

Phytomicronutriments : de la plante au consommateur

Mardi 16 décembre 2014

L'innovation nutritionnelle au service de la prévention de l'ostéoporose

Yohann Wittrant - INRA Clermont-Ferrand



Yohann Wittrant

Unité de Nutrition Humaine (UNH, UMR1019)

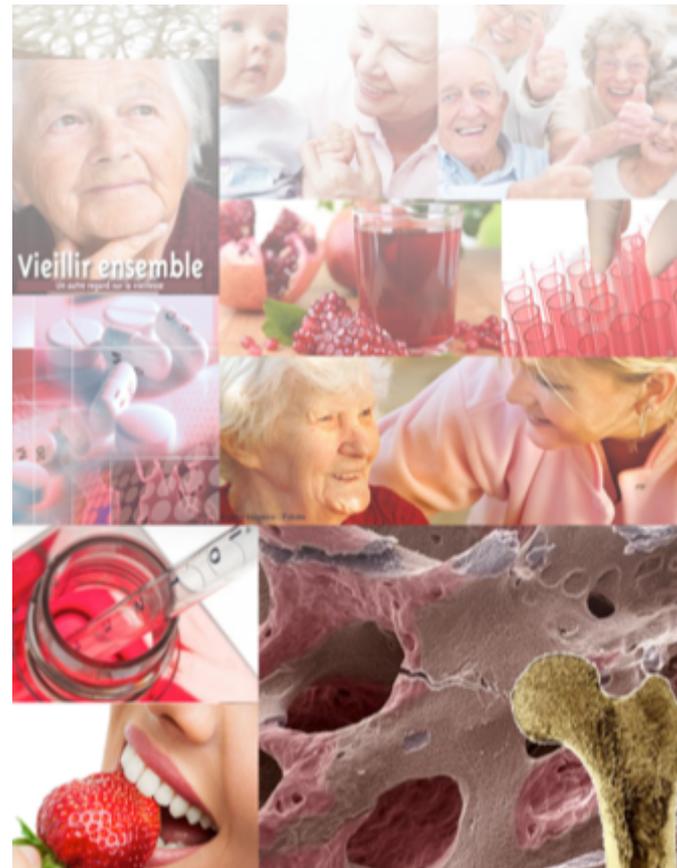
(INRA/Université d'Auvergne) FRANCE

Phone : 33 473 62 46 32

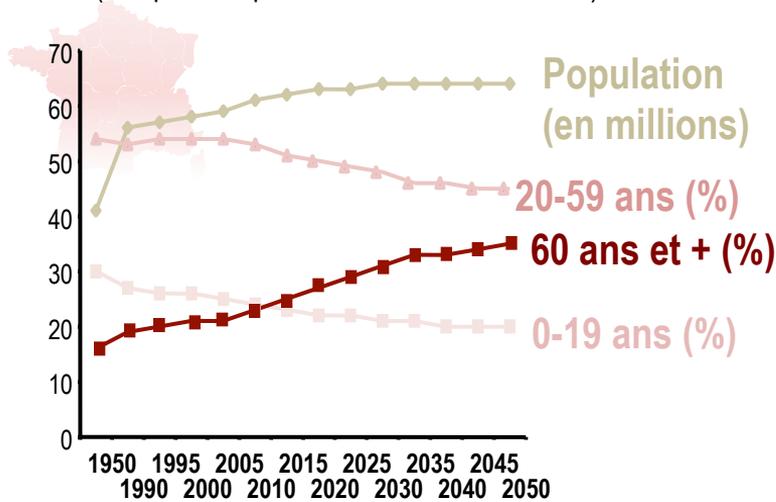
Email : yohann.wittrant@clermont.inra.fr

Stratégies nutritionnelles de prise en charge de l'ostéoporose:

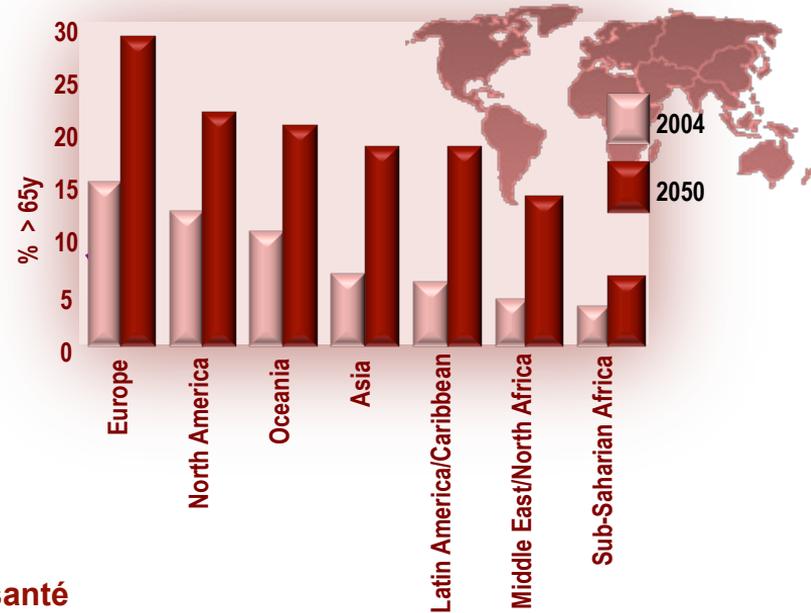
Les polyphénols



Evolution de la population de la France métropolitaine (D'après les prévisions de l'INSEE, 2003)



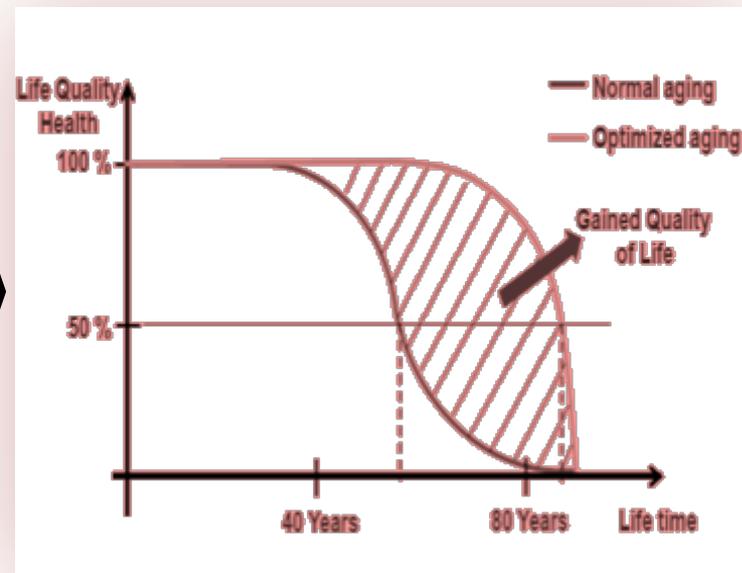
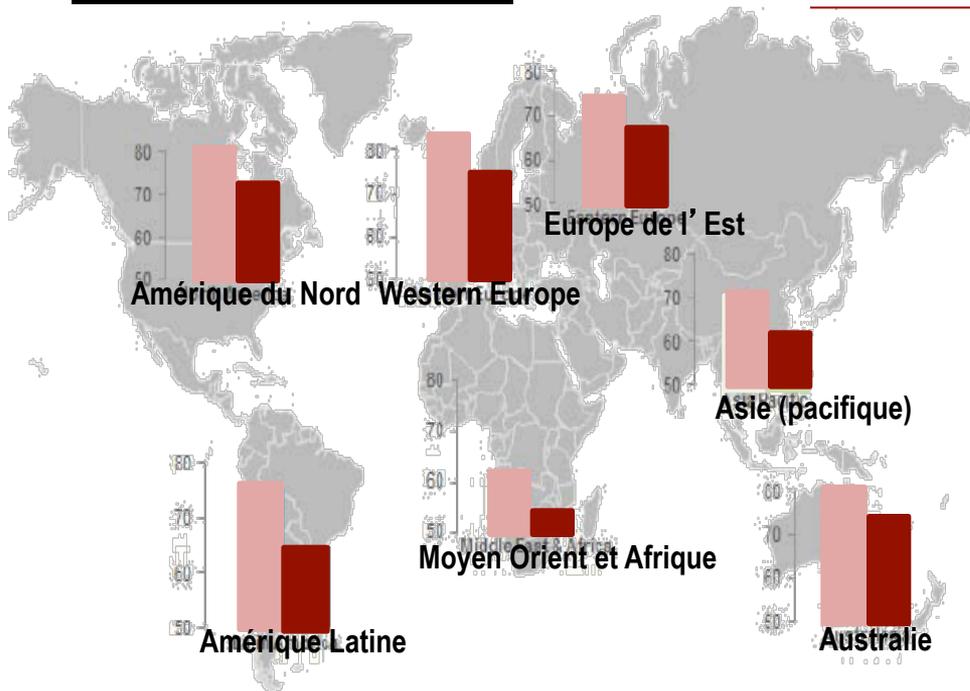
La population mondiale vieillit



