

Inflammation silencieuse Racine de tous les maux?

Les découvertes révolutionnaires sont rares dans le domaine scientifique. Et elles sont encore plus rarement reconnues. C'est le cas de l'inflammation silencieuse, et c'est l'une des raisons pour lesquelles l'effet positif du lait et des produits laitiers dans ce domaine n'est pas encore bien connu.*

Les maladies non transmissibles (MNT) englobent toutes les maladies de civilisation connues, allant du diabète à la dépression en passant par les maladies cardiovasculaires et le cancer. Elles seraient responsables de 41 millions des 56 millions de décès survenus en 2017, avec une ten-



dance à la hausse (1). Elles sont toutes associées à un vieillissement prématuré et augmentent le risque d'années de souffrances et de mort précoce (2). Initialement, du fait de leurs caractéristiques variables, on considérait les MNT comme des maladies indépendantes les unes des autres, caractérisées par des pathologies du métabolisme individuelles. Entre-

temps, toutefois, les preuves de l'existence d'un dénominateur commun sont devenues si solides qu'on ne peut pratiquement plus nier son existence. Le Time Magazine lui a consacré sa page de couverture en 2004 déjà, sous le titre «The Secret Killer». Il y était question du lien surprenant, très justement décrit dans cette publication, entre l'inflammation silencieuse et ces différentes maladies.

L'inflammation silencieuse (CLIP)

Nous connaissons tous l'inflammation aiguë associée à une rougeur, un échauffement, une enflure et une douleur de la partie touchée du corps (3). C'est un processus vital, la réponse à une infection ou une lésion des tissus, qui a pour but de rétablir l'état sain et se termine par une phase anti-inflammatoire (4). L'inflammation silencieuse passe par contre inaperçue, comme son nom l'indique. Il n'y a pas de signes d'inflammation aiguë, et, principal problème, il n'y a pas non plus par la suite de réaction anti-inflammatoire (4). L'anglais connaît différentes expressions pour désigner l'inflammation silencieuse, dont la plus facile à retenir est la *CLIP* (*Chronic Low-grade Inflammation Profile or Phenotype*) (5). Le «C» en est un élément important, car l'état chronique est la cause de tous les problèmes. Il faut également souligner l'importance de la notion de «secret» déjà relevée dans le titre anglais choisi par le Time Magazine, et qui doit



être interprétée dans le sens de «inconnu» ou «inaperçu». C'est ainsi que la CLIP est également appelée «tueuse silencieuse».

La CLIP est avant tout un stress chronique affectant un tissu, suivi d'un trouble de l'homéostasie (6). Elle bouleverse le métabolisme sain, et selon le type et la localisation du tissu stressé, favorise l'apparition de l'une des MNT (Fig. 1) (7).

Même s'il n'existe guère de données publiées sur la prévalence de la CLIP dans la population, les données accessibles au grand public de l'enquête américaine sur la santé et l'alimentation *NHANES* permettent de la calculer pour les États-Unis. La CLIP est définie comme la situation qui s'installe lorsque la teneur du sang en hsCRP est située entre 1 et 10 mg/l; des valeurs inférieures étant considérées comme propres à un bon état de santé, des valeurs supérieures comme un signe d'inflammation aiguë (3, 8, 9). Selon l'enquête *NHANES-2009-2010*, 53 % de la population adulte des États-Unis présente une teneur en hsCRP située entre 1 et 10 mg/l. C'est dire que la CLIP y est extrêmement répandue.

