Hôtel Marriott
Rive Gauche Paris 14ème

forums
Journée
de réflexion
& formations
du CREGG

CREGG
Club de Réflexion des Cabinets
et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie

MICI

MICI et Nutrition/jeûne

Dr Guillaume BONNAUD, Président CREGG

Toulouse

Pathogénie des MICI

- Rôle du style de vie «occidental» sur le dérèglement du microbiote : 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 potentiels, tels 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.

- Changement de paradigme :

On disait « la MICI se produit chez des individus génétiquement prédisposés en raison d'une réponse immunitaire inappropriée aux microbes entériques commensaux »

On pense plutôt , ***que le microbiote anormal / microbiote aberrant déclenche et / ou favorise la réponse immunitaire dommageable observée dans la MICI.***

- Besoin d'analyse de l'immunonutrition, en référence aux effets des nutriments 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.

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

TTT actuel des MICI

- Les traitements de MICI actuels présentent des limitations importantes :
  - *Ne fonctionnent que dans des sous-ensembles de patients*
  - Quand efficaces, peuvent également induire *des effets indésirables importants.*
- Les **approches alternatives** rationnelles ou **complémentaires** ciblant le microbiote intestinal et le système immunitaire par le biais de la modulation alimentaire font 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 vaginale), l'environnement (pollution, mode de vie), l'allaitement, le régime alimentaire, la génétique, les infections, l'utilisation d'antibiotiques, l'âge et l'hygiène, les conditions de conservation des aliments.
- Les humains et leur microbiote intestinal ont également 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 aidant 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.

MICI et dysbiose

- 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 :*
  ***-faible diversité microbienne*,**
  -une *abondance réduite* des espèces de Bifidobacterium, Lactobacillus et Faecalibacterium prausnitzii,
  - une plus grande abondance de pathobiontes tels que E. coli EI et Clostridium difficile
  - entraînant des *concentrations en AGCC inférieures* par rapport à des individus en bonne santé.

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

- La nutrition est un élément essentiel de la santé qui peut influer sur l'apparition et la progression des MICI*.
- 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 surtout de sucre de lipides; d'aliments transformés riches et riches en calories 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 remarquable que plusieurs aliments présents dans le régime alimentaire occidental ont des effets néfastes sur l'intestin et les microbes, ainsi associés à un risque accru de développer une MICI. Ces aliments comprennent les ***édulcorants artificiels non caloriques, l'alcool (hors vin rouge modéré), les conservateurs et les stabilisants, les glucides raffinés et de grandes quantités de produits animaux transformés*, en particulier de viande**.
- Il est intéressant de noter que la plupart des *denrées alimentaires considérées comme néfastes pour le régime occidental sont également des aliments riches en calories, a*lors 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 et d'inflammations telles que le diabète de type 2 et les MICI.**
- 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 du réticulum endoplasmique.
- En accord avec cela, des recherches récentes suggèrent que limiter les nutriments ou même le jeûne peut avoir un effet opposé sur les cellules immunitaires et ainsi atténuer l'inflammation.

