et ces deux pathologies sont souvent les portes d'entrée pour de nombreuses autres pathologies. Il convient donc de mettre encore plus l'accent sur la prévention du surpoids, de l'obésité et du diabète de type 2 que cela ne l'a été fait jusqu'à aujourd'hui. Cependant, notre étude montre que des pathologies ont été négligées en termes de prévention, comme la sarcopénie et la stéatose hépatique alors que beaucoup de dérégulations métaboliques peuvent les déclencher (pas seulement une seule !). Par ailleurs, les associations entre aliments et santé mentale et/ou santé osseuse ont été aussi négligées. Pourquoi ? Parce qu'on a étudié les associations une à une selon une vision

réductionniste. L'approche holistique ou la fouille de données peuvent être très intéressantes d'un point de vue santé publique, parce qu'en révélant des associations cachées, on peut découvrir de nouvelles cibles de prévention. Par exemple, j'ai commencé à lire des articles où on applique cette démarche, en nutrition clinique ou en médecine. C'est très intéressant pour déterminer de nouveaux paramètres de diagnostic d'une maladie avec l'idée d'essayer de trouver des paramètres plus faciles à diagnostiquer et plus précoces. Donc, cela devrait permettre éventuellement de détecter des maladies plus rapidement et encore plus en amont que ce qu'on fait aujourd'hui, ce qui permettrait de focaliser la prévention encore plus précocement et de limiter l'apparition de pathologies chroniques. Par exemple, mon étude de bibliographie permet aussi de faire un état de la recherche et de voir qu'on a étudié, notamment, en priorité l'association des produits laitiers avec l'ostéoporose. Or, c'est un *a priori* de penser que les produits laitiers sont surtout associés à l'ostéoporose. Si on regarde objectivement la littérature et certains articles, on s'aperçoit qu'il est intéressant d'étudier les produits laitiers en association avec de nombreuses autres pathologies. Pourquoi se focaliser, par exemple, sur les boissons sucrées, sodas et le diabète et l'obésité ? Pourquoi se focaliser sur les protéines et la sarcopénie ? En faisant un travail holistique où tout est pris en compte, on s'aperçoit des manques et donc, peut-être, de nouveaux axes de recherche. En

métabolomique, on est aussi dans le même raisonnement, c'est-à-dire qu'on n'a pas d'*a priori*, on regarde comment tous les métabolismes réagissent à une intervention nutritionnelle ou même en association avec une pathologie. Maintenant, de nombreux articles pourraient permettre d'identifier de nouveaux biomarqueurs précoces de certains cancers. C'est quand même une application très, très importante et qui peut fortement impacter les politiques de prévention. Je pense qu'on n'en est qu'aux balbutiements et qu'il va falloir du temps avant de pouvoir avancer un peu plus en termes de prévention et bénéficier des résultats obtenus. Je pense que les deux approches, réductionniste et holistique, peuvent se nourrir mutuellement et constituer l'avenir de la médecine et de la nutrition préventive. Les potentialités à venir sont donc grandes... ■

Propos recueillis par Caroline Sandrez

Mots-clés :

Diabète de type 2, Obésité, Maladies chroniques, Holistique, Réductionniste

► BIBLIOGRAPHIE

- Fardet A, Boirie Y. Associations between diet-related diseases and impaired physiological mechanisms: a holistic approach based on meta-analyses to identify targets for preventive nutrition. *Nutrition Reviews* 2013 ; 71 : 643-656.