

Une approche holistique pour étudier les relations entre maladies chroniques et métabolismes dérégulés associés

À l'heure actuelle, face aux chiffres alarmants du nombre de personnes présentant un diabète de type 2 et/ou une obésité, les professionnels de santé continuent de rechercher les multiples raisons à l'origine de ces épidémies. En nutrition, pour déterminer la séquence de connections entre maladies chroniques et métabolismes dérégulés, une approche holistique est aujourd'hui nécessaire. Ainsi, sur la base d'une fouille de texte réalisée sur 1 566 articles, les Dr. Anthony Fardet et Yves Boirie ont tenté de reconstituer ces connections afin d'identifier les mécanismes et/ou pathologies cibles pour renforcer les actions de nutrition préventive.

Dr Anthony Fardet, Dr Yves Boirie, Inra, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand ; Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de nutrition humaine, Clermont-Ferrand.

Déclaration d'intérêt : Pas de lien d'intérêt avec le sujet.

Mots-clés :

Nutrition préventive,
Approche holistique,
Obésité,
Diabète

Introduction

En France, les cancers (27-30 %), les maladies cardiovasculaires (MCV) 26-28 %, le diabète (6 %) et l'obésité (3,7 %) sont parmi les 5 principales causes de mortalité (1). Ces maladies peuvent potentiellement être déclenchées par la consommation chronique d'une alimentation déséquilibrée, notamment un régime alimentaire à forte densité énergétique. Par conséquent, une mauvaise alimentation peut être considérée comme l'une des principales causes de décès en France et, plus généralement, dans les pays occidentaux.

Dans de nombreux pays, les maladies chroniques liées à l'alimentation sont des maladies non transmissibles qui résultent du dérèglement des mécanismes physiologiques en réponse à la malnutrition, principalement la surnutrition. Le mode de vie occidental se caractérise par une consommation excessive d'énergie et une sous-consommation d'aliments à base de produits végétaux qui sont riches en composés protecteurs (donc une consommation trop importante de produits raffinés), ainsi que d'un mode de vie sédentaire accru, notamment caractérisé par un temps toujours croissant passé devant des écrans et une diminution des exercices physiques. Au cours des dernières décennies, ce mode de vie a conduit aux "épidémies" de diabète de type 2 (DT2) et d'obésité, et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ deux tiers des décès dans le monde ont été causés par des maladies non transmissibles en 2010-2011 (2). Aujourd'hui, les "épidémies" d'obésité et de diabète touchent particulièrement les pays en développement, où la transition nutritionnelle des aliments traditionnels aux aliments à forte densité énergétique manufacturés a été plus rapide que dans les pays occidentaux.

D'un point de vue physiologique, l'excès d'énergie conduit à la dérégulation des différentes voies métaboliques. Comme

la théorie bien connue de la relation masse-énergie l'établit, l'excès d'énergie est transformé en matière, à savoir en excès de graisses dans le cas de l'obésité. En général, il existe plusieurs mécanismes physiologiques distincts qui sont à l'origine de l'apparition des maladies chroniques, dont deux ont été particulièrement étudiés : le dérèglement des statuts anti-oxydants et inflammatoire. Ces deux mécanismes sont impliqués dans de nombreuses pathologies : par exemple, une augmentation du stress oxydatif est présente dans plus de 100 pathologies (3). La consommation excessive d'énergie conduit d'abord au surpoids puis à l'obésité. Il est connu que l'obésité est fortement associée à des prévalences accrues de diabète (4), de MCV (5) et de cancers (6). En effet, l'obésité est reconnue comme la passerelle vers de nombreuses autres maladies chroniques (7), dont certaines même ne sont pas liées à l'alimentation, telles que des problèmes respiratoires et articulaires. En d'autres termes, l'obésité est un fort facteur de risque pour d'autres maladies. Le cas de l'obésité n'est pas un cas isolé, et d'autres maladies chroniques liées à un régime alimentaire déséquilibré peuvent entraîner une cascade d'autres pathologies. À ce jour, l'approche privilégiée a été une approche réductionniste et mécanistique qui met l'accent sur l'association entre une maladie et une autre maladie et/ou un mécanisme physiologique dérégulé.

