

Nutrition : jeûne et MICI

Guillaume Bonnaud

DANS **HEGEL 2019/4 N° 4**, PAGES 387 À 392
ÉDITIONS **ASSOCIATION POUR LA REVUE HEGEL**

ISSN 2269-0530

DOI 10.3917/heg.094.0387

Date de mise en ligne : 27/08/2020

Article disponible en ligne à l'adresse

<https://stm.cairn.info/revue-hegel-2019-4-page-387?lang=fr>



Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...
Scannez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.



Distribution électronique Cairn.info pour Association pour la revue HEGEL.

Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur cairn.info/copyright.

Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.



Nutrition : Jeûne et MICI

Nutrition : Fasting and IBD

Guillaume Bonnaud

dr.gbonnaud@gmail.com

Résumé

Les thérapies actuelles dans les MICI visent à diminuer les réponses immunitaires. Des interventions nutritionnelles et microbiologiques capables de protéger l'intestin contre une inflammation dommageable constituent la prochaine source de thérapies pour les MICI. L'élucidation de l'impact de l'apport en nutriments sur l'immunité intestinale, que ce soit par des effets directs sur les cellules immunitaires de l'hôte ou des effets indirects sur le microbiote intestinal, nous fournira des informations cruciales. Cet article est une mise au point sur les paradigmes actuels ainsi que les avancées récentes démontrant que les interventions nutritionnelles, y compris la modification du microbiote intestinal par les prébiotiques et les probiotiques, ainsi que la restriction calorique peuvent moduler la réponse immunitaire des muqueuses et diminuer les effets nuisibles de l'inflammation qui caractérise les MICI. Une prise en charge nutritionnelle dédiée aux MICI est actuellement à recommander aux patients. L'utilisation du jeûne thérapeutique dans les MICI demande une évaluation rigoureuse à venir dans un cadre médical et sa pratique non contrôlée hors cadre médical est à déconseiller principalement à la vue des risques de dénutrition propres aux MICI notamment pour les maladies de Crohn.

Mots-Clés

Nutrition ; Jeûne ; MICI

Abstract

Current therapies in IBD are aimed at decreasing immune responses. Nutritional and microbiological interventions that protect the gut against damaging inflammation are the next source of therapy in IBD. Elucidation of the impact of nutrient intake on intestinal immunity, whether through direct effects on host immune cells or indirect effects on the gut microbiome, will provide us crucial information. In this article, we have described current paradigms and recent advances showing that nutritional interventions, including intestinal microbiome modification by prebiotics and probiotics, as well as caloric restriction can modulate the immune response of mucous membranes and reduce the effects harmful to the inflammation that characterizes IBD. Nutritional management dedicated to IBD is currently recommended to patients. The use of therapeutic fasting in IBD requires a rigorous evaluation to come and in a medical setting and its uncontrolled practice outside medical settings is to be discouraged mainly in view of the risks of undernutrition specific to IBD especially for Crohn's disease.

Keywords

Nutrition; Fasting; Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Introduction

Le rôle du style de vie « occidental » sur le dérèglement du microbiote est indiscutable. Au cours de la dernière décennie, des études ont à plusieurs reprises identifié un déséquilibre dans le microbiote intestinal, appelé **dysbiose**, chez des patients atteints de MICI caractérisés par une *diversité microbienne réduite* et un *nombre accru de bactéries pathogènes potentielles, telles que Escherichia coli adhérent/invasif*. La dysbiose observée chez les patients atteints de MICI entraîne une modification des taux de



métabolites microbiens dans l'intestin. Par conséquent, bien que le paradigme actuel soit que la MICI se produit chez des individus génétiquement prédisposés en raison d'une réponse immunitaire inappropriée aux microbes entériques commensaux, une autre hypothèse est que le microbiote anormal « aberrant » déclenche et/ou favorise la réponse immunitaire dommageable observée dans les MICI.