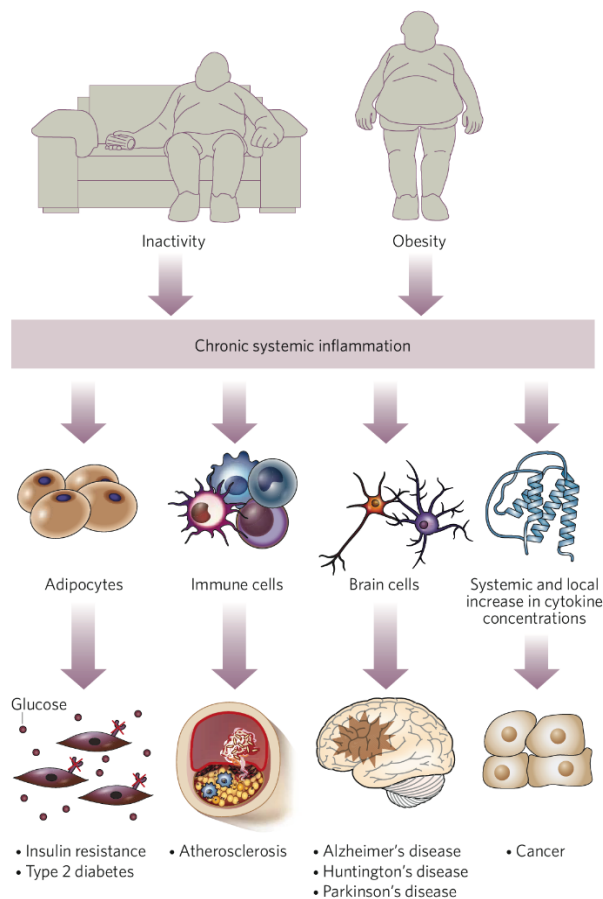


Figure 1. Inflammation chronique et maladies⁷.

Principales causes de la CLIP

Sur le plan biochimique, les voies métaboliques communes dans l'inflammation aiguë et la CLIP posent un problème pour l'amorce d'une médication. Si l'on bloque les cytokines pro-inflammatoires pour faire baisser la CLIP, on réprime automatiquement aussi l'inflammation aiguë. Dans la première étude sur l'utilisation d'un bloquant de l'IL-1 β dans la prévention secondaire après un infarctus du myocarde, il a été possible d'abaisser le marqueur de la hsCRP de 60 % - sans influencer les lipides sanguins - et d'obtenir une réduction significative de 15 % des incidents cardiovasculaires. Ce résultat a été célébré haut et fort et vu comme une confirmation que les maladies cardiovasculaires représentent un processus inflammatoire. Cependant, il y avait aussi 70 % de décès en plus dus à des infections (10), ce que les rapporteurs ont toutefois en général omis de mentionner.

La voie la plus efficace pour la prévention de la CLIP semble être de s'attaquer directement aux causes, dont les principales sont les suivantes: surpoids (prononcé), manque d'activité physique, tabagisme, alimentation «surinflammatoire», stress psychique, divers facteurs de l'environnement et, dans une plus faible mesure, la prédisposition génétique (11). Il est important de prendre en compte l'existence de cercles vicieux, comme le montre l'exemple du surpoids et du diabète. Les adipocytes sécrètent davantage de cytokines pro-inflammatoires et favorisent ainsi la résistance à l'insuline, avec le risque diabétique accru qui s'ensuit (12, 13).

CLIP et alimentation

Le lien entre alimentation et CLIP est clairement établi. Plus de 200 études et une dizaine de méta-analyses sont consacrées uniquement au *Dietary Inflammatory Index ou DII*, qui est devenu ainsi le marqueur indirect le mieux étudié pour la détermination du potentiel inflammatoire des aliments (14). Le DII se base sur une analyse poussée de quelque 2000 études sur la modulation des biomarqueurs de l'inflammation par les nutriments. À partir de cette analyse, la probabilité qu'un nutriment réduise ou augmente l'inflammation a été calculée (15). Cela permet dès lors d'estimer le potentiel inflammatoire d'un aliment, ce qui a été fait récemment pour la nouvelle version de 2019 de la base de données suisse des valeurs nutritives (16).