Augmentation des >60 ans : +50% → Augmentation des coûts de santé

Une différence > 7 ans

Contexte socio-démographique



Atteintes locomotrices / Autonomie / Mortalité

Life expectancy at birth
Healthy life expectancy at birth

- OMS (2009): **25,2% de la mortalité mondiale** totale attribuable à des facteurs de risque d'origine nutritionnelle

La nutrition: déterminant majeur (levier) de la santé et des maladies chroniques

➔ **Atout pour la santé publique**

➔ **Atout pour l'innovation**



La santé osseuse, un problème sociétal majeur

Au niveau EU, le coût des fractures ostéoporotiques > coût migraines, infarctus, sclérose en plaques, maladie de Parkinson

Coût financier

30 billions € (Europe)

849 billions \$ (USA)

Coût sociétal

25-30% Mortalité

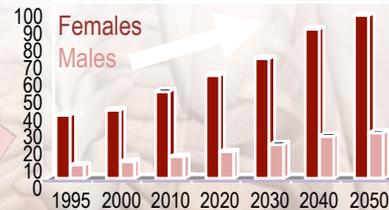
50% Séquelles

→ Entrée en dépendance

Epidemiologie

30% de la population

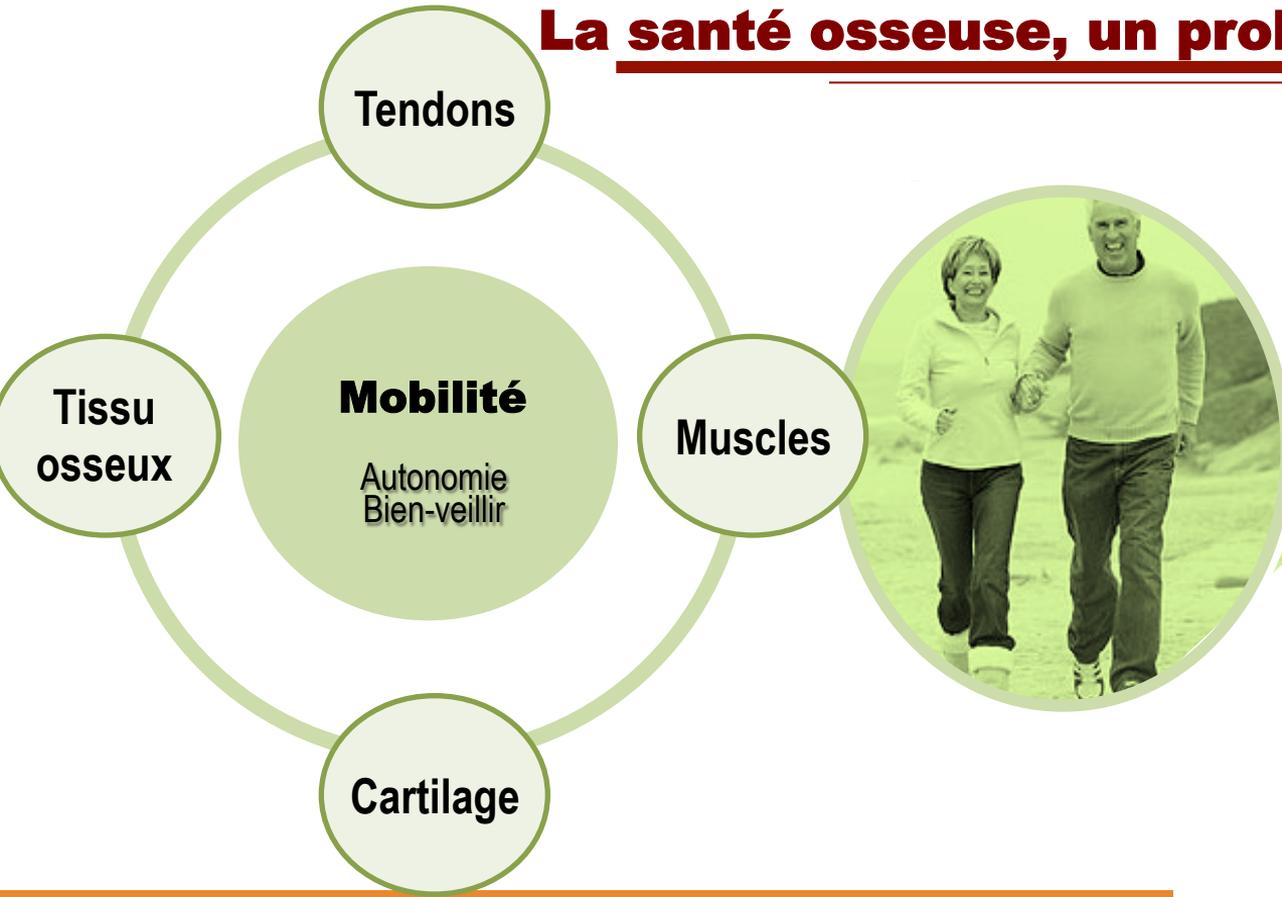
1000 fractures/heure dans le monde



Expected number of hip fractures (+135% (Gullberg et al., 1997))

Coût moyen d'1 fracture du col en France : 8 727 €
Budget annuel d'hospitalisation : 300 millions € (Données du Griot)

La santé osseuse, un problème sociétal majeur



Bases conceptuelles de la santé osseuse

L'ostéoporose est une pathologie systémique caractérisée par une réduction de la masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture trabéculaire, ce qui engendre une fragilité osseuse se traduisant par une ↗ du risque fracturaire

POSTMENOPAUSIQUE (Type 1)

Age: 50-65 ans
Sex ratio (F/H): 6 / 1
Site: colonne, poignet
Cause: carence hormonale

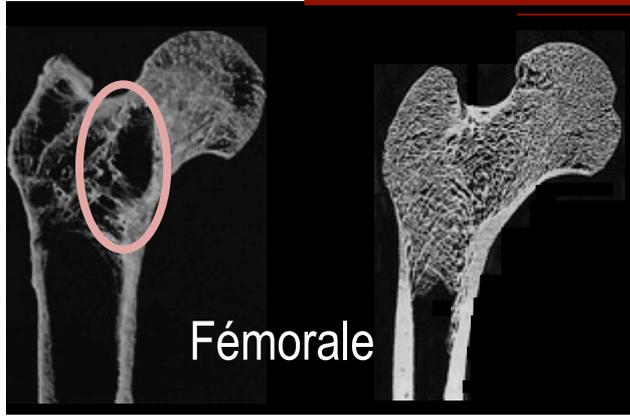
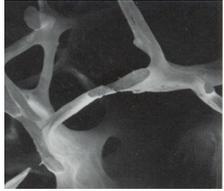
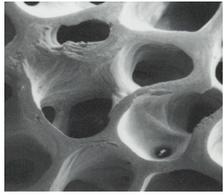


SENILE (Type 2)

Age: après 70 ans
Sex ratio (F/H): 2/1
Site: fémur
Cause: multifactorielle (inflammation)