Il existe de plus en plus de données et des besoins non analysés concernant l'immuno-nutrition, en référence aux effets des nutriments (qualitatif et quantitatif) et des métabolites sur le système immunitaire, et comment la manipulation du régime alimentaire et du microbiote intestinal peut offrir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter les MICI [1].

La nutrition dans le traitement actuel des MICI

Bien que les 5 ASA, corticoïdes, immunosuppresseurs et biothérapies représentent les traitements de MICI les plus largement validés, ces approches présentent des limitations importantes. En effet, la plupart des produits biologiques ne fonctionnent que dans des sous-ensembles de patients et, s'ils peuvent s'avérer très efficaces pour ce sous-ensemble, ils peuvent également induire des effets indésirables importants.

Les approches alternatives rationnelles ou au moins complémentaires ciblant le microbiote intestinal et le système immunitaire par le biais de la modulation alimentaire font actuellement l'objet d'une attention croissante.

MICI et Dysbiose

Le développement du microbiote commence dans la petite enfance et est influencé par plusieurs facteurs, notamment le mode d'accouchement (césarienne, vaginal), l'environnement (pollution, mode de vie), l'allaitement, le régime alimentaire, la génétique, les infections, l'utilisation d'antibiotiques, l'âge et l'hygiène ainsi que les conditions de conservation des aliments.

Les humains et leur microbiote intestinal ont évolué vers une relation symbiotique dans laquelle les microbes ont la possibilité de trouver un lieu de résidence, de nutrition, tout en aidant leurs hôtes en facilitant la digestion des aliments et en produisant les métabolites bénéfiques tels que les acides gras à chaîne courte (AGCC), notamment l'acétate, le propionate et le butyrate. En revanche, lorsqu'un déséquilibre dans la composition bactérienne et un manque de diversité bactérienne (appelé dysbiose) se produisent, la fonctionnalité microbienne peut être perturbée. Les microbiotes dysbiotiques ont été impliqués dans un certain nombre de *maladies, notamment le cancer du côlon, l'obésité et le diabète de type 2*.

Le microbiote intestinal des personnes atteintes de MICI est caractérisé par une *faible diversité microbienne*, une *abondance réduite* des espèces de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Faecalibacterium prausnitzii*, et une plus grande abondance de pathobiontes tels que *E. coli* entéro-invasif et *Clostridium difficile*, entraînant des concentrations en AGCC inférieures par rapport à des individus en bonne santé. À l'heure actuelle, il n'est pas clair si le microbiote dysbiotique trouvé chez de nombreux patients atteints de MICI joue réellement un rôle déterminant ou est simplement un reflet des réponses inflammatoires et antimicrobiennes induites au cours de l'évolution de la maladie. La vérité se situe probablement quelque part entre les deux.

MICI et régime occidental : dense en calories, pauvre sur le plan nutritionnel

La nutrition est un élément essentiel de la santé qui peut influencer sur l'apparition et la progression des MICI. Les arguments sur l'impact négatif du régime occidental sont nombreux. Bien que l'on pense qu'un régime alimentaire sain fournit les besoins caloriques de l'organisme à partir d'aliments entiers diversifiés sur le plan nutritionnel, les régimes alimentaires modernes (occidentaux) se composent majoritairement de sucre, de lipides, d'aliments transformés et riches en calories et sont généralement dépourvus de fibres. En tant que tels, les régimes occidentaux contiennent généralement peu de fruits, de légumes, de légumineuses et de grains entiers. Outre le manque de fibres, il est également reconnu que plusieurs aliments « transformés et additifs » présents dans le régime alimentaire occidental ont des



effets néfastes sur l'intestin et le microbiote, ainsi associés à un risque accru de développer une MICI. Ces aliments « transformés et additifs » comprennent les *édulcorants artificiels non caloriques*, *l'alcool (hors vin rouge)*, *les conservateurs et les stabilisants*, *les émulsifiants*, *les glucides raffinés et de grandes quantités de produits animaux transformés*, en particulier de viande.