Une autre méthode plus directe d'évaluation des liens entre l'alimentation et la CLIP est de déterminer la corrélation entre des ensembles d'habitudes alimentaires et des biomarqueurs de l'inflammation. Les résultats des études réalisées en la matière sont similaires à ceux obtenus par le biais du DII. L'un des travaux de revue probablement les plus exhaustifs jamais réalisés résume les constats d'une trentaine de méta-analyses sur l'alimentation de type méditerranéen, utilisant 37 paramètres de santé chez 12 800 000 probants (17). Plus l'alimentation se rapproche du régime méditerranéen, plus le risque de mort précoce ainsi que de nombreuses MNT est faible. Cela n'est pas vraiment nouveau, mais le lien entre le régime méditerranéen et le statut inflammatoire a pu maintenant être confirmé dans une grande cohorte d'adultes (18). Plus l'alimentation se rapproche du régime méditerranéen, plus l'ampleur d'une CLIP sera faible. Mais quel est le lien entre le lait et les produits laitiers et à la CLIP?

La CLIP et le lait

Ce n'est un secret pour personne: le lait et les produits laitiers ont longtemps passé pour néfastes en raison de leur teneur en acides gras saturés. Ce jugement ne se base cependant sur aucune preuve, et aujourd'hui, le lait et le fromage sont considérés comme bénéfiques pour la santé cardiométabolique (19). Il n'est donc pas étonnant que le calcul indirect par l'estimation du potentiel inflammatoire, tout comme les preuves plus directes, révèle que le lien entre la CLIP et la consommation de lait et de produits laitiers n'est pas défavorable, mais globalement plutôt bénéfique à la santé.

Il y a environ quatre ans déjà a paru en prépublication une synthèse, restée extrêmement actuelle, d'études concernant l'effet du lait et des produits laitiers sur l'inflammation (20). Elle concluait que l'on peut attribuer aux produits à teneur de matière grasse habituelle ou basse, tout comme aux produits fermentés, une activité anti-inflammatoire, sauf chez les allergiques aux protéines du lait de vache, qui affichent logiquement un statut pro-inflammatoire.

Les études par biomarqueurs conduites sur des adultes qui ont été publiées depuis ne contredisent pas ce résultat. Au contraire: dans une étude d'intervention, 120 femmes de poids normal ou obèses ont pris pendant 9 semaines environ 340 g de yogourt à teneur réduite en matière grasse ou de flan au soja isoénergétique de même composition en macronutriments. À jeun, le marqueur pro-inflammatoire TNF- α affichait dans le groupe «yogourt» une valeur environ 10 % inférieure, avec une différence significative par rapport au groupe du soja (21). La même étude a examiné la réponse inflammatoire après un repas riche en matière grasse pris peu après l'ingestion du yogourt ou du flan au soja. Dans le groupe ayant mangé du yogourt avant le repas, la réponse postprandiale de l'IL-6 était 70 % plus basse chez les femmes obèses que chez les femmes qui avaient pris du flan au soja, et toujours 43 % plus basse chez les femmes de poids normal (22). Des observations similaires ont été faites dans une étude avec participation suisse. Ici, 14 jeunes hommes bien portants ont pris pendant 14 jours 400 g d'un yogourt probiotique ou d'un lait acidifié (23). Après 14 jours, la réponse de l'IL-6 après un repas riche en matière grasse était, dans les deux interventions, massivement plus basse qu'avant l'intervention. La même observation a été faite pour la réponse du TNF- α . Par ailleurs, une intervention de 6 semaines avec 3 portions supplémentaires de lait ou de produits laitiers améliorait significativement de 7 % la teneur en TNF- α chez des femmes adultes ayant un syndrome métabolique et qui consommaient peu de lait et de produits laitiers (chez des hommes adultes avec un syndrome métabolique, par contre, le TNF- α restait inchangé) (24). On a constaté enfin chez 112 adultes ayant une inflammation silencieuse une réduction de 7 % de la CRP et de 20 % de l'IL-6 après une augmentation de la consommation de lait et de produits laitiers de 2 à 3,5 portions quotidiennes (25).