**Bolte, L. et al. 2019. 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.*

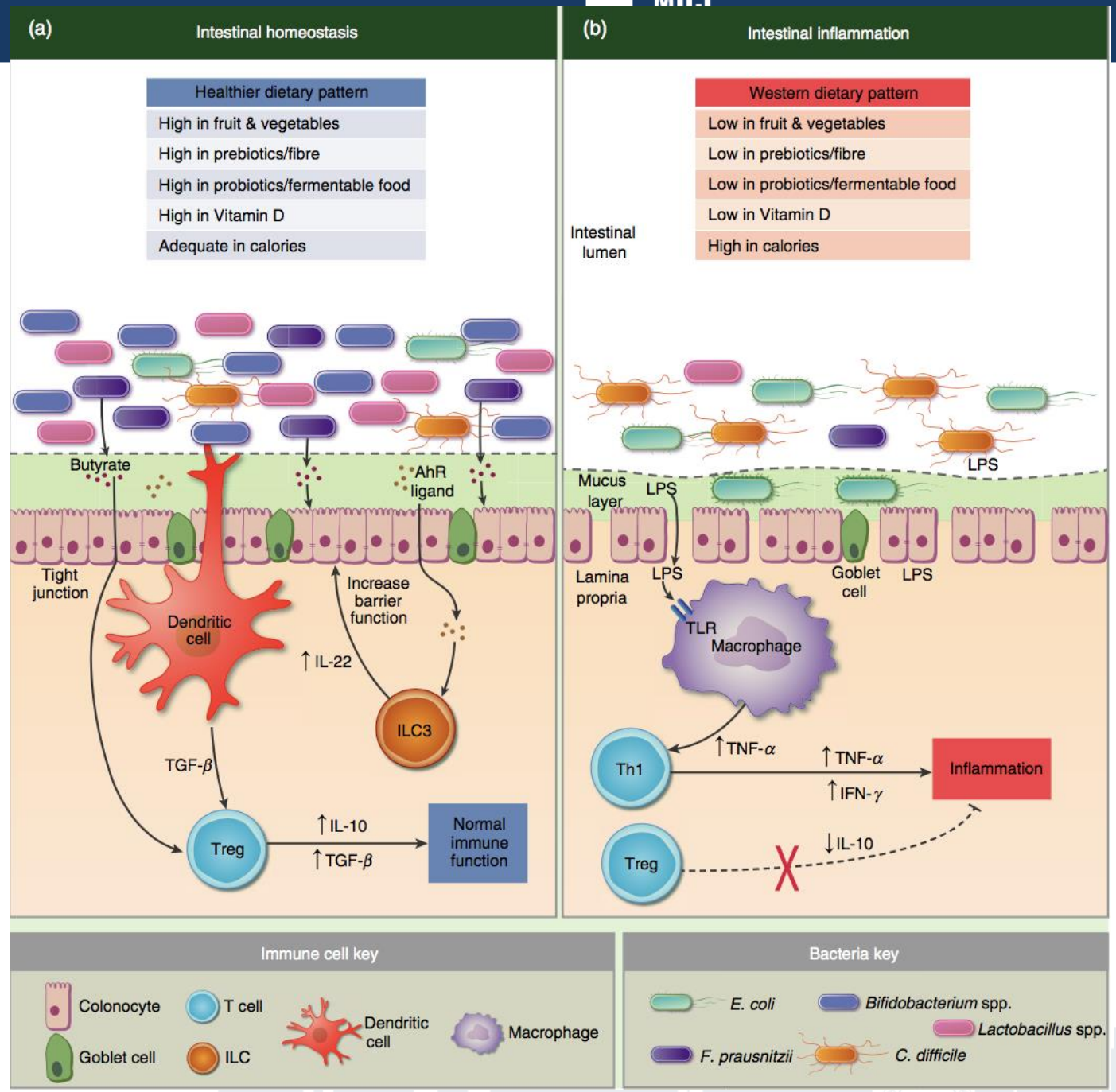
En plus ce régime occidental « pauvre » entraine un cercle non vertueux de dénutrition propre aux MICI

- Il est intéressant de noter que l'évolution clinique des MICI elle-même peut nuire à l'absorption des nutriments, car 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 et l’ac folique, vitamine B12, vitamine A et vitamine D.
- Une malnutrition causale aggravée par la maladie

Immunonutrition

Un 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.



Changer le microbiome intestinal : Les **probiotiques** naturels en tant que thérapie

- Les probiotiques peuvent être facilement incorporés dans l'alimentation par la consommation **d'aliments fermentés** (y compris le yaourt, le kéfir, le kimchi, la choucroute, légumes lactofermentés) ou consommés quotidiennement en tant que supplément probiotique.
- 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.