L'impact positif du régime inverse méditerranéen sur le microbiote et les marqueurs inflammatoires intestinaux a été récemment démontré dans une étude comparant population standard et MICI [2].

Il est intéressant de noter que la plupart des *denrées alimentaires considérées comme néfastes dans le régime occidental sont également des aliments riches en calories*, alors que les aliments riches en fibres bénéfiques contiennent beaucoup moins de calories par gramme. Les régimes occidentaux entraînent donc une **augmentation des taux d'obésité, parallèlement à une augmentation du nombre de cancers du colon, du diabète de type 2 et d'inflammations telles que les MICI, rhumatismes inflammatoires**. En effet, il est bien documenté qu'un excès de graisse corporelle conduit à un état d'inflammation systémique de bas grade chez l'homme, car un excès de nutriments peut activer et nourrir les cellules immunitaires pour conduire l'inflammation et favoriser le stress oxydatif du réticulum endoplasmique.

En accord avec cela, des recherches récentes suggèrent que limiter ces nutriments du régime « occidental » ou même le jeûne peut avoir un effet opposé sur les cellules immunitaires et ainsi atténuer l'inflammation.

Enfin, il existe un cercle non vertueux de dénutrition propre aux MICI principalement dans la maladie de Crohn du fait des lésions intestinales favorisées par le régime occidental nutritionnellement pauvre et obligeant à utiliser potentiellement le jeûne avec précaution. Ce cercle vicieux nutritionnel doit être objectivé précocement dans l'histoire de la MICI car l'évolution clinique des MICI elle-même peut nuire à l'absorption des nutriments, par l'inflammation intestinale chronique, la chirurgie intestinale et les effets indésirables des médicaments spécifiques aux MICI peuvent prédisposer les individus à des carences en certains micronutriments, tels que le fer, le calcium, le zinc, le magnésium, l'acide folique, vitamine B12, vitamine A et vitamine D.

Immunonutrition et son impact potentiel sur les MICI

L'immunonutrition fait référence aux effets que les facteurs alimentaires peuvent avoir sur différents aspects du système immunitaire ainsi que sur le microbiote/microbiome.

Un régime occidental pauvre en fruits, légumes, prébiotiques, probiotiques, vitamine D et riche en calories (sucre et graisse) va entraîner une sélection prioritaire d'E Coli, Clostridium et une perméabilité intestinale augmentée. Une fonction de barrière intestinale altérée entraîne la fuite de produits bactériens de la lumière tels que les lipopolysaccharides hors de l'intestin, ce qui entraîne une augmentation de la transformation des cellules dendritiques en macrophages et un déplacement de la polarité des Lymphocytes T régulateurs vers les cellules Th1 libérant de l'interféron- γ , TNF Alpha. Cet état est pro inflammatoire.

A l'inverse, un régime sain riche en fruits, légumes, prébiotiques, probiotiques, vitamine D et limité en calories (sucre et graisse) favorise les bactéries type Lactobacilles et Bifidobactéries qui produisent les sécrétions comme le butyrate limitant la perméabilité intestinale et la transformation des cellules dendritiques avec une stimulation des lymphocytes T régulateurs maintenant une fonction immunitaire normale.

Les stratégies d'immunonutrition doivent moduler le microbiote intestinal et aider ainsi à atténuer et rééquilibrer un intestin inflammatoire

Les probiotiques en tant que thérapie

Les probiotiques peuvent être facilement incorporés dans l'alimentation naturelle par la consommation **d'aliments fermentés** (y compris le yaourt, le kéfir, le kombucha, la choucroute et autres légumes lactofermentés, le pain au levain, les fromages affinés type parmesan ou vieux comté >12 mois) ou consommés régulièrement en tant que supplément probiotique par compléments alimentaires.



Les microorganismes des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ainsi que la levure *Saccharomyces boulardii* font partie des candidats probiotiques les plus courants.

