

objectif alimentation

INSTITUT
Danone
Et si on mangeait mieux demain

🍴 | DÉC. 2022 | N° 10



FRUCTOSE, NEURO-INFLAMMATION ET ÉMOTION :

EFFET DIRECT SUR LE CERVEAU OU INDIRECT

VIA LE MICROBIOTE INTESTINAL ?

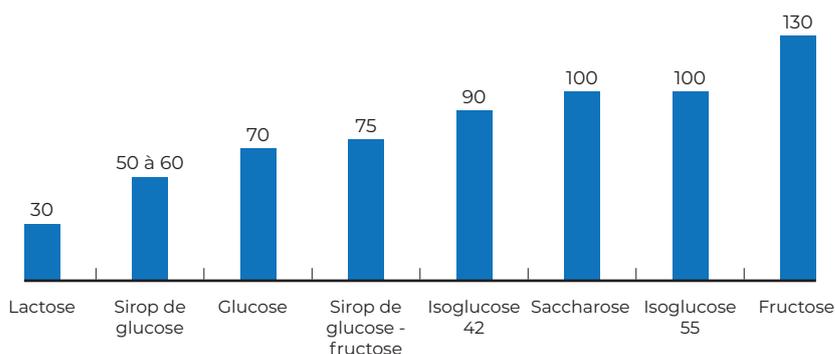
A lors qu'il bénéficie d'un *a priori* positif du fait de sa présence dans les fruits, le fructose, dont l'utilisation s'est démultipliée en agro-alimentaire, pourrait impacter le fonctionnement cérébral, directement (en pénétrant dans le cerveau) ou indirectement (via le microbiote intestinal). Si les troubles métaboliques associés à la consommation de fructose sont documentés, l'hypothèse de son rôle dans la neuro-inflammation et les émotions reste à investiguer, en particulier chez l'Homme : le point avec Xavier Fioramonti, chercheur INRAE co-directeur de l'équipe NutriMind du laboratoire NutriNeuro et lauréat 2019 du Prix de Recherche de l'Institut Danone et de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM⁽¹⁾) pour les Sciences de l'Alimentation.

Depuis des milliers d'années, l'Homme consomme du fructose, sucre typique des fruits (d'où son nom). La parti-

cularité de ce monosaccharide qui compte 6 carbones (hexose) comme le glucose : son plus fort pouvoir sucrant par rapport au saccharose⁽²⁾. Cette valeur sucrante élevée présente un intérêt pour l'industrie agro-alimentaire : elle permet d'obtenir un goût sucré comparable à celui du « sucre de table » (ou saccharose) à des doses moindres. Avec néanmoins un corolaire : une généralisation de son usage, et donc de sa consommation. Au point que se pose la question de ses effets à fortes doses.

Pouvoir sucrant de différents sucres (à poids égal).

La valeur de référence est 100 pour le saccharose.



Source : FFAS 2014. ⁽¹⁾



ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE SUCRE AU COURS DES 2 DERNIERS SIÈCLES

La consommation globale de sucre a fortement augmenté au cours des deux derniers siècles, ce produit n'étant plus rare et cher : en 1800, les Français achetaient de l'ordre d'un kilo de sucre par an et par habitant, provenant de la canne cultivée dans les colonies... contre 30 à 35 kg/an/habitant depuis les années 1960 dans l'Hexagone^(3,4), les ventes s'étant depuis stabilisées. Il est à noter néanmoins qu'il s'agit des chiffres des ventes, les consommations réelles étant inférieures (gaspillage, utilisations non-alimentaires, etc.)⁽⁴⁾. Parmi les sucres consommés, le saccharose a, depuis les années 1970, été peu à peu remplacé par le sirop de fructose. Aux États-Unis par exemple, la consommation du premier a chuté de 40 à 20 kg/an/habitant entre 1970 et 2005, tandis que la consommation du second a progressé dans le même temps de 0 à 20 kg/an/habitant (soit environ 80 g/jour)⁽⁵⁾. Or, tous les fructoses ne se valent pas, comme l'explique Xavier Fioramonti, chercheur INRAE et co-directeur de l'équipe NutriMind du laboratoire NutriNeuro (voir encadré page suivante) : « Un sirop de glucose-fructose est assimilable très rapidement, plus rapidement que le saccharose pourtant formé d'une molécule de glucose et de fructose. »