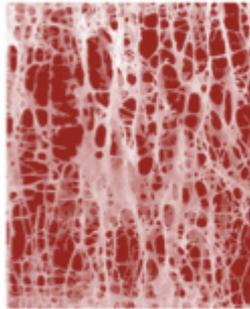
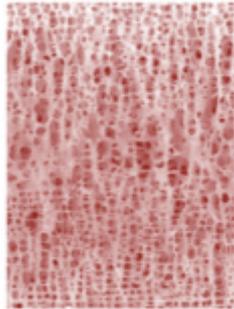
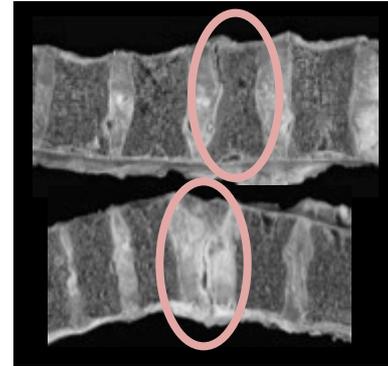


Bases conceptuelles de la santé osseuse



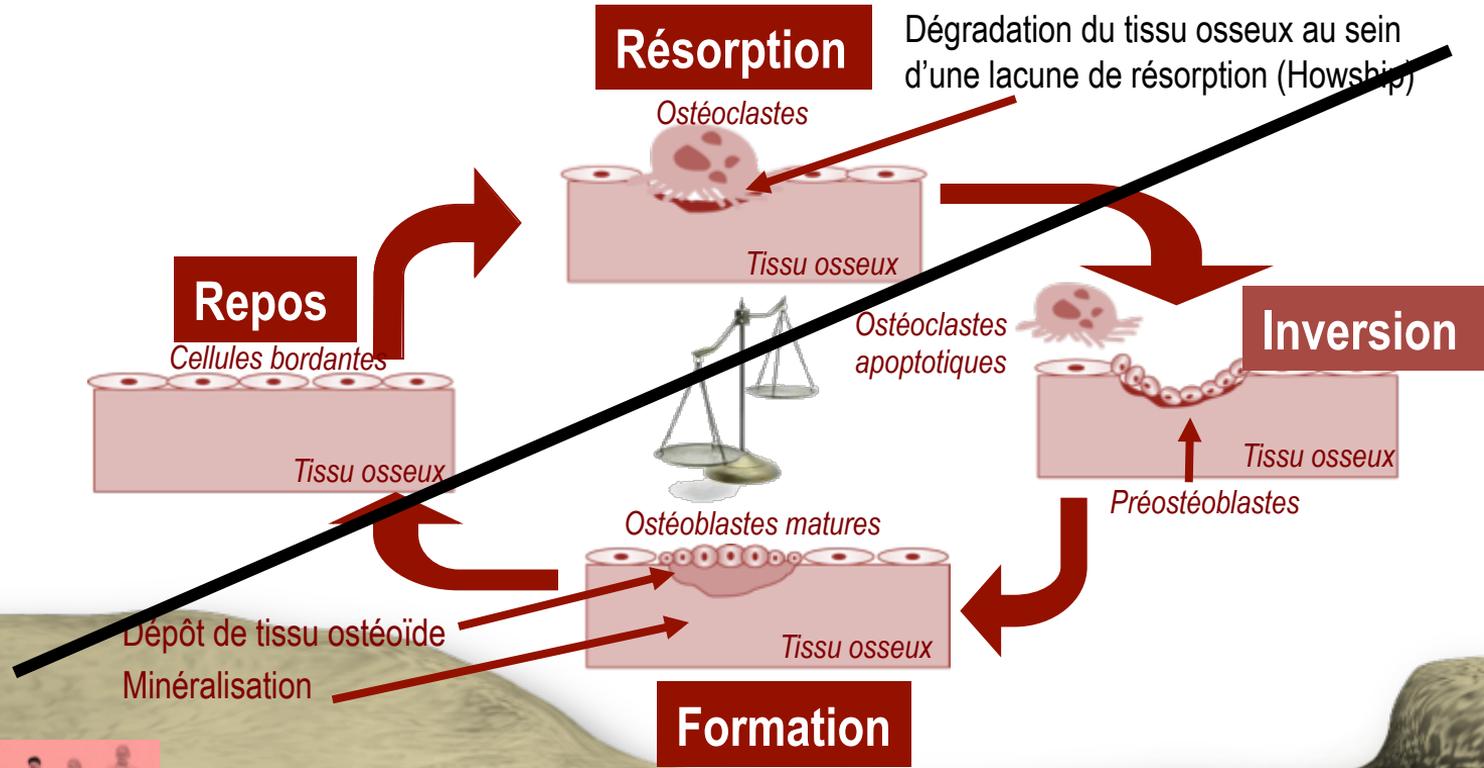
Fémorale

Vertébrale



Bases conceptuelles de la santé osseuse

Viellissement



Quelle place pour l'innovation ?

TRAITEMENTS PRÉVENTIFS

- Calcium
- Vitamine D

Seuls ou associés

- Absence de prophylaxie systématique
- Efficacité limitée

Allégation générique si > 120mg de calcium /100g
Pas d'allégation santé EFSA propriétaire

TRAITEMENTS CURATIFS

Biphosphonates

Mode d'emploi très strict

Effets secondaires : troubles digestifs, ulcérations de la muqueuse, Risque d'ostéonécrose de la mâchoire

MSRE

Absence d'efficacité sur les bouffées de chaleur

Strontium

Risques de thrombose veineuse

PTH

Coût, modalités d'administration

Anti-RankL

Injections Sc

Effets secondaires : douleurs (dos, abdomen, musculaires, osseuses), démangeaison, enflure au lieu d'administration

Une prise en charge limitée de l'ostéoporose

Parmi 1.654 patients (âge>50 ans) admis à l'hôpital pour une fracture résultant d'une chute (50 % FESF), à 1 an

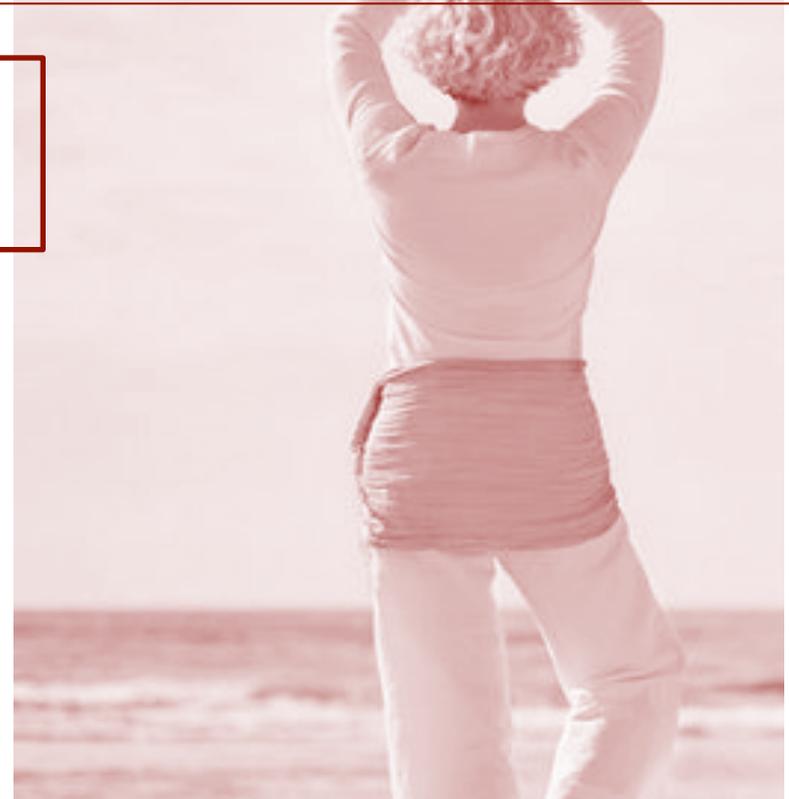
- 247 (15 %) prennent des médicaments contre l'ostéoporose

% de patients arrêtant le traitement à un an

Anti cholestérol	33%
Anti HTA	59%
Anti agrégants	68%
Anti psychotiques	74%
ANTI OSTEOPOROSE	77%
Glucocorticoïdes inhalés	87%

(Herings RMC, Chronic pharmacotherapy forever 2002.