Curieusement, malgré le large succès des probiotiques dans les modèles animaux de colite, leurs effets dans les essais cliniques sur les MICI ont eu moins de succès, avec seulement de petits sous-groupes de patients traités présentant des effets bénéfiques pour le VSL 3. L'une des raisons de cet effet limité chez les patients atteints de MICI peut provenir de l'approche «one size fits all» couramment utilisée avec les probiotiques. On suggère que l'établissement de nouveaux microbes probiotiques dépendra du microbiote de base de l'individu ainsi que de la disponibilité des ressources nutritionnelles, ce qui confortera le rôle crucial des substrats alimentaires tels que les glucides fermentables et les prébiotiques dans la longue durée.

Prébiotiques : Créer de nouvelles niches pour les microbes intestinaux utiles

L'utilisation de prébiotiques est une stratégie prometteuse pour la promotion d'un microbiote intestinal plus sain. Les prébiotiques établis comprennent les fructanes de type inuline (fructo-oligosaccharides, inuline et oligofructose), les galacto-oligosaccharides et le lactulose. Parmi les autres hydrates de carbone fermentescibles qui ont montré un potentiel prébiotique, on peut citer l'amidon résistant, les b-glucanes, les oligosaccharides d'arabinoxylane, les xylo-oligosaccharides, les oligosaccharides de soja, les isomalto-oligosaccharides et la pectine.

Par exemple, il a été démontré que les prébiotiques à base de fructane de type inuline augmentaient le nombre de bactéries bénéfiques telles que *Bifidobacterium*, *F. prausnitzii* et *Lactobacillus*. Les prébiotiques peuvent également entraîner une augmentation de la production d'AGCC possédant les propriétés bénéfiques. Les prébiotiques régulent également l'immunité intestinale, principalement en raison de leurs effets indirects sur le microbiote intestinal et les métabolites qu'ils produisent.

Des différences marquées entre le type de prébiotique, la dose et la durée de l'intervention, la gravité, le type et le lieu de la maladie du patient, ainsi que des caractéristiques telles que l'âge, le sexe, les apports alimentaires habituels et la composition de base du microbiote intestinal ont probablement contribué aux différents effets observés entre les études.

Bien que les interventions prébiotiques ne conduisent généralement pas à des résultats défavorables chez les patients atteints de MICI, l'ensemble des données probantes ne suggère pas que les prébiotiques améliorent systématiquement les résultats des MICI. Il est possible qu'une approche personnalisée des interventions prébiotiques soit nécessaire car il est probable qu'une approche universelle pourrait être responsable, en partie, des incohérences dans les résultats. Les interventions prébiotiques lors de la rechute des MICI sont très prometteuses. Cependant, des essais comparatifs randomisés supplémentaires, bien conçus sont nécessaires avant que cette option de traitement complémentaire et alternatif puisse être systématiquement recommandée. Des recherches futures sont nécessaires pour définir le type des prébiotiques, la dose et le schéma d'administration (en combinaison avec un régime habituel ou d'exclusion, et/ou des probiotiques) idéaux pour une utilisation chez les patients atteints de MICI.

Restriction calorique

Quel rationnel ? [3, 4, 5, 6]

Des nutriments spécifiques peuvent jouer un rôle important dans le contrôle des MICI, mais un autre problème majeur déjà mentionné est le fait qu'un apport calorique excessif sur une base quotidienne crée une pression métabolique qui a un impact négatif sur l'homéostasie énergétique du corps entier, entraînant une inflammation systémique avec un effet au niveau cellulaire.

L'activation perpétuelle intracellulaire, des capteurs par les nutriments conduisent à l'activation des voies pro-inflammatoires intracellulaires. Il devient maintenant de plus en plus clair que les cellules immunitaires répondent directement aux différences de disponibilité des nutriments (principalement du glucose) dans leur environnement en modulant leurs fonctions effectrices.

Les capteurs d'énergie intracellulaires déterminent le destin des cellules grâce à l'intégration des signaux des nutriments. L'un des capteurs d'énergie intracellulaires est la cible mécanistique de la rapamycine (mTOR). Si l'apport calorique est excessif, la signalisation de type mTOR trop active laisse moins de possibilités de différenciation des cellules Treg en augmentant le nombre de cellules Th1 et Th17.