IMPACTS MÉTABOLIQUES DE LA CONSOMMATION DE FRUCTOSE

Une forte consommation de fructose n'est pas sans conséquences sur la santé, même si ce dernier, naturellement présent dans les fruits, jouit d'un *a priori* positif. Des apports totaux trop élevés ont été associés à des effets délétères. Ainsi, l'Anses, dans son rapport « Actualisation des repères du PNNS : établissement de recommandations d'apport de sucres⁽⁶⁾ » de 2016, rapporte une augmentation de la triglycéridémie et de l'uricémie liée aux apports de fructose total, c'est-à-dire du fructose libre (issu des fruits, de sirops de fructose, etc.) et du fructose contenu dans le saccharose (lui-même polymère de glucose et de fructose). « Pour les effets sur la triglycéridémie, le niveau de preuve a été jugé convaincant par le CES [Comité d'experts spécialisés] pour des apports de fructose supérieurs à 50 g/j », rappelle Xavier Fioramonti. « À des doses supérieures à 80 g/jour, on observe une insulino-résistance hépatique, porte ouverte au diabète. »

AU-DELÀ DES EFFETS MÉTABOLIQUES, FAUT-IL ENVISAGER UN IMPACT SUR LE FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL ?

Les troubles métaboliques pourraient ne pas être les seuls effets d'une forte consommation de fructose. Le cerveau lui-même pourrait être impacté. En effet, pour pénétrer dans une cellule, le fructose a besoin d'un transporteur, le GLUT-5. Ce dernier s'avère spécifique du fructose (le glucose ne peut pas l'utiliser). Or, ce transporteur est présent dans la lumière du tube digestif, le foie, le rein, le tissu adipeux... et le cerveau⁽⁷⁾. Ce qui a intrigué l'équipe NutriMind. « Nous nous sommes naturellement posé la question de l'action du fructose sur le cerveau, y compris en termes de neuro-inflammation. En effet, les cellules de la microglie, ces macrophages du système nerveux central qui jouent un rôle dans l'inflammation, expriment quasi-exclusivement ce transporteur GLUT-5, du moins dans des proportions bien supérieures à toutes les autres cellules présentes dans le cerveau. »

Ajoutons que, dans une étude publiée en 2016⁽⁸⁾, Jastreboff observe par IRM fonctionnelle, une technique qui permet de visualiser de manière indirecte l'activité cérébrale, que la consommation d'une boisson au fructose entraîne, chez des adolescents, une activité accrue du striatum ventral (putamen) en comparaison de l'ingestion d'une boisson au glucose.

Des études sur des modèles « *in vitro* » sont en cours pour décortiquer les mécanismes à l'œuvre dans le cerveau. Des résultats préliminaires semblent confirmer les premières hypothèses des chercheurs. « Une de mes collègues cultive des cellules microgliales

de cerveau et les expose à différentes concentrations de fructose. Ses premiers résultats suggèrent que ce sucre modifie l'expression de gènes des cellules, ce qui pourrait induire une perturbation de la fonction microgliale et de l'équilibre inflammatoire cérébral » (données non encore publiées). Par ailleurs, « *in vivo* » chez la souris, l'on observe que des rongeurs abreuvés avec de l'eau additionnée de fructose semblent plus anxieux et dotés d'une moins bonne mémoire spatiale et de travail durant des tests comportementaux, comparativement à des témoins buvant de l'eau. « *L'étape suivante reposera sur des souris transgéniques sans transporteur GLUT-5 dans leur microglie, qui seront soumises à un régime riche en fructose et dont nous observerons ou non, les troubles de l'anxiété et de la mémoire.* » Si ces troubles liés au fructose cessent avec la disparition du transporteur GLUT-5, le rôle de

ce dernier dans les troubles observés sera confirmé. Et les mécanismes en jeu partiellement décryptés.

DES EFFETS INDIRECTS VIA LE MICROBIOTE ?