Data from Dutch PHARMO Database)



Place de la nutrition dans la prévention de l'ostéoporose

L'ALIMENTATION DANS SA GLOBALITE EST PROTECTRICE

1- Eviter les carences en éléments constitutifs

- Respecter les besoins protéiques
- Optimiser les apports calciques
- Maîtriser l'absorption calcique intestinale (vitamine D)

2- Limiter les pertes calciques

- Eviter les régimes hypersodés / hyperprotéiques
- Associer produits animaux et produits végétaux

3- Fournir des aliments potentiellement protecteurs

- Lipides
- Vitamines (B, C, E, K)
- Polyphénols**
- Phyto-oestrogènes ?
- Minéraux / Oligo-éléments



Exemples de démarche d'innovation pour la prévention de l'ostéoporose

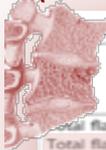
1. Le projet EVOSTIN



Pourquoi s'intéresser aux polyphénols ?

La consommation de polyphénols est corrélée avec la masse osseuse

(Welch et al., 2012)



Mean Spine Bone Density (g/cm³) in 3160 Female Twins Aged 18 to 79 Years According to Quintile of Total Flavonoid Intake

	Q1		Q2		Q3		Q4		Q5		% Difference of SD of spine BMD ^a	p
	Mean	SE										
Total flavonoids ^b	0.980	0.006	0.994	0.006	1.007	0.006	0.988	0.006	0.995	0.006		0.18
Total flavonoids ^c	0.975	0.006	0.993	0.005	1.001	0.006	0.991	0.006	0.996	0.006	14.7	0.030
Flavanones ^b	0.982	0.006	0.991	0.006	0.990	0.005	1.005	0.006	0.997	0.006		0.020
Flavanones ^c	0.982	0.006	0.992	0.006	0.991	0.005	1.004	0.006	0.995	0.006	9.1	0.11
Anthocyanins ^b	0.975	0.006	0.989	0.006	0.993	0.006	0.996	0.006	1.011	0.006		<0.001
Anthocyanins ^c	0.976	0.006	0.991	0.006	0.991	0.005	0.996	0.006	1.010	0.006	23.8	<0.001
Flavan-3-ols ^b	0.978	0.006	0.996	0.006	1.008	0.006	0.988	0.006	0.995	0.006		0.16
Flavan-3-ols ^c	0.972	0.006	0.996	0.006	1.010	0.006	0.990	0.006	0.996	0.006	16.8	0.056
Flavonols ^b	0.980	0.005	0.995	0.005	1.004	0.006	0.988	0.006	0.997	0.006		0.17
Flavonols ^c	0.976	0.006	0.994	0.005	1.006	0.006	0.991	0.006	0.997	0.006	14.7	0.005
Flavones ^b	0.983	0.006	0.982	0.006	0.993	0.006	1.002	0.006	1.004	0.006		0.001
Flavones ^c	0.986	0.006	0.981	0.006	0.991	0.005	1.000	0.006	1.005	0.006	14.7	<0.001
Polymers ^b	0.981	0.006	0.993	0.006	1.007	0.006	0.984	0.006	0.998	0.006		0.20
Polymers ^c	0.976	0.006	0.994	0.005	1.009	0.006	0.987	0.006	0.999	0.006	16.8	0.044

BMD = bone mineral density; BMI = body mass index; HRT = hormone replacement therapy; ANCOVA = analysis of covariance.

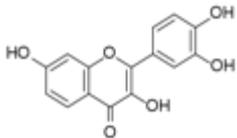
^aPercentage difference between Q5 and Q1 of the SD of spine bone density ((Q5-Q1)/SD)*100.

^bAdjusted for age.

^cAdjusted for age, menopausal status, BMI, physical activity, HRT medication, smoking habit, and energy intake; p for trend calculated using ANCOVA.

(Hardcastle et al., 2011) DMO fémorale DMO vertébrale

•Flavonols	•0.057**	•0.044*
•Flavones	•0.002	•-0.008
•Catéchines	•0.041*	•0.023
•Procyanidines	•0.068**	•0.043*
•Flavanones	•0.068**	•0.043*
• <u>Flavonoides totaux</u>	•0.054**	•0.036*

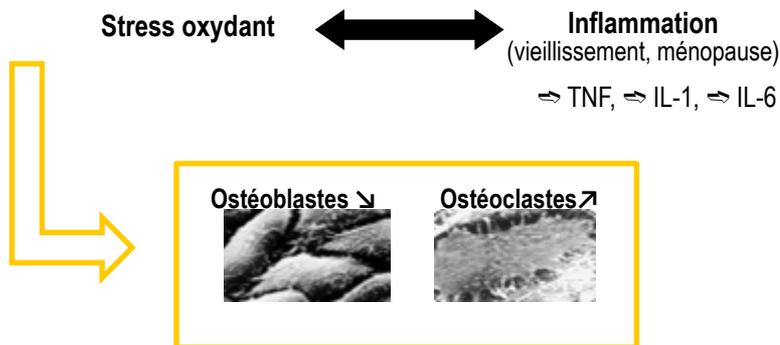


Pourquoi s'intéresser à la fisétine?

- La fisétine (ou fisétol) est un composé de la famille des flavonols
 - Les sources de fisétine sont les fruits rouges, et notamment les fraises (160 mg/kg), les pommes (27 mg/kg), le kaki (10 mg/kg)
- médecine asiatique traditionnelle pour combattre l'arthrite (*Rhus vermiciflua*, *Cotinus coggyria*)

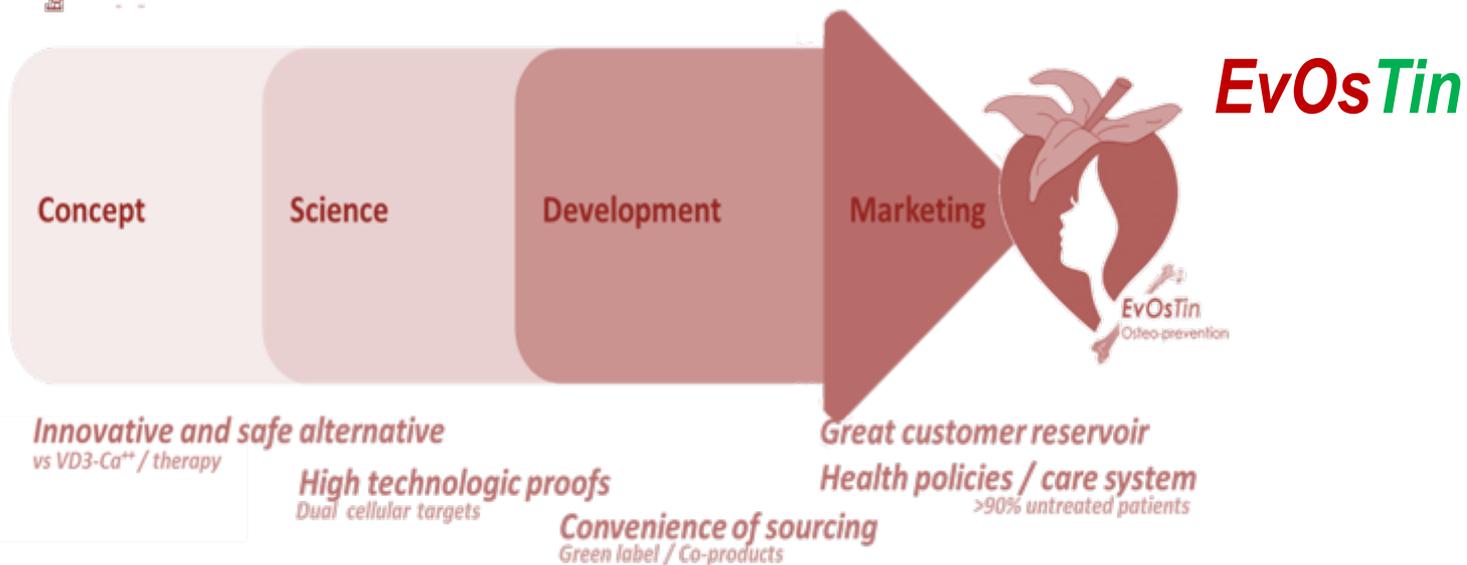
La fisétine inhibe le système NF- κ B dans les macrophages (cellules proches des ostéoclastes)