L'objectif principal de la recherche en nutrition préventive est de rechercher des associations ou des liens de causalité entre le régime alimentaire, les mécanismes physiologiques dérégulés et le développement de la maladie, ce qui a fait l'objet de nombreux articles et débats scientifiques. En matière de nutrition préventive, par conséquent, il est particulièrement important d'évaluer quel processus de dérégulation métabolique conduit à une maladie en particulier, si l'association est forte ou non, et si la relation est à double sens ou à sens unique. Une étude systématique et globale de ces asso-

ciations considérées dans leur ensemble (i.e., approche holistique) qui se fonde sur l'accumulation des preuves scientifiques et englobe les principales maladies chroniques liées au régime alimentaire et les mécanismes dérégulés associés, n'a jamais été menée à ce jour. En effet, le développement des maladies métaboliques et chroniques au sens général ne se fait pas "au hasard" et est en lien avec divers aspects de la nutrition. Or, l'approche univoque "traditionnelle" réductionniste ne permet pas d'élaborer un scénario de développement de la maladie métabolique ou autrement dit de définir une trajectoire de "déviation métabolique" liée à l'encombrement ou au déséquilibre du milieu intérieur (Fig. 1). Le travail que nous avons réalisé sur la base de la littérature est une ébauche de ce que peut apporter une approche "holistique" (encore peu connue), montrant comment se créent les liens entre déséquilibres métaboliques (inflammation, insulino-résistance, stress oxydant, etc.) et maladies, et dans quel sens se font ces interactions complexes.

Les objectifs de cette étude *in biblio* sont donc les suivants :

- utiliser une perspective holistique pour déterminer les associations (et la direction des associations si possible) entre les principales maladies chroniques liées à une mauvaise alimentation et les mécanismes physiologiques dérégulés associés en lien avec des habitudes alimentaires déséquilibrées ;
- faire un état des lieux de la recherche en ce domaine ;
- sur cette base, éventuellement proposer des cibles privilégiées pour la nutrition préventive.

Nous avons donc recueilli des preuves scientifiques exhaustives - avec priorité aux revues quantitatives - entre 1950 et 2011 (1 566 articles) pour évaluer les relations entre les principales maladies chroniques et les mécanismes dérégulés.

► Méthodes : une approche et une recherche *in biblio* holistiques

Les maladies chroniques et les mécanismes physiologiques dérégulés associés ont été choisis sur la base de la littérature scientifique et de connaissances pratiques (dites *a priori*) ; à savoir pour les pathologies : surpoids/obésité, DT2, santé mentale et osseuse, sarcopénie (fonte musculaire), maladies digestives, maladies chroniques du foie et du rein, MCV et cancers ; et pour les mécanismes physiologiques : statuts antioxydant et inflammatoire/immunitaire, métabolismes lipidique, glucidique et monocarbonés, transcription de l'ADN/prolifération cellulaire, pression sanguine/flux sanguin, fonctionnement du système nerveux, équilibre acido-basique et statut de la microflore digestive. Les associations pathologies *versus* pathologies (45 associations) et pathologies *versus* métabolismes dérégulés (100 associations) ont été analysées à partir d'une sélection de 1 566 articles sélectionnés entre 1950 et 2011, soit un total de 145 associations. L'analyse des articles a permis de déterminer la nature de l'association : significativité et sens de la direction (bi- ou unidirectionnelle).

► Résultats et discussion

Cette revue exhaustive des études réalisées chez l'homme (études d'observation et d'intervention, méta-analyses et



Figure 1 - Relations conceptuelles entre l'intensité des mécanismes physiologiques dérégulés et la progression des maladies dans le temps. Plusieurs événements métaboliques dérégulés peuvent contribuer au déclenchement d'une pathologie. Dans le développement d'une pathologie, on distingue les bio-marqueurs pronostiques, précoces et finaux. Les seuils théoriques indiquent l'intensité du métabolisme dérégulé à partir duquel la pathologie est diagnostiquée.

revues systématiques) ont amené à deux résultats importants :

1. la confirmation *a posteriori* du rôle central de l'obésité et du DT2 comme principaux facteurs de risque pour le développement de toutes les autres maladies chroniques ;
2. un état des lieux mis à jour des recherches menées jusqu'à aujourd'hui pour les associations pathologies *versus* métabolismes dérégulés.

Les résultats ont donc objectivement révélé que le DT2 et l'obésité sont les principales maladies qui conduisent à toutes les autres (maladies "déclencheuses", Fig. 2), alors que le cancer et les MCV (fatales), et les maladies du squelette et la sarcopénie (non fatales) sont des maladies "terminales" (Fig. 2). Les maladies du foie, les maladies rénales, les maladies digestives et les maladies mentales sont à la fois causes et conséquences des autres maladies (maladies "passerelles" ou "plaques-tournantes", Fig. 2). Toutes les maladies ont des origines multifactorielles, et la plupart résultent d'un déséquilibre des statuts antioxydant et acido-basique, de l'augmentation de l'état inflammatoire, de troubles du métabolisme des glucides et des lipides, et du transfert d'unités mono-carbonées, de l'altération du fonctionnement des neurones et de la transcription de l'ADN, de l'hypertension et/ou d'une modification de la microflore digestive (Fig. 3).

