

Comment démontrer l'efficacité des aliments fonctionnels ?

Jean-Marie Bard et Murielle Cazaubiel
Université de Nantes et Biofortis

Jean-marie.bard@univ-nantes.fr

Tel : 02 40 41 28 69

info@biofortis.fr

Tel: 02 40 20 57 99

Introduction

- Aliments fonctionnels:
 - Améliorer la santé
 - Réduire le risque de maladie
- FUFOSE: Les allégations doivent être vérifiables:
 - Etudes bien conduites
 - Marqueurs validés
- La recherche clinique est indispensable au développement des aliments fonctionnels

Pourquoi des aliments fonctionnels ?

20 000 AvJ.C.

2006

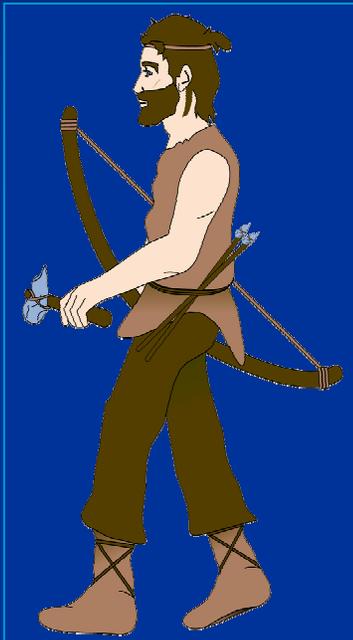
Age paléolithique supérieur

Age Néolithique

XIX^e Siècle Industrie

XXI^e Siècle Secteur Tertiaire

Homo sapiens sapiens Cro-Magnon



Chasse-Cueillette
Recherche active des transformés
aliments

Activité physique
intense

Aliments

Graisses animales,
sucre

Fibres alimentaires

Vie sédentaire



GENOTYPE
D'EPARGNE

GENOTYPE DE
SUSCEPTIBILITE

- L'objectif de l'alimentation dans nos sociétés n'est plus de couvrir les besoins vitaux mais d'éviter la surabondance.
- De nombreuses maladies sont liées, au moins partiellement, à de mauvaises habitudes alimentaires (diabète, hypertension, maladies cardiovasculaires, ostéoporose, cancer du colon...) :
 - Consommation excessive de calories, de protéines animales, de graisses saturées...
 - Consommation insuffisante de certains micro-nutriments non énergétiques: sels minéraux, vitamines, oligoéléments...
- Afin de maintenir un équilibre entre besoins et apports, il faut apporter davantage de micro-nutriments par unité ingérée.