En parallèle, les chercheurs creusent la piste d'un effet indirect du fructose via le microbiote intestinal, ces 100 000 milliards de bactéries, champignons, virus et parasites vivant dans notre tube digestif. Dans des conditions de consommation normale de fructose, son absorption se produit principalement dans le duodénum et le jéjunum, grâce aux transporteurs GLUT-5 et GLUT-2 des entérocytes. Pour autant, le transport intestinal du fructose reste moins efficace que celui du glucose. Par conséquent, en cas de consommation excessive de fructose (≥ 1 g/kg), une fraction impor-

Régulation du transporteur de fructose GLUT-5

Le transporteur de fructose GLUT-5 est présent dans de nombreux tissus et son expression et son activité sont clairement :

régulées en conditions normales

altérées en conditions pathologiques

MUSCLE SQUELETTIQUE

Aucun effet du régime à base de fructose sur les ARNm GLUT-5 et sur l'abondance ou l'activité de la protéine GLUT-5

—
Le diabète de type 2 stimule l'abondance de l'ARNm GLUT-5 et de la protéine GLUT-5

CERVEAU

Pas de régulation, mais effets alimentaires suspectés

INTESTIN GRÈLE (CHEZ L'ADULTE)

Stimulation des ARNm GLUT-5, de la protéine et de son activité (taux d'absorption du fructose) par le régime à base de fructose

Aucun effet du fructose sanguin sur les ARNm GLUT-5 et sur l'abondance ou l'activité de la protéine

—
Les diabètes de type 1 et 2 ont montré des effets contradictoires
L'infection et l'inflammation intestinales diminuent les ARNm GLUT-5, la protéine et ses niveaux d'activité

L'hypertension inhibe les ARNm GLUT-5, la protéine et ses niveaux d'activité

ADIPOCYTES

Aucun effet du régime à base de fructose sur les ARNm GLUT-5 et sur l'abondance ou l'activité de la protéine GLUT-5

—
L'obésité stimule la protéine GLUT-5 et ses niveaux d'activité

L'hypoxie augmente l'abondance de l'ARNm GLUT-5

Le diabète de type 1 diminue l'ARNm GLUT-5 et les niveaux d'activité de la protéine

Le diabète de type 2 diminue l'abondance de la protéine GLUT-5 et ses niveaux d'activité

RÉGULATION DU TRANSPORTEUR GLUT-5

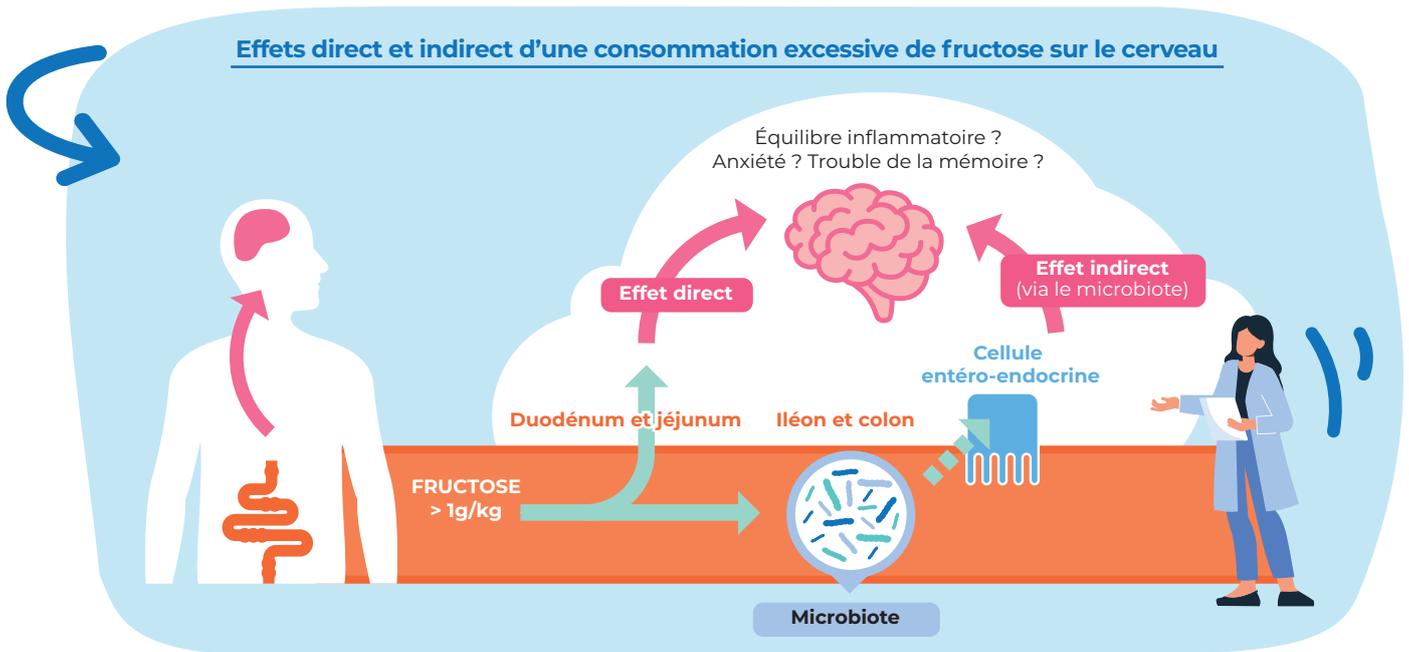
REIN (CHEZ L'ADULTE)