L'obésité est un facteur de risque bien connu pour de nombreuses autres maladies chroniques, et peut être un facteur de risque de mortalité accru chez les personnes âgées (8). La séquence des conditions suivantes est en général observée : le surpoids, l'obésité, la résistance à l'insuline, la micro-inflammation, l'augmentation du stress oxydant et la dyslipidémie. Cette séquence est suivie par le développement du diabète, du syndrome métabolique et les MCV et/ou maladies du foie (la stéatose par exemple). Notre revue

Approches holistique versus réductionniste en nutrition préventive

"L'approche holistique se définit globalement par la pensée qui tend à expliquer un phénomène comme étant un ensemble indivisible, la simple somme de ses parties ne suffisant pas à le définir. De ce fait, la pensée holiste se trouve en opposition à la pensée réductionniste qui tend à expliquer un phénomène en le divisant en parties" (wikipédia). En science, c'est donc un paradigme qui "consiste à considérer les phénomènes comme des totalités" (wikipédia), non plus comme des éléments séparés les uns des autres. Si l'on prend l'exemple des antioxydants, on sait aujourd'hui qu'ils agissent en synergie, et que le pouvoir antioxydant de l'ensemble peut être supérieur à la somme des pouvoirs antioxydants des composés pris isolément. En nutrition préventive, jusqu'à aujourd'hui, l'approche réductionniste a été privilégiée : elle a abouti à décortiquer les aliments en composés et à attribuer un effet santé à un composé. D'où l'intérêt pour les fibres, l'amidon résistant, 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 supra-nutritionnelles - pour bénéficier de son effet santé démontré par une approche réductionniste : ce sont par exemple les aliments fonctionnels qui n'ont cependant pas empêché les épidémies de maladies chroniques liées à une mauvaise alimentation d'augmenter partout dans le monde. En nutrition préventive, l'approche holistique consiste donc à considérer l'aliment comme un tout en tenant compte des effets de synergie des constituants au sein de l'organisme humain. Elle peut aussi consister à considérer les associations entre alimentation et prévalence des maladies chroniques au travers des régimes alimentaires (e.g., régime méditerranéen) plutôt qu'au travers d'un seul composé (e.g., acides gras saturés), un aliment (e.g., la viande rouge) ou un groupe d'aliments (e.g., les produits laitiers).

exhaustive des méta-analyses et autres études d'observation et d'intervention apporte la preuve objective de cette séquence d'événements métaboliques dérégulées (Fig. 2 et 3).

Nos résultats fournissent aussi des preuves objectives que les maladies chroniques liées à l'alimentation sont multifactorielles, c'est-à-dire que leur développement est le résultat de plusieurs mécanismes physiologiques defectueux, pas seulement un. En effet, chacune des dix pathologies sélectionnées ont au moins quatre mécanismes physiologiques dérégulés impliqués dans leur développement (Fig. 3). On peut noter que quatre maladies chroniques peuvent potentiellement avoir tous les dix mécanismes physiologiques dérégulés à l'origine de leur développement : les maladies mentales et osseuses, les MCV et les cancers. Cela confirme clairement la recom-



Figure 2 - Relations entre les 10 principales maladies chroniques liées à une alimentation déséquilibrée. Le chiffre entre parenthèses indique le nombre de méta-analyses et analyses poolées qui élucident une association significative entre la pathologie et les 9 autres. Les flèches rouges pointillées correspondant aux flèches en relation avec le surpoids/obésité et le diabète de type 2 et les autres pathologies.

mandation de consommer une alimentation riche en divers composés bioactifs avec plusieurs modes physiologiques d'action pour aider à lutter contre les maladies chroniques, notamment les maladies chroniques liées à l'obésité (9). Ces composés bioactifs comprennent les antioxydants, les anti-inflammatoires, les anti-carcinogènes, les prébiotiques, les composés hypolipidémiant et hypoglycémiant, les lipotropes, les composés hypotenseurs et/ou les composés antidépresseurs. Les preuves scientifiques montrent donc que l'enrichissement du régime alimentaire avec une forte dose d'un seul type de composé bioactif n'est ni le meilleur moyen, ni le plus efficace pour prévenir le développement de maladies chroniques liées au régime alimentaire sur le long terme, car le développement des maladies chroniques liées à une mauvaise alimentation semble impliquer au moins quatre types de dérèglements métaboliques (Fig. 3). Par conséquent, il est important de mettre l'accent sur le rôle positif de la synergie entre les composés bioactifs qui fonctionnent ensemble pour prévenir le développement d'une ou de plusieurs maladies métaboliques. Les approches intégratives (par exemple, la métabolomique, la transcriptomique et la génomique) sont indispensables pour étudier une telle complexité. Nos résultats proposent des thèmes de recherche pour la métabolomique en relation avec les biomarqueurs pronostiques de mécanismes physiologiques dérégulés, ce qui peut conduire à des méthodes nouvelles et prometteuses pour le dépistage précoce de la maladie.