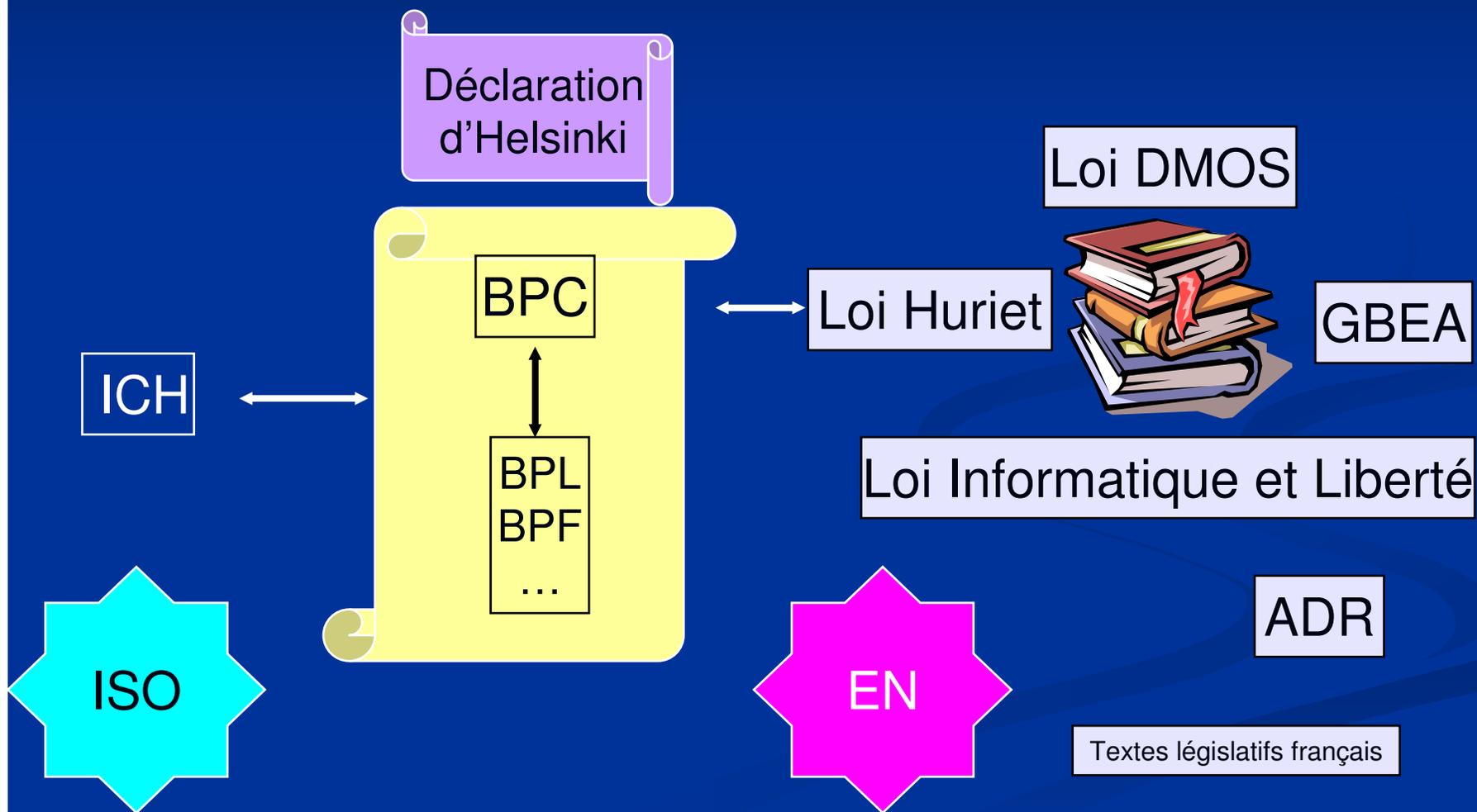
Pourquoi des études cliniques ?

- **FUFOSE/PASSCLAIM** (*Eur J Nutr 2005, 44 (Suppl 1);I5-I30*) :
 - Une allégation doit reposer sur des résultats obtenus chez l'homme
 - Plusieurs types d'études peuvent être considérés:
 - Etudes chez le sujet en bonne santé apparente
 - Etudes chez le sujet malade
 - Etudes à visée physiologique ou psychologique
 - Etudes d'observation (épidémiologiques):
 - Prospectives
 - Cas contrôles
 - Transversales
- Les études chez l'homme doivent être réalisées selon une méthodologie rigoureuse

Comment réaliser une étude clinique ?

- La réglementation
- Les spécificités des études nutritionnelles
- Les différents protocoles d'étude
- Le choix de la population
- Les marqueurs d'efficacité