Cibler mTOR pourrait être une stratégie prometteuse pour rétablir l'homéostasie immunologique. Il existe plusieurs inhibiteurs pharmacologiques de la mTOR, à savoir la rapamycine et ses analogues ou la metformine. Dans un modèle de colite basé sur le DSS, le traitement par l'inhibiteur de mTOR atténue l'inflammation intestinale en réduisant le nombre de cellules Th1 et Th17 et en augmentant le nombre de cellules Treg dans le corps. En outre, la rapamycine a été utilisée avec succès dans une population pédiatrique présentant une MICI réfractaire. Cependant, ces médicaments ont des effets indésirables graves. L'un des suppresseurs les plus naturels et les plus puissants mTOR est la pénurie de nutriments. En effet, les périodes de jeûne ou de restriction calorique diminuent l'activité de mTOR, avec le potentiel de créer un environnement plus anti-inflammatoire.

Quelles modalités de restriction ?

Il existe différents types de restriction calorique :

- ▶ Un jeûne intermittent : tous les deux jours, un jour/semaine, de 16h... ;
- ▶ Une alimentation restrictive périodique ;
- ▶ Le jeûne prolongé d'au moins 3 jours. Il semble le plus susceptible de se révéler bénéfique avec une consommation calorique minimale ou un régime calorique restreint contenant des nutriments imitant le jeûne (également appelé « régime imitant le jeûne »).

Avantages du jeûne prolongé

Sur l'immunomodulation

Au cours d'un jeûne prolongé, un organisme subit un changement métabolique, passant d'une utilisation principalement d'hydrates de carbone à une utilisation de graisses prédominante (stockée). Cela change le métabolisme de la plupart des cellules, passant du glucose en tant que nutriment central à celui de corps cétoniques, dont le plus abondant est le b-hydroxybutyrate [7].

Les corps cétoniques tels le b-hydroxybutyrate, induit par le jeûne prolongé, présente de nombreux effets bénéfiques, notamment des propriétés anti-inflammatoires. Le b-hydroxybutyrate inhibe l'activation de l'inflammation de NLRP3 mitochondrial via l'activation médiée par SIRT3 de la superoxyde dismutase 2 ; il agit également comme inhibiteur de l'histone désacétylase, favorisant ainsi l'hyperacétylation des histones et l'induction ultérieure de gènes de réponse au stress, tels que le facteur de transcription forkhead box O3 (FOXO3) [8]. Le b-hydroxybutyrate régule aussi à la hausse l'autophagie, qui peut être déficiente chez les patients atteints de MICI, par le biais de la régulation médiée par FOXO3 de gènes importants de l'autophagie tels que ATG4, ATG5 ou LC3, mais également par inhibition indirecte de mTOR.

Le jeûne, on l'a vu, permet l'inhibition de mTOR et le jeûne prolongé augmente considérablement l'expression de DDIT4, inhibiteur de mTOR 156, ce qui indique un autre lien possible pour l'immunomodulation induite par le jeûne.

Dans un modèle animal de sclérose en plaques avec trois cycles de jeûne prolongé, on a constaté que le régime imitant le jeûne de 3 jours induisait non seulement l'apoptose des cellules T auto-immunes Th1 et Th17 effectrices, mais favorisait également l'expansion de la population de cellules Treg ainsi que du pool de précurseurs d'oligodendrocytes, limitant la part des macrophages [9]. Cela confirme le concept selon lequel la restriction calorique est capable de faire passer l'environnement immunitaire de types de cellules pro à anti-inflammatoires.

Sur le microbiote

Il est connu que le jeûne modifie la composition du microbiote intestinal chez la souris et très probablement chez l'homme. Bien qu'il reste encore à déterminer à plus grande échelle comment le jeûne module le microbiote intestinal, des études isolées ont montré une augmentation de *F. prausnitzii* et d'*Akkermansia muciniphila*, tous deux caractérisés comme reflétant un environnement intestinal anti-inflammatoire [10].