Les propriétés anti-inflammatoires de la fisétine ont été décrites dans divers modèles cellulaires et animaux



Objectifs généraux du programme Evostin

Innovative Science-based Nutrition for Bone Health

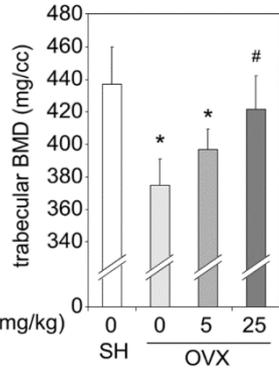


De l'expertise académique (INRA) au savoir faire industriel (3iNature)

Démonstration *in vivo* de l'effet ostéoprotecteur de la fisétine

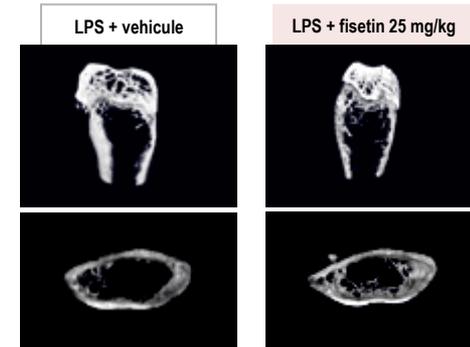
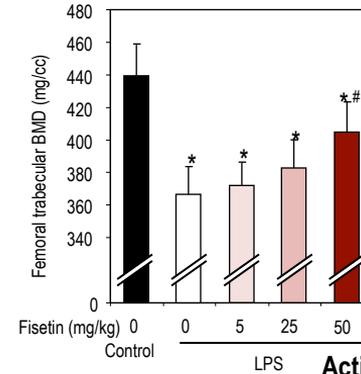
La FISETINE prévient la perte osseuse induite par l'inflammation
... et par ovariectomie

OVARIECTOMIE

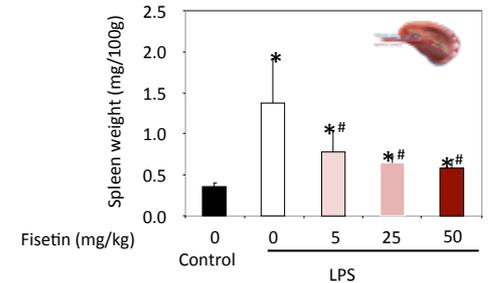


	OVX	OVX + fisetin	p value
BV/TV (%)	13.40 ± 1.74	16.13 ± 0.96	0.034
Tb.Th (μm)	70.35 ± 1.295	72.85 ± 1.563	0.049
Tb.N (mm ⁻¹)	1.90 ± 0.22	2.21 ± 0.12	0.046
Tb.Sp (μm)	285.68 ± 54.69	265.50 ± 29.41	0.540

INFLAMMATION



Action anti-inflammatoire de la FISETINE

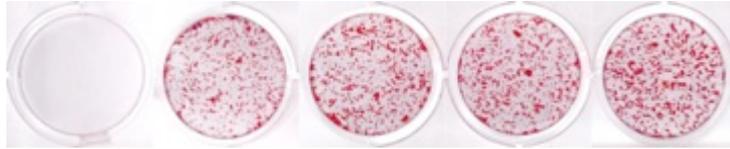


La fisétine stimule la formation osseuse *in vitro*

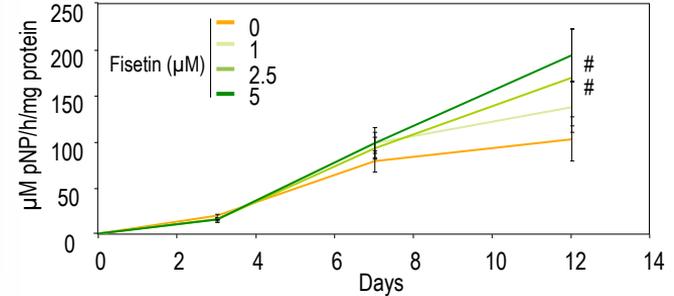
Stimulation de la différenciation et de l'activité des ostéoblastes