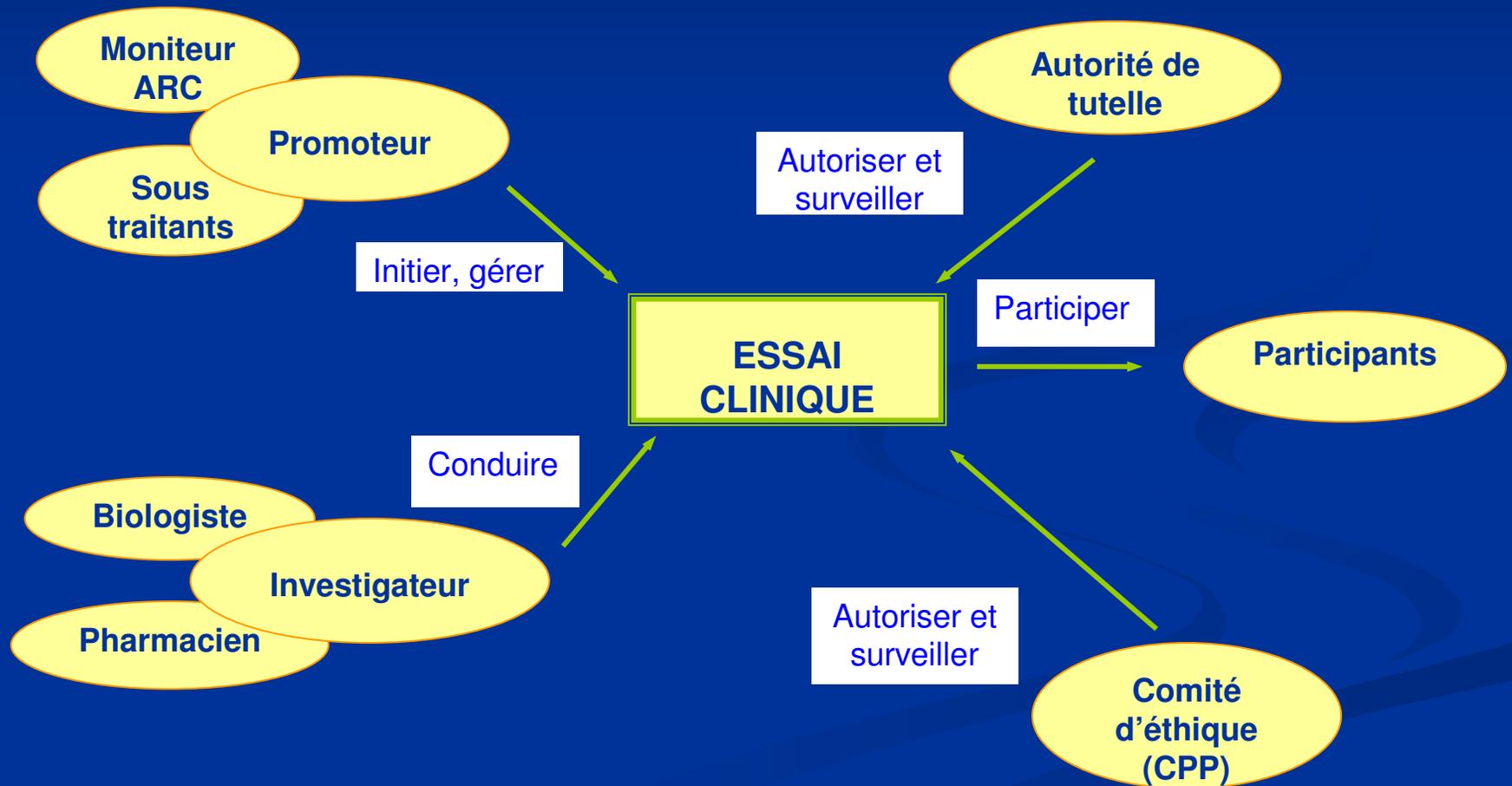
Les bases éthiques et réglementaires



Les bases éthiques et réglementaires

- Bonnes Pratiques Cliniques :
 - La protection des personnes participant aux essais :
 - Comité d'éthique
 - Consentement éclairé
 - Les responsabilités des intervenants :
 - Promoteur
 - Moniteur
 - Investigateur
 - Recueil et gestion des données
 - Analyse statistique
 - Assurance Qualité

Les acteurs



Les moyens à mettre en oeuvre

- Des procédures écrites et un protocole d'essai
- Des traces écrites
- Des audits
- Des inspections

Comment réaliser une étude clinique ?

- La réglementation
- Les spécificités des études nutritionnelles
- Les différents protocoles d'étude
- Le choix de la population
- Les marqueurs d'efficacité

- Objectif : allégation prouvée
- Méthodologie rigoureuse et cautionnée par des experts scientifiques et médicaux.
- Conception du protocole cohérente avec les objectifs de valorisation identifiés et validés en amont.
- Cohérence du coût de l'étude

➤ Conception du protocole :

- Population étudiée : doit être représentative de la population cible
- Groupe contrôle : Placebo / Produit référence
- Durée de l'étude
- Quantité de produit consommée
- Marqueurs d'efficacité
- Analyse statistique