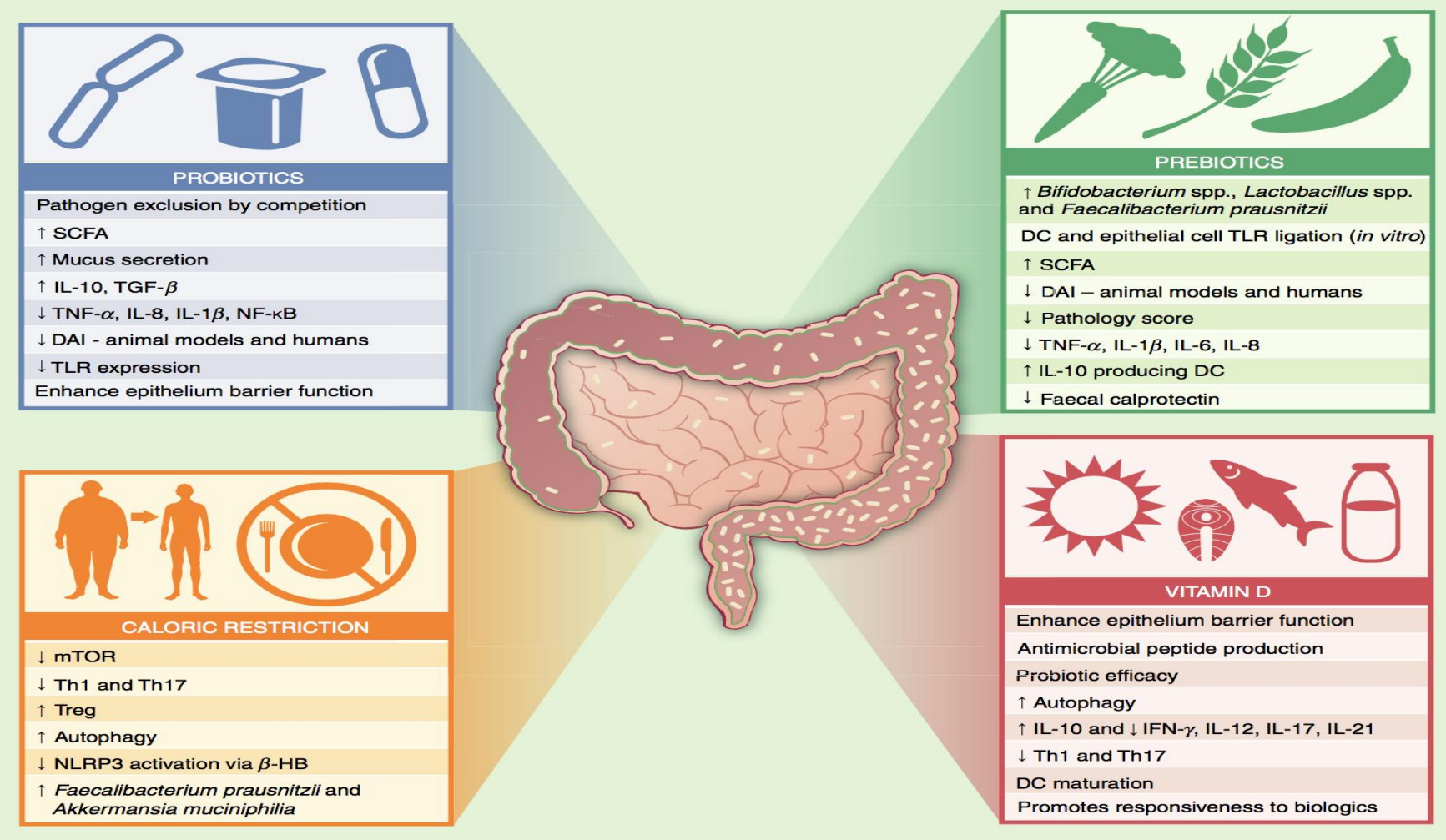
  L'une des raisons de cet effet limité chez les patients atteints de MICI peut provenir de l'approche «one size fits all» couramment utilisée avec les probiotiques..

Prébiotiques :
Créer de nouvelles niches pour les microbes intestinaux utiles

- Les prébiotiques établis comprennent les fructanes de type inuline (fructo-oligosaccharides, inuline et oligofructose), les galacto-oligosaccharides et les lactulose,l'amidon résistant, les b-glucanes, les oligosaccharides d'arabinoxylane, les xylo-oligosaccharides, les oligosaccharides de soja, les isomalto-oligosaccharides et la pectine.
- Mécanismes :

- Rôle bénéfique sur le microbiote , démontré pour les prébiotiques à base de fructane de type inuline qui augmentent le nombre de bactéries bénéfiques telles que Bifidobacterium spp., F. prausnitzii et Lactobacillus spp.
- Augmentation de la production de AGCC
- Régulent également l'immunité intestinale, principalement en raison de leurs effets indirects sur le microbiote intestinal et les métabolites qu'ils produisent.

Résumé des stratégies d'immunonutrition qui modulent le microbiote intestinal et aident à atténuer et rééquilibrer un intestin inflammatoire



Restriction calorique – « Limiter le carburant du feu » Quel Rationnel ?

- 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 du nutriment intracellulaire , des capteurs 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.

Buck MD, Sowell RT, Kaech SM, Pearce EL. Metabolic instruction of immunity. Cell 2017; 169:570–86.
O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. Nat Rev Immunol 2016; 16:553–65.

Restriction calorique – « Limiter le carburant du feu » Quel Rationnel ?

- Les capteurs d'énergie intracellulaires déterminent le destin des cellules grâce à l'intégration des signaux de nutriments. L'un des capteurs d'énergie intracellulaires est la cible mécanistique de la rapamycine (inhibiteur 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. lamina propria. 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.

Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. Cell Metab 2014; 19:181–92.
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.