Les résultats de cette étude exhaustive et globale ont également montré clairement que les études sur le cancer, les MCV, l'obésité et le diabète ont été priorisées, suivies par des études sur les maladies mentales et les maladies de l'appareil digestif. Cette tendance peut s'expliquer par une approche

a priori sur la base de recommandations et par le fait que les cancers et MCV sont les principales causes de mortalité (et donc les principaux objectifs des politiques nationales en matière de recherche). Avec un examen plus systématique, tel que celui utilisé dans cette étude, une approche *a posteriori* peut être proposé pour la poursuite du développement de la recherche, c'est-à-dire basée sur une connaissance scientifique objective et exhaustive. Par exemple, en adoptant cette approche, on peut se demander pourquoi les maladies chroniques du foie et des reins n'ont pas été étudiées plus fréquemment. On peut aussi se demander pourquoi - dans le domaine de la recherche en nutrition préventive - la recherche s'est davantage focalisée sur les maladies mortelles que sur les mécanismes physiologiques précocement dérégulés à l'origine de ces maladies. Cependant, le développement de biomarqueurs pronostiques (Fig. 1), devrait permettre de corriger ce manque.

Conclusions et perspectives

Nous avons pu classer *a posteriori* les principales maladies chroniques liées à une alimentation déséquilibrées en 3 catégories : les maladies déclencheuses, les maladies passerelles ou plaques-tournantes, et les maladies terminales. Les stratégies nutritionnelles axées sur la prévention de l'obésité et du DT2 doivent donc être prioritaires pour réduire la prévalence des autres grandes maladies chroniques. Ces stratégies peuvent s'appuyer notamment sur la prévention des principaux métabolismes dérégulés à l'origine de ces 2 maladies chroniques : par exemple, dans le cas du diabète de type 2, ce sont principalement l'inflammation, le stress oxydant, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'hyperglycémie (Fig. 3) qui devraient être détectés le plus tôt possible. Jusqu'à aujourd'hui, l'accent a d'abord été mis sur les MCV et les cancers, à juste titre puisque ce sont les premières causes de mortalité en France. Toutefois, depuis plusieurs années, on s'intéresse davantage au diabète et à l'obésité, ou au surpoids, ces 2 dérégulations métaboliques pouvant ensuite mener aux autres pathologies. Par ailleurs, 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, et pas seulement une seule (Fig. 3).

En termes de santé publique, l'approche holistique peut



Figure 3 - Relations entre les mécanismes physiologiques dérégulés et les maladies chroniques résultant d'une mauvaise alimentation. Chaque pathologie a un type de flèche spécifique (le chiffre entre parenthèses indique le nombre de méta-analyses et analyses poolées qui élucident une association significative entre le mécanisme physiologique dérégulé et les 5 pathologies).

aussi amener à mettre en place de nouvelles mesures. Par exemple, certains articles dans lesquels les auteurs - grâce aux techniques de *data mining* ou fouille de données (*big data*) - ont pu révéler de nouveaux critères de diagnostic plus précoces de certaines pathologies, ce qui permettrait de focaliser la prévention encore plus précocement et limiter la prévalence des maladies chroniques. La métabolisme tente également de répondre à ce type de question en étant capable de déceler des marqueurs très précoces de certains cancers (*prognostic biomarkers*, Fig. 1), ce qui, à moyen terme, pourrait complètement modifier les politiques de prévention. On est aussi capable de reconstituer les réseaux métaboliques ou un ensemble de gènes modifiés suite à une intervention nutritionnelle. Les potentialités à venir sont donc grandes et ouvrent de nouvelles perspectives en nutrition préventive. ■

Bibliographie

1. Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes). www.irdes.fr/.
2. World Health Organization (WHO). www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/world_health_statistics_20120516/fr/index.html.
3. Halliwell B. Antioxidants and human disease: A general introduction. *Nutr Rev* 1997;55:S44-9.
4. Laaksonen MA, Knekt P, Rissanen H, et al. The relative importance of modifiable potential risk factors of type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohorts. *Eur J Epidemiol* 2010;25:115-24.
5. Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, et al. Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:498-505.
6. Parr CL, Batty GD, Lam TH, et al. Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424 519 participants. *Lancet Oncol* 2010;11:741-52.
7. 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. *Nutr Rev* 2013;71:643-56.
8. Donini LM, Savina C, Gennaro E, et al. Systematic review of the literature concerning the relationship between obesity and mortality in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2012;16:89-98.
9. Gonzalez-Castejon M, Rodriguez-Casado A. Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: A review. *Pharmacol Res* 2011;64:438-55.