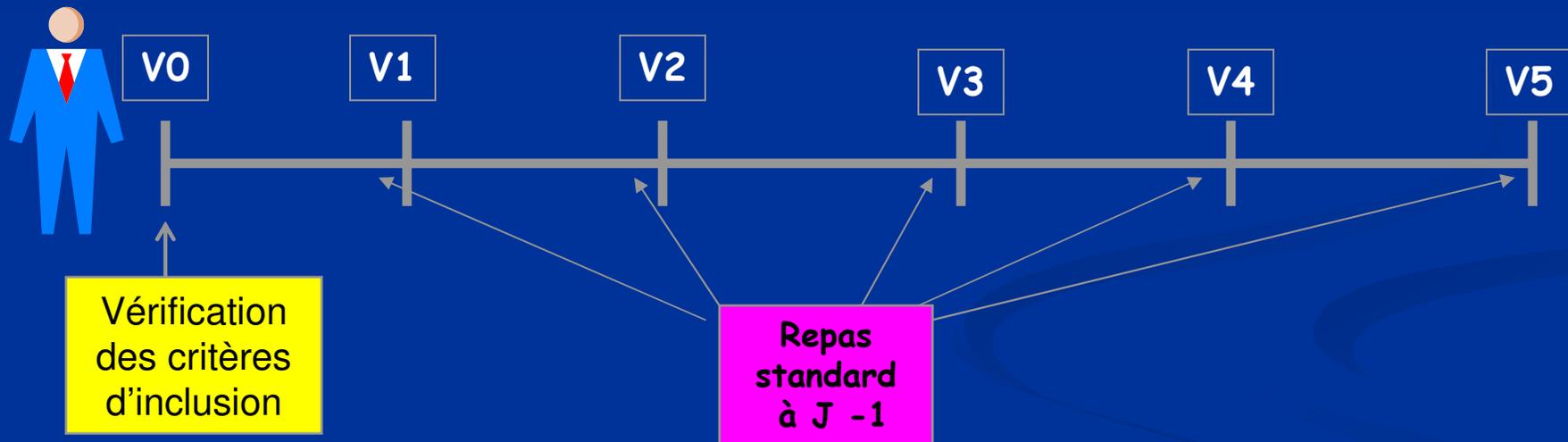
Comment réaliser une étude clinique ?

- La réglementation
- Les spécificités des études nutritionnelles
- Les différents protocoles d'étude
- Le choix de la population
- Les marqueurs d'efficacité

➤ Cinétiques

Exemple : IG (et insulinémique)

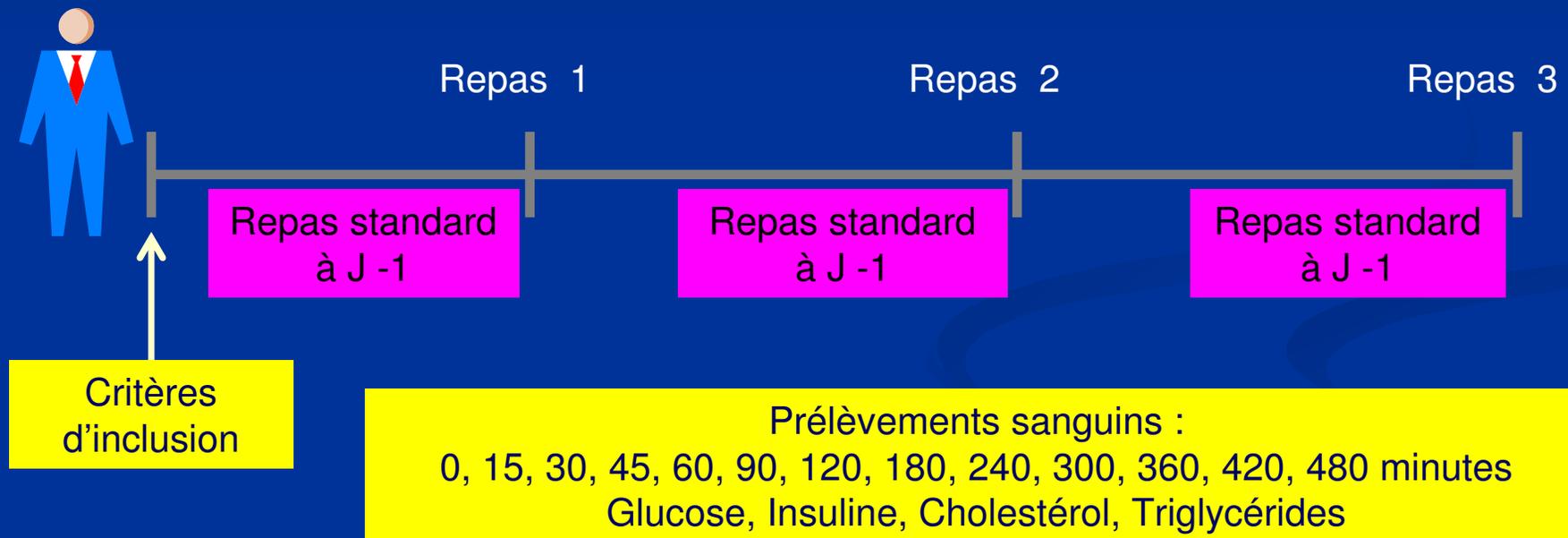
Attribution dans un ordre pré-déterminé : 3 référence + 2 repas tests