Résumé

L'inflammation silencieuse (CLIP) augmente généralement avec un mode de vie «malsain». Le lien désormais fait entre les MNT et la CLIP explique maintenant pourquoi les changements de mode de vie ont une influence aussi notable et variée sur la santé. La CLIP explique aussi pourquoi un mode de vie sain va habituellement de pair avec un risque moindre de mort précoce, permettant ainsi d'éviter les troubles liés au vieillissement. À l'avenir, il faudrait donc attirer davantage l'attention sur la CLIP, et en informer en conséquence les spécialistes du domaine de la santé dans son ensemble.

Bibliographie

1. Roth GA, Abate D, Abate KH et al.: Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736–1788.
2. James SL, Abate D, Abate KH et al.: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789–1858.
3. Antonelli M, Kushner I: It's time to redefine inflammation. *FASEB J.* 2017; 31: 1787–1791.

4. Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428–435.
5. Chen Y, Liu S, Leng SX: Chronic Low-grade Inflammatory Phenotype (CLIP) and Senescent Immune Dysregulation. *Clinical Therapeutics* 2019.
6. Scivo R, Vasile M, Bartosiewicz I et al.: Inflammation as "common soil" of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 369–374.
7. Handschin C, Spiegelman BM: The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454: 463–469.
8. Ridker PM: A test in context: High-sensitivity C-reactive protein. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2016; 67: 712–723.
9. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al.: Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
10. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al.: Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N.Engl.J.Med.* 2017; 377: 1119–1131.
11. Colombani PC, Pritchard-Peschek K. *Low-grade chronic inflammation in non-communicable diseases. Reducing risk with a multifactorial and personalized approach.* Unpublished 2019.
12. Liu C, Feng X, Li Q et al.: Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2016; 86: 100–109.
13. Wang X, Bao W, Liu J et al.: Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013; 36: 166–175.
14. Hébert JR, Shivappa N, Wirth MD et al.: Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII) - Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. *Adv Nutr* 2019; 10: 185–195.
15. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG et al.: Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014; 17: 1689–1696.
16. Colombani P. *Die Zusammensetzung von Schweizer Lebensmitteln. Inklusive Angaben zum Entzündungspotenzial und der Säurelast.* Worb 2019.
17. Dinu M, Pagliai G, Casini A et al.: Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72: 30–43.
18. Bonaccio M, Pounis G, Cerletti C et al.: Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 107–113.
19. Mozaffarian D: Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: A comprehensive review. *Circulation* 2016; 133: 187–225.

20. Bordini A, Danesi F, Dardevet D et al.: Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57: 2497–2525.
21. Pei R, DiMarco DM, Putt KK et al.: Low-fat yogurt consumption reduces biomarkers of chronic inflammation and inhibits markers of endotoxin exposure in healthy premenopausal women: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2017; 118: 1043–1051.
22. Pei R, DiMarco DM, Putt KK et al.: Premeal low-fat yogurt consumption reduces postprandial inflammation and markers of endotoxin exposure in healthy premenopausal women in a randomized controlled trial. *J Nutr* 2018; 148: 910–916.
23. Burton KJ, Rosikiewicz M, Pimentel G et al.: Probiotic yogurt and acidified milk similarly reduce postprandial inflammation and both alter the gut microbiota of healthy, young men. *Br J Nutr* 2017; 117: 1312–1322.
24. Dugan CE, Aguilar D, Park Y-K et al.: Dairy consumption lowers systemic inflammation and liver enzymes in typically low-dairy consumers with clinical characteristics of metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr* 2016; 35: 255–261.
25. Labonté M-È, Cyr A, Abdullah MM et al.: Dairy product consumption has no impact on biomarkers of inflammation among men and women with low-grade systemic inflammation. *J Nutr* 2014; 144: 1760–1767.

Auteur

Dr Paolo Colombani, nutritionniste
Consulting Colombani Sàrl, 3076 Worb
consulting@colombani.ch

Newsletter pour les professionnels de la nutrition, avril 2019



Suisse. Naturellement.

www.swissmilk.ch