Sur le psychisme et le bien-être

Enfin, le jeûne prolongé a des effets positifs psychiques reconnus comme l'empowerment, l'introspection, la stabilisation émotionnel et positivité de l'humeur, baisse du stress, vitalité accrue dont les effets sur la qualité de vie des patients atteints de MICI est probable (données personnelles).



Pris ensemble, il semble probable que toute réduction substantielle des calories atténue l'inflammation. Par conséquent, les interventions qui réduisent l'apport calorique pourraient s'avérer un traitement complémentaire bénéfique pour les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires telles que les MICI, dans lesquelles le système immunitaire est activé de manière chronique.

Il y a des arguments pour préférer des périodes de jeûne prolongées. Ces épisodes de restriction facilitent l'implémentation associée de modification profonde au long cours de la qualité nutritionnelle, autre facteur influençant l'évolution des MICI.

L'impact de ces stratégies nutritionnelles sur le psychique et la qualité de vie sont indéniables. Elles s'intègrent dans une stratégie de prise en charge holistique de l'alimentation, gestion des émotions, du stress et de l'activité physique. Des outils d'accompagnement ou d'éducation thérapeutique physique ou mixte digitaux « plateforme phygitale » doivent être encouragés.

Des études dédiées dans les MICI sont à effectuer avec une évaluation de l'efficacité et des risques potentiels.

- ▶ La suppression de l'immunité pouvant toutefois entraver les réactions de protection contre les agents pathogènes, il est nécessaire de poursuivre les recherches pour déterminer si des périodes prolongées de jeûne ou de restriction calorique ont des effets négatifs sur la susceptibilité ou l'élimination des organismes infectieux ;
- ▶ Il est également important d'évaluer l'état nutritionnel de chaque patient avant de recommander un jeûne prolongé notamment dans le cadre des maladies de Crohn. Les patients souffrant de dénutrition ainsi que les enfants atteints de maladies intestinales susceptibles de développer un état nutritionnel inadéquat qui aurait un impact négatif sur leur croissance et leur développement ne doivent pas jeûner.

Les études cliniques devraient déterminer quels types de restriction calorique sont les plus sûrs et promettent les meilleurs résultats cliniques.

Références

1. Larissa S. Celiberto et al. Inflammatory bowel diseases and immunonutrition: Novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. *Immunology*, 2018;155, 36-52.
2. Bolte, L. et al. Towards anti-inflammatory dietary recommendations based on the relation between food and the gut microbiome composition in 1423 individuals. Presented at UEG Week Barcelona October 21, 2019.
3. Buck MD, Sowell RT, Kaech SM, Pearce EL. Metabolic instruction of immunity. *Cell* 2017;169:570-86.
4. O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol* 2016;16:553-65.
5. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab* 2014;19:181-92.
6. Ma L, Dong W, Wang R, Li Y, Xu B, Zhang J et al. Effect of caloric restriction on the SIRT1/mTOR signaling pathways in senile mice. *Brain Res Bull* 2015;116:67-72.
7. Owen OE, Reichard GA, Patel MS, Boden G. Energy metabolism in feasting and fasting. *Adv Exp Med Biol* 1979;111:169-88.
8. Traba J, Geiger SS, Kwarteng Siaw M, Han K, Ra OH, Siegel RM et al. Prolonged fasting suppresses mitochondrial NLRP3 inflammasome assembly and activation via SIRT3 mediated activation of superoxide dismutase 2. *J Biol Chem* 2017; 292:12153- 64.
9. Choi IY, Piccio L, Childress P, Bollman B, Ghosh A, Brandhorst S et al. A diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms. *Cell Rep* 2016;15:2136-46.
10. Remely M, Hippe B, Geretschlaeger I, Stegmayer S, Hoefinger I, Haslberger A. Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127:394-8.

Lien d'intérêt : aucun