Prélèvements sanguins (Glucose et éventuellement insuline) :
0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 (150, 180) minutes

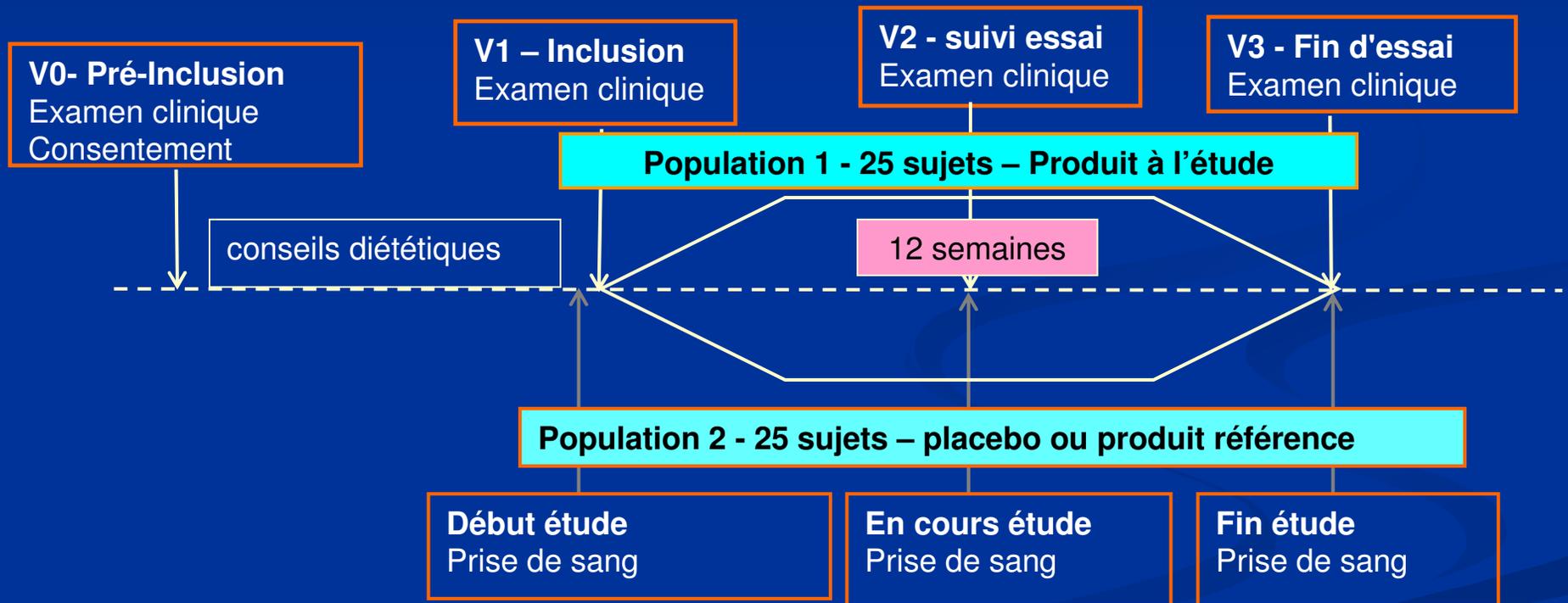
➤ Cinétique

Exemple : Evolution métabolique post-prandiale



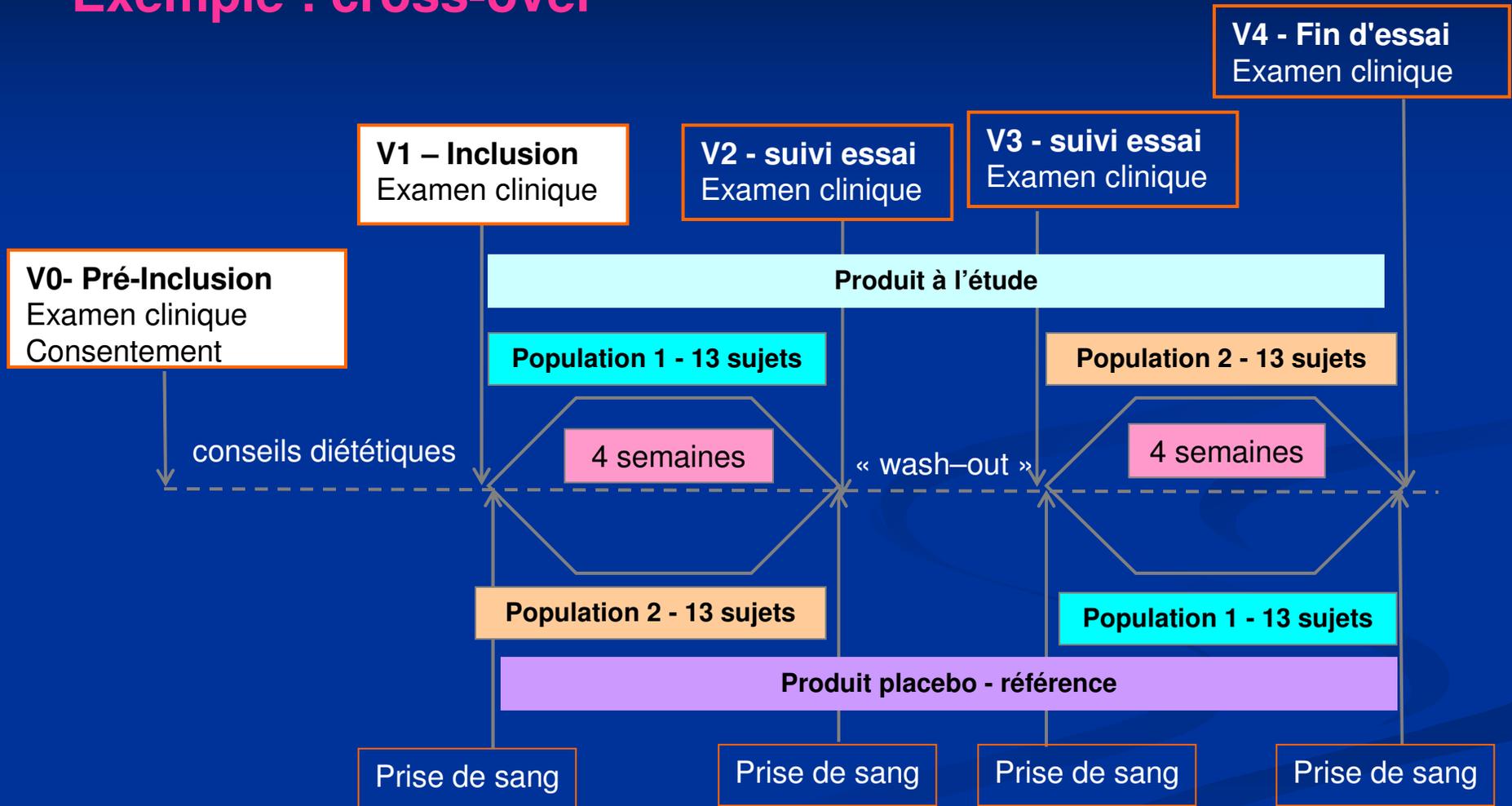
➤ Evolution métabolique « à long terme »

Exemple : bras parallèles



➤ Evolution métabolique « à long terme »

Exemple : cross-over



- Les quantités et les formes administrées doivent être compatibles avec les quantités normalement utilisées:
 - Eviter les situations caricaturales
- Apport sous la forme commercialisable:
 - Matrice alimentaire
 - Vecteur envisagé (jus de fruit, biscuit, barre céréalière...)
- Considérer le type de repas dans lequel l'aliment sera incorporé (petit déjeuner, snack, repas principal avec ou sans alcool...)

➤ La durée d'exposition doit être adaptée à la nature du produit étudié:

➤ Courte:

➤ Exp: Glucose ou aliments à faible index glycémique sur la vigilance ou la mémoire

➤ Longue:

➤ Exp: effet des stanols sur le cholestérol; effet des prébiotiques sur la fonction digestive

➤ Très longue:

➤ Exp: effet des aliments à faible index glycémique sur le syndrome métabolique ou l'obésité

- Attention aux facteurs confondants:
 - Habitudes alimentaires:
 - Enquêtes alimentaires
 - Mesures biologiques
 - Mesure de la compliance:
 - Simple comptage
 - Mesure des métabolites:
 - Phospholipides érythrocytaires
 - Excrétion urinaire de micronutriments...
- Analyse en « intention de traiter » ou « per protocol »
- Attention aux biais!