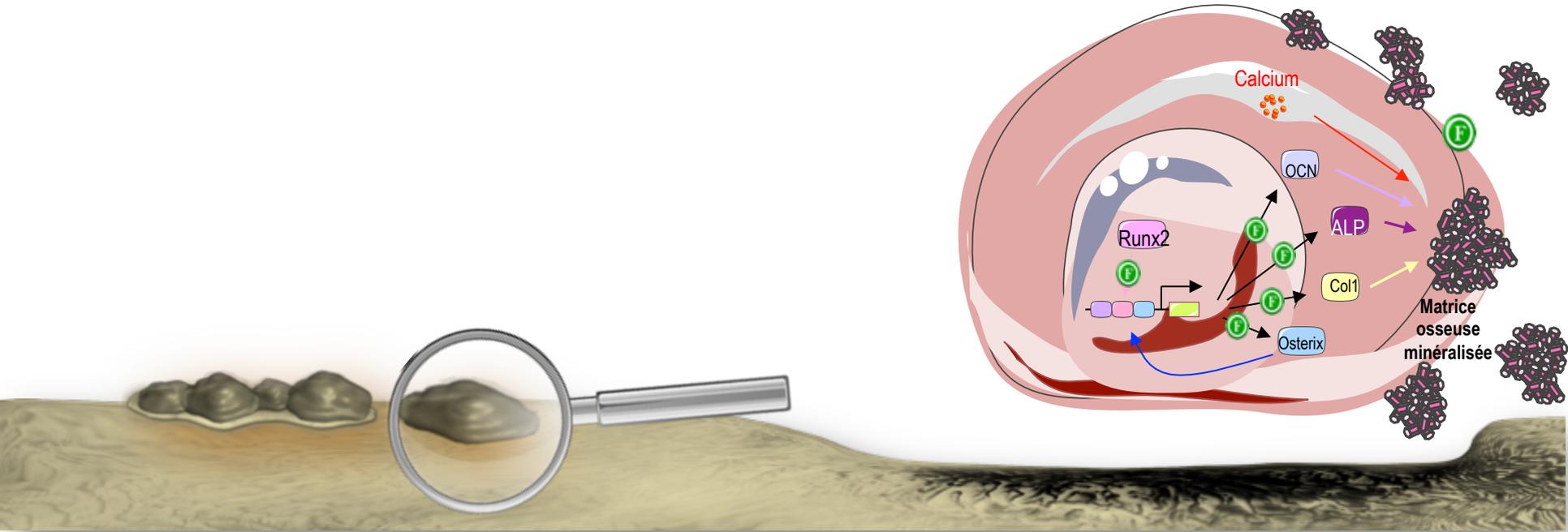
Minéralisation

Fisetin (μM)	0	0	1	2.5	5
AA/ β GP	-	+	+	+	+



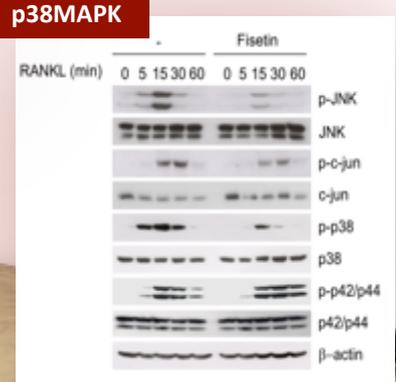
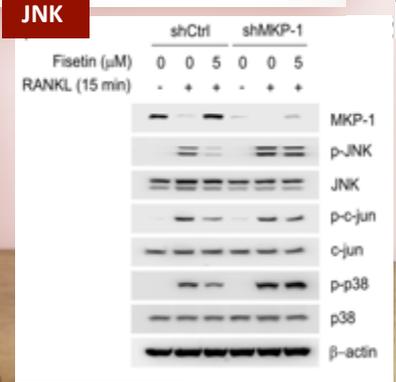
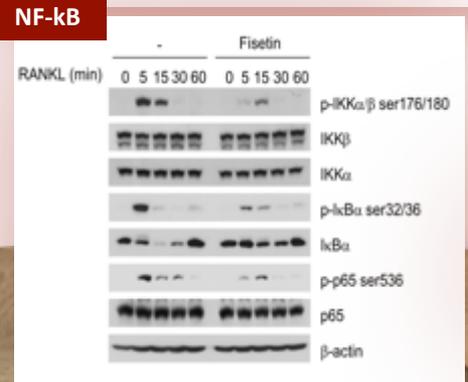
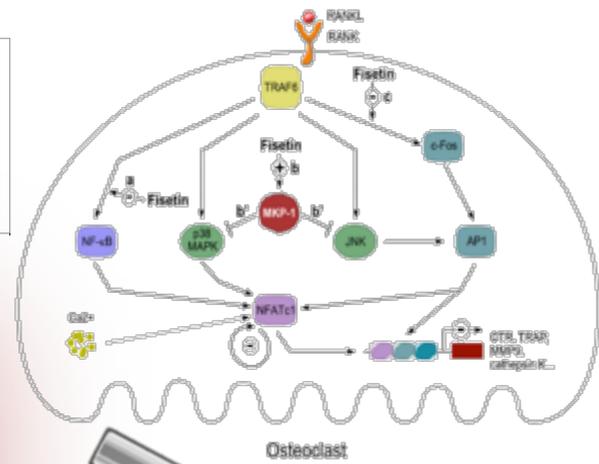
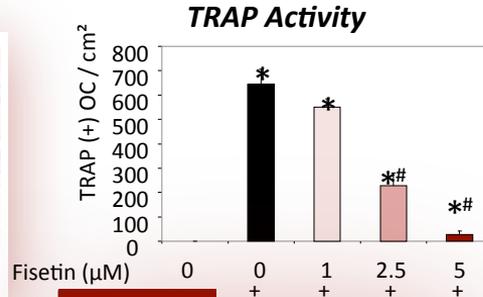
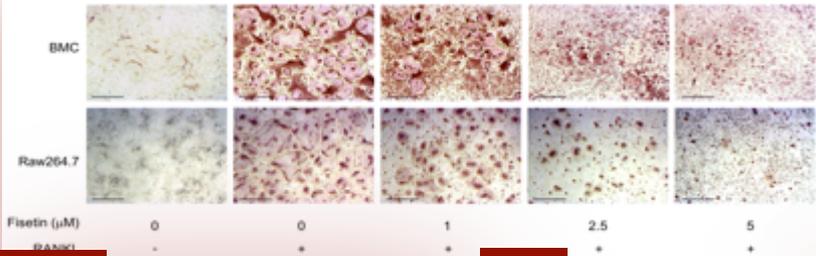
Activité ALP



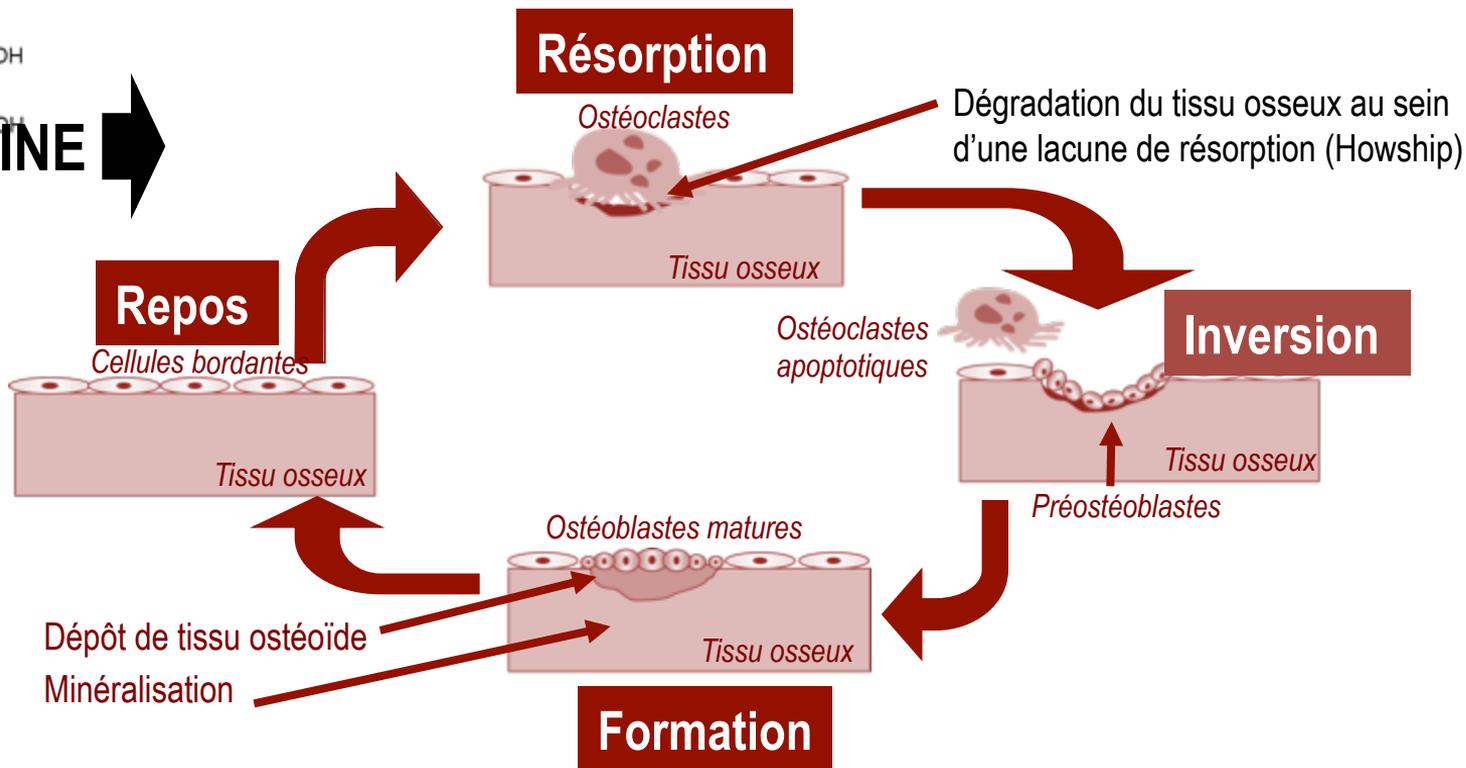
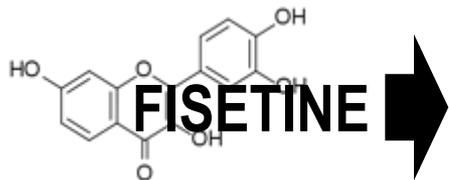