Restriction calorique
Quelles modalités?

- Il existe différents types de restriction calorique:

- un **jeûne intermittent** : tous les deux jours, un jour/semaine, de 16h…
- une **alimentation limitée dans le temps**.
- Le **jeûne prolongé** hydrique exclusif ou avec une consommation calorique minimale ou un régime calorique restreint contenant des nutriments imitant le jeûne (également appelé régime imitant le jeûne).

Is fasting beneficial for hospitalized patients with inflammatory bowel diseases?

Yong Eun Park[1,2], Yehyun Park[1,3], Soo Jung Park[1,3], Tae Il Kim[1,3], Won Ho Kim[1,3], Jung Nam Kim[4], Na Rae Lee[4], Jae Hee Cheon[1,3]

Un total de 222 patients atteints de MICI ou de maladie de Behcet intestinale, admis pour des symptômes liés à la maladie, ont été analysés rétrospectivement. Nous les avons divisés en 2 groupes: groupe de jeûne (autorisé à prendre des gorgées d'eau mais pas de nourriture au moment de l'admission) et groupe alimentaire (liquide reçu, régime doux ou régime général).

Conclusion :
En termes de réduction de l'activité de la maladie, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes à jeûn et les groupes diététiques chez les patients admis atteints de MICI, ce qui suggère que le jeûne imprudent n'est pas utile pour améliorer l'évolution de la maladie. Par conséquent, le régime par voie orale ne doit pas être évité sauf si le patient ne le tolère.

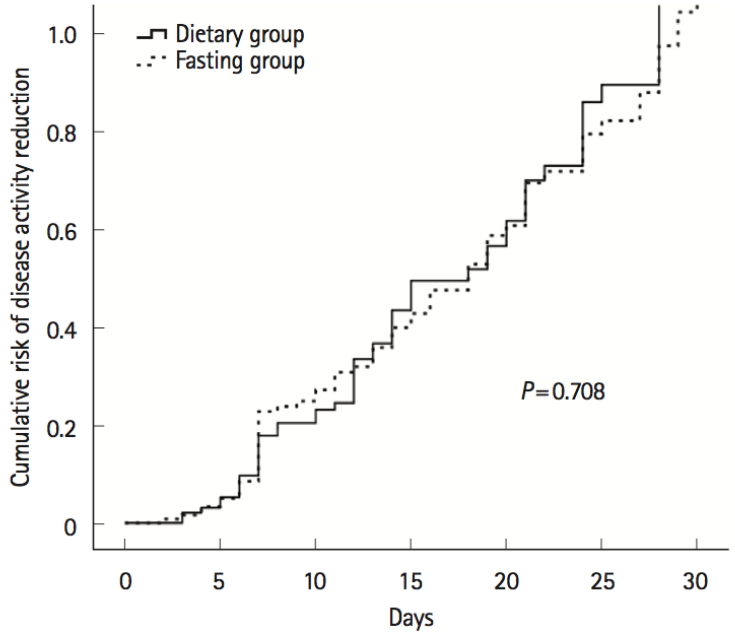


Fig. 1. Cumulative risk of disease activity reduction between the different diet prescriptions: dietary group and fasting group (Kaplan-Meier curves). Dietary group: liquid, soft, general diet; fasting group: no oral intake including water or water intake only.

Donc pas de diète hydrique exclusive en poussée

Intest Res, Published online July 19, 2019

Avantage du jeûne limité prolongé ?

- Cependant, le plus susceptible de se révéler bénéfique est un **jeûne prolongé** avec une consommation calorique minimale ou un régime calorique restreint contenant des nutriments imitant le jeûne (également appelé régime imitant le jeûne).

  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*

- Dans un modèle animal de sclérose en plaques, 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. 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.

*Owen OE, Reichard GA, Patel MS, Boden G. Energy metabolism in feasting and fasting. Adv Exp Med Biol 1979; 111:169–88.
**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.

Avantage du jeûne prolongé : **Sur l'immunomodulation**

- Le jeûne on l'a vu permet **l'inhibition de mTOR** et le jeûne prolongé augmentait considérablement l'expression de DDIT4 , inhibiteur de mTOR 156, ce qui indique un autre lien possible pour l'immunomodulation induite par le jeûne.
- En outre, **le corps cétonique le b-HB, induit par le jeûne prolongé a des propriétés anti-inflammatoires:**
  -inhibe l'activation de l'inflammation de NLRP3 mitochondrial via l'activation médiée par SIRT3 de la superoxyde dismutase 2 *
  -Le b-HB 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) .