Comment réaliser une étude clinique ?

- La réglementation
- Les spécificités des études nutritionnelles
- Les différents protocoles d'étude
- Le choix de la population
- Les marqueurs d'efficacité

- Groupe d'étude:
 - Proche de la population cible du produit:
 - Sous-groupes selon le cas: Age, sexe, masse corporelle, style de vie, génotypes
 - Population générale si la fonction concernée est distribuée également
- Mais pas d'action thérapeutique:
 - Sujets « sains »
 - Sujets souffrant de la pathologie:
 - Ne nécessitant pas encore de thérapeutique
 - Déjà sous traitement (complément)
- Groupe référence:
 - Double aveugle si possible
 - Placebo rarement possible:
 - Diète habituelle
 - Produit de référence de même nature
 - Diète ne comportant pas le produit actif

Comment réaliser une étude clinique ?

- La réglementation
- Les spécificités des études nutritionnelles
- Les différents protocoles d'étude
- Le choix de la population
- Les marqueurs d'efficacité

- Un seul critère principal d'efficacité
- Un ou plusieurs critères secondaires d'efficacité

Marqueur final/intermédiaire:

- Morbidité/mortalité difficilement accessible: Délai dans l'apparition de l'effet, études très lourdes
- Marqueur intermédiaire souvent préféré:
 - Tissu cible difficilement accessible
 - Marqueur d'exposition: folates érythrocytaires, bactéries fécales...
 - Marqueur de fonction ou de réponse biologique: pression artérielle, variable biologique...
 - Marqueur de santé ou de réduction de risque: épaisseur intima-media, densité minérale osseuse, marqueur biologique de risque...
 - Certaines mesures sont irréalisables à grande échelle (cinétique glucose ou lipides...)

Mesure de l'effet:

- Signification statistique:
 - Peut être obtenue avec de faibles variations
- Signification clinique:
 - La variation doit avoir un impact clinique:
 - Cholestérol ou PA: un faible delta = moins de morbidité
 - Fonction immunitaire ou volume des fécès: une petite variation peut ne pas avoir d'impact sur la santé

Marqueurs Cliniques :

- Tests cognitifs
- Amélioration d'un syndrome
- Occurrence d'évènements (infectieux, allergiques)
- Marqueurs de qualité de vie

Marqueurs Biologiques:

- Validité biologique:
 - Doit refléter un effet bénéfique pour la santé
 - Doit être relié au processus conduisant à une amélioration de la santé
 - Peut nécessiter l'association à un panel de marqueurs
 - Peut être relié au risque mais ne pas conduire à une réduction du risque s'il est modifié
- Validité technique:
 - Doit être mesuré selon BPL
 - Méthodologie reconnue

Marqueurs Biologiques Standards:

(« marqueurs d'efficacité intermédiaires »)

- LDL Cholestérol / HDL Cholestérol
 - Glucose, Insuline
 - Marqueurs d'inflammation
 - Marqueurs du remodelage osseux
-
- Résultats rapides, peu coûteux
 - Facilement « valorisables » auprès du grand public
 - Marqueurs reconnus, facteurs ou marqueurs de risque

Marqueurs Biologiques spécialisés:

(« marqueurs d'efficacité intermédiaires »)

- Satiété : Ghreline, leptine, cholécystokinine
- Homocystéine
- Oxydation : vitamines, statut général, oxydabilité des LDL, LDL oxydées, isoprostanes
- Equilibre glucidique : Hb glyquée, insuline
- Exploration du métabolisme lipidique: Apolipoprotéines, LDL et HDL particle size...

Marqueurs « spécialisés »

- Souvent nécessaires pour les publications internationales
- Peuvent expliciter le mécanisme d'action (si paramètres pertinents): peuvent compléter une demande d'allégation
- Validation des paramètres
- Interprétation des résultats
- coût

Conclusion

- Mêmes règles éthiques et réglementaires que le médicament:
 - Protocole pertinent et scientifiquement valide
 - Respect de la réglementation
- L'aliment n'est pas un médicament:
 - Choix de la population
 - Choix du produit de référence
 - Choix des marqueurs d'efficacité
 - Pertinence des marqueurs spécialisés en critères secondaires ?