La fisétine inhibe la résorption osseuse *in vitro*

Inhibition de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes



La fisétine permet un rééquilibrage du remodelage osseux



Le DHA permet d'exacerber le potentiel de la fisétine

RANKL

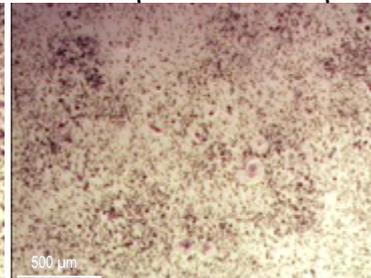
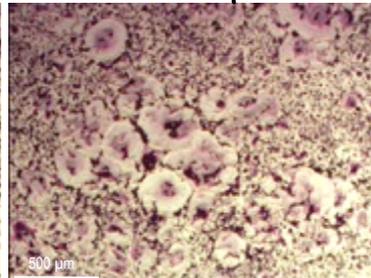
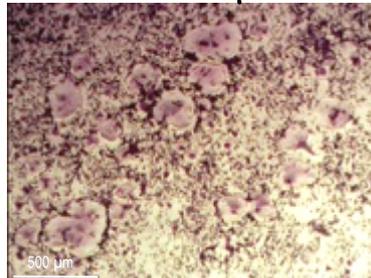
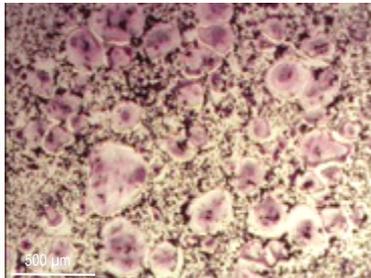
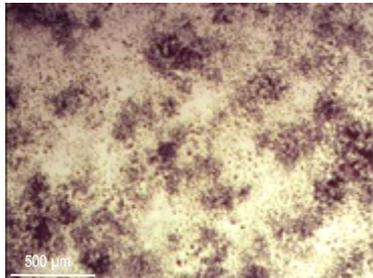
Control

-

Fisetin 5 μ M

DHA 50 μ M

Fisetin 5 μ M + DHA 50 μ M



Le DHA agit de façon synergique avec la fisétine pour inhiber la différenciation ostéoclastique et donc freiner la résorption osseuse

Brevet: 1354275 Léotoing Coxam Wittrant

Osteoclast number

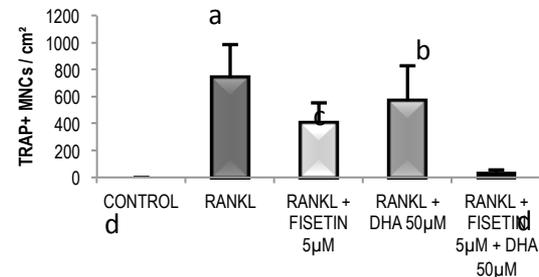
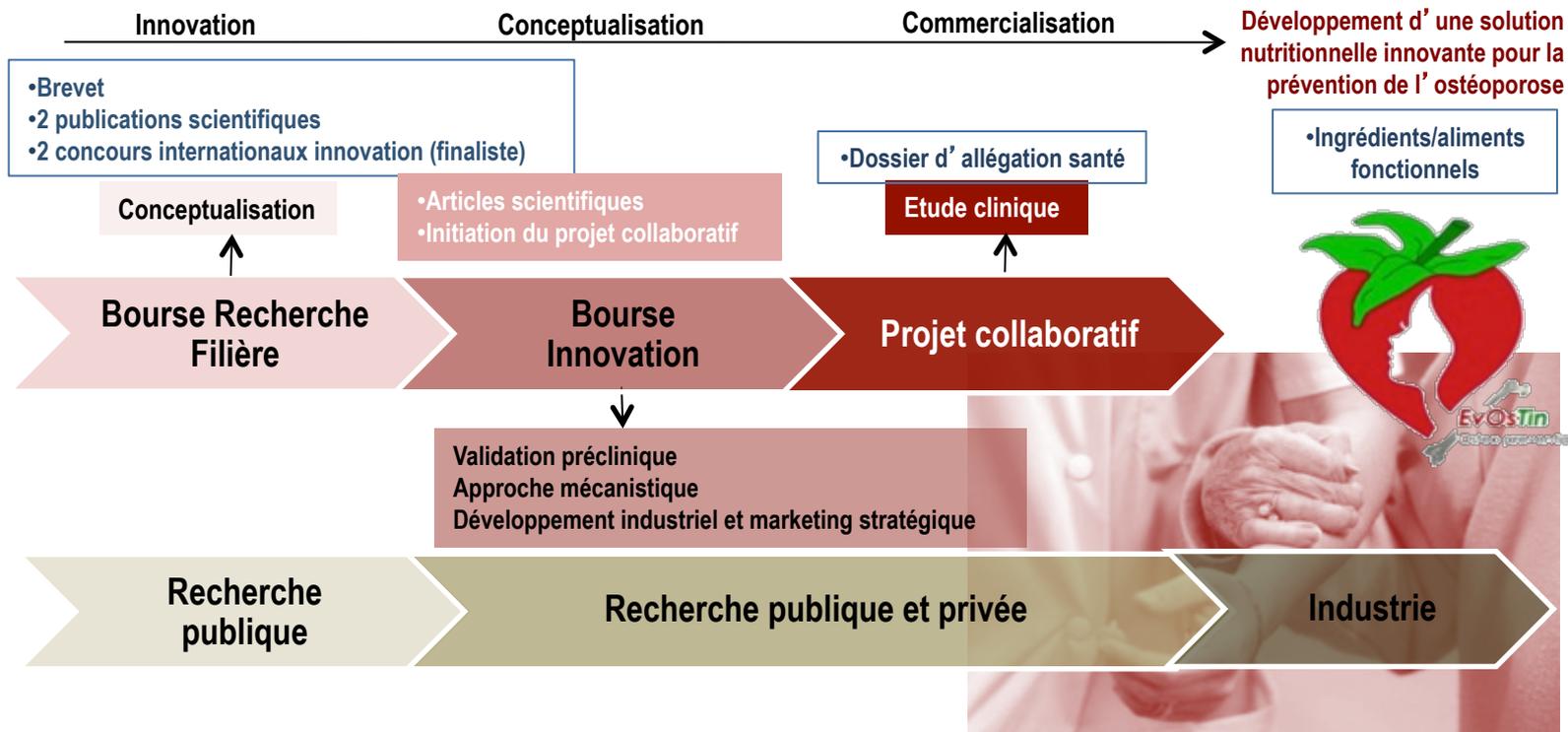
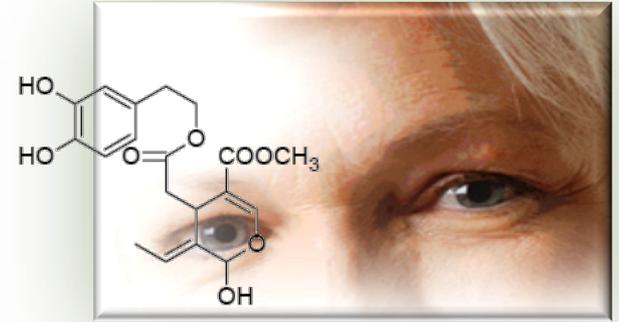


Schéma du développement stratégique un projet Evostin



Exemples de démarche d' innovation pour la prévention de l' ostéoporose

2. ANR PolivD3



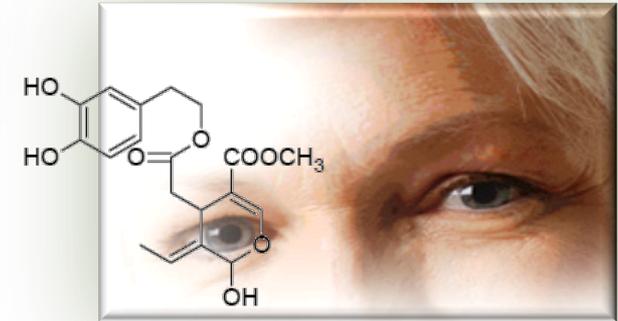
Quid d' autres polyphénols...?

Prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind,
over 12 months study

64 osteopenic postmenopausal women

- At least 24 months after cessation of menses
- Aged <70 years
- Without HRT
- 1.5>T score>-2.5

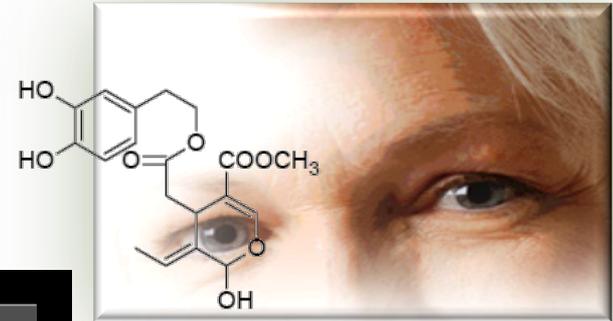
Olive extract : a mixture of polyphenols
standardized for its oleuropein content
(>40%) : 250 mg/day
+
Calcium (400 mg/day)



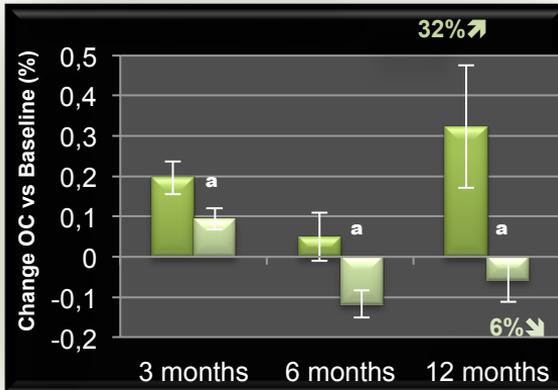
Placebo
+
Calcium
(400 mg/day)

Patients were instructed to take the tablets 30 min before the first meal (for 12 months)

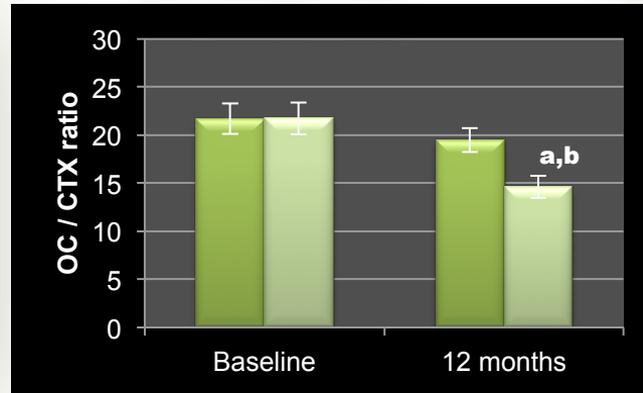
Prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind, over 12 months study



△ OC (Treatment-placebo)

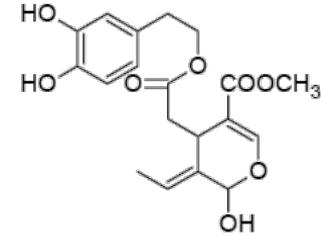
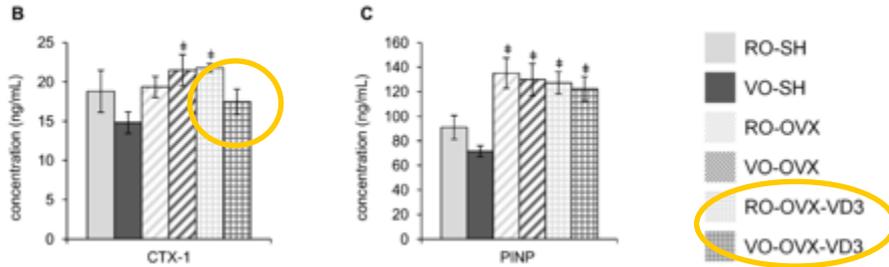
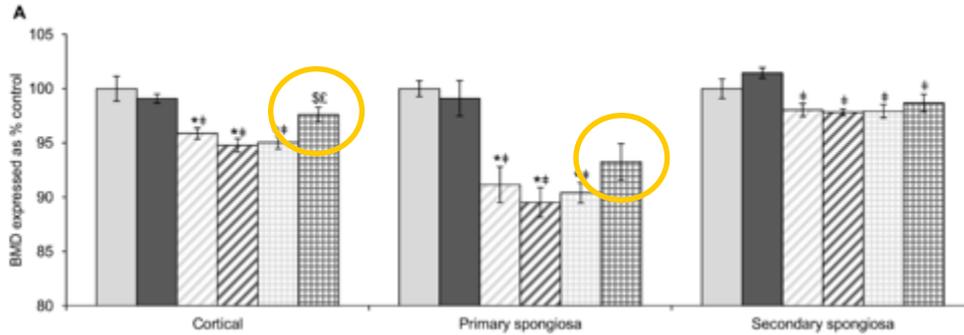


Bone remodeling index



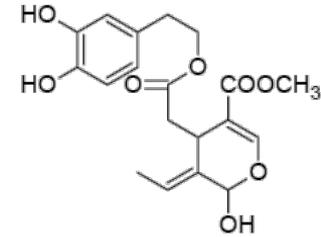
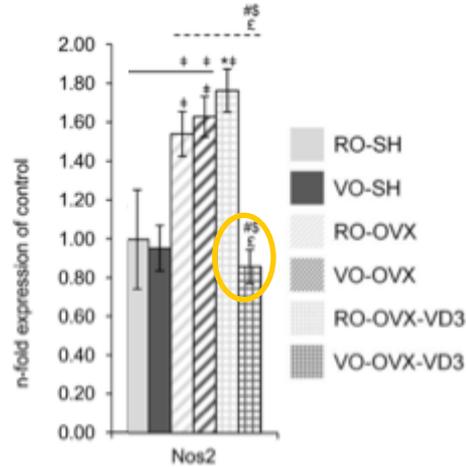
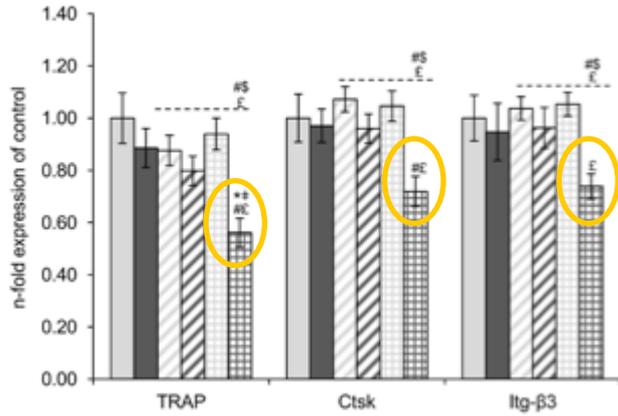
a, difference between treatment and placebo
b, different from baseline

Huile d'olive et synergies alimentaires



Synergie entre les polyphénols de l'huile d'olive et la VD3
Tagliaferri, Wittrant, Coxam, Plos One 2014

Huile d'olive et synergies alimentaires



Synergie entre les polyphénols de l'huile d'olive et la VD3
Tagliaferri, Wittrant, Coxam, Plos One 2014

Etude clinique en cours – CHU Clermont-Ferrand / CIC Marseille (150 volontaires)

Enfin, que faut-il faire pour être pertinent en termes de nutrition/santé ?

Répondre à une question majeure de santé publique:

- pour l'os: fragilisation de l'appareil locomoteur (vieillesse, autonomie, mortalité..)

Proposer une alternative :

- à fort potentiel social et économique (faible adhésion aux traitements, co-produits)
- sécurisée limitant les effets secondaires
- scientifiquement fondée (bases cellulaires, moléculaires, précliniques et cliniques)
- efficace (Evostin cible à la fois la formation la formation et la résorption)
- innovante (recherche de synergie nutritionnelle)

La nutrition préventive doit s'inscrire dans la complexité de l'alimentation.

- définir des synergies nutritionnelles
- proposer des produits nus ou transformés qui prennent en compte cette complexité et qui la préservent

Léotoing Laurent (UNH)

Darie Cédric (UNH)

Davicco Marie-Jeanne (UNH)

Etudiants Equipe ASM (UNH)

Lebecque Patrice (UNH)

Véronique Coxam (UNH) ...

Dubourdeau Michel (3iNature)

Laurent Philippe (3iNature)

Alain Huertas (Lesieur)

Amélie Dhaussy (Lesieur)

Bruchet Lucile (Nutravita)



Phytomicronutriments : de la plante au consommateur

Mardi 16 décembre 2014

L'innovation nutritionnelle au service de la prévention de l'ostéoporose

Yohann Wittrant - INRA Clermont-Ferrand