  -En outre, b-HB régule à la hausse l'autophagie, qui peut être défectueuse chez les patients atteints de MICI, par le biais de la régulation à médiation par FOXO3 de gènes importants de l'autophagie tels que ATG4, ATG5 ou LC3, mais également par inhibition indirecte de mTOR

*Traba J, Geiger SS, Kwarteng Siaw M, Han K, Ra OH, Siegel RM et al.
Prolonged fast- ing suppresses mitochondrial NLRP3 inflammasome assembly and activation via SIRT3 mediated activation of superoxide dismutase 2. J Biol Chem 2017; 292:12153– 64.

Avantage du jeûne prolongé : **Sur le microbiote**

- Modifie la composition du microbiote intestinal chez la souris et chez l'homme mais comment ?
- Augmentation de F. prausnitzii et d'Akkermansia mucinophilia, tous deux caractérisés comme reflétant un environnement intestinal anti-inflammatoire.**

*** 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.*

Avantage du jeûne prolongé
Sur le psychisme et le bien être:

- 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).

Avantage du jeûne prolongé
Sur le psychisme et le bien être:

- Le switch métabolique est une perception de la possibilité de se sevrer d'une addiction au …. Sucre
  Aide pour sevrage tabagique ?

« 20 ans en tant que fumeuse et depuis une dizaine d'années petite fumeuse de 2-3 cigarettes le soir et un peu plus lors de soirées apéritives ; Cette courte période de jeune m'a permis de dire Stop à ces cigarettes auxquelles je m'accrochais, de façon très facile , étonnamment ! Vraiment , même entourée de fumeurs , je n ai pas envie de craquer »

« Le jeûne permet un face à face où l'honnêteté avec soi même est de mise et c'est comme si cela s'intègre en même temps dans le corps et le mental »

Avantage du jeûne prolongé
Sur le psychisme et le bien être: **La fatigue**

« La fatigue , latente et permanente que je vis au quotidien s'est atténuée au fur et à mesure du jeûne. Oui, étonnamment aussi , marcher 3 heures avec dans le sac à dos un bouillon, c'est possible ; moi qui marche en montagne je suis tjrs avec amandes, dattes et autres fruits secs pour me soutenir dans l'effort .

Là, ensemble , **avec le groupe** qui joue un rôle moteur aussi , je pense qu'il faut le souligner, ça le fait , l'effort physique est possible .

La reprise alimentaire m'a fait prendre conscience que le fait de manger avec le Crohn fatigue, en tout cas c'est mon ressenti. Le Choix de nos aliments est primordial, je pense .

Le fait de mettre notre corps en pause alimentaire , permet de reposer le système digestif et aussi de détoxifier le corps et ça , je pense que ça allège et le corps et l'esprit , que dis je , le mental :) .

En tout cas une sensation de légèreté s'installe à plusieurs niveaux.

et le fait de manger fatigue , c'est flagrant , alors autant bien choisir ses aliments... »

Avantage du jeûne prolongé
Sur la reprise en main de l'alimentation :

- Permet de comprendre et de faciliter le passage à une autre qualité de nutrition « non occidentalisée », autre facteur démontré influençant l'évolution des MICI *

« C'est que voila des années que j'entends parler des bienfaits de manger salé le matin et d'autant plus pour nous ; je n'arrivais pas à passer le cap , le jeune m'a vraiment permis de faire des changements qui m'étaient impossibles ou du moins me semblaient pas possibles ; et ce de façon facile d 'autant plus , il me semble que je ne trouve pas les mots pour traduire cette **facilité** avec laquelle se mettent en place les changements qui en plus sont nécessaires pour un mieux ÊTRE dans la maladie.

En tout cas voila 10 jours que je déjeune avec de bonnes huiles sur un pain sans gluten, des oeufs à la coque ou fromage frais , fini le beurre et les grignotage de 11h aux fruits sec et banane .

Voilà , le jeune a remis des compteurs zéros. »

**Bolte, L. et al. 2019. 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.*

Des supports organisationnels pour une prise en charge Holistique

- 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 au delà des prises en charges physiques individuelles ou en groupe.

Au total pour le jeûne

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

- Risques à évaluer :
  - 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. Mais que dire des immunosuppresseurs et biothérapies…
  - Il est également important **d'évaluer l'état nutritionnel de chaque patient** avant de recommander un jeûne prolongé.
  Les patients souffrant de malnutrition 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 être à mis à jeûn.

Hôtel Marriott
Rive Gauche Paris 14ème

forums Journée de réflexion & formations

du CREGG

5/6 et 7 Déc. 2019