Stimulation des ARNm GLUT-5, de la protéine et de son activité par le régime fructose

—
L'hypertension stimule l'abondance des ARNm GLUT-5 et de la protéine

Le diabète de type 1 augmente l'abondance des ARNm GLUT-5 et de la protéine

Traduit et adapté de Douard V, Ferraris RP⁽⁷⁾.



tante de celui-ci n'est pas absorbée et atteint les régions distales de l'intestin (iléon et côlon)⁽⁹⁾, avec des effets potentiels, notamment sur le microbiote intestinal.

Pour en savoir plus sur ces effets, un second modèle de souris transgéniques a été développé par le Dr Véronique Douard (chercheuse INRAE de l'Institut Micalis et partenaire du Dr Fioramonti dans ce projet) (données non encore publiées) : celui de souris intolérantes au fructose, incapables d'utiliser le fructose alimentaire qui reste donc dans leur tube digestif et profite entièrement au microbiote⁽¹⁰⁾. « L'expérience a montré que ces souris sont plus anxieuses et que leur population bactérienne intestinale est altérée, avec notamment une abondance accrue des Lactobacillaceae, en particulier de *Lactobacillus johnsonii*, dans le cæcum

des souris transgéniques. ». Les mécanismes ne sont pas encore décryptés avec certitude mais des hypothèses sont proposées : la dysbiose intestinale liée au fructose pourrait, entre autres, induire la sécrétion de sous-produits du métabolisme du fructose par le microbiote (par exemple, la sécrétion de propionate, un acide gras à chaîne courte) ; ces métabolites bactériens seraient autant de signaux capables d'activer la production, par certaines cellules entéro-endocrines, d'hormones peptidiques comme la CCK (cholécystokinine) et dans une moindre mesure de pré-proglucagon (un polypeptide qui produit du glucagon et d'autres hormones) et de neurotensine dans l'iléon et le cæcum.

« Le fructose semble donc avoir également un effet indirect sur l'hôte, via le microbiote. En revanche, contrairement à ce que nous attendions, nous n'avons pas observé de modification au niveau des marqueurs neuro-inflammatoires des souris. » (données non publiées).

Des analyses de microbiote des souris « classiques » abreuvées avec du fructose sont également en cours pour savoir si la forte présence de ce sucre a pu déséquilibrer le microbiote (dysbiose), en favorisant certaines populations bactériennes au détriment d'autres. Enfin, des expériences de transfert de microbiote vont également être réalisées. L'idée : transplanter le microbiote intestinal de souris nourries avec du fructose à des souris « normales » (dont le microbiote intestinal aura été préalablement lavé avec une solution de polyéthylène-glycol). « Nous allons observer si ce transfert de microbiote induit des troubles de la mémoire, de l'anxiété et une neuro-inflammation », poursuit Xavier Fioramonti.



Xavier Fioramonti est chercheur au sein d'INRAE (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement), dans le laboratoire NutriNeuro du Neurocampus de Bordeaux (33). Il y co-dirige, avec Sophie Layé,

l'équipe NutriMind qui cherche à comprendre comment les molécules d'origine alimentaire (nutriments, micronutriments, molécules odorantes, métabolites bioactifs issus du microbiote intestinal) influencent les interactions neuro-immunes et les réseaux neuronaux, la cognition, les comportements émotionnels et alimentaires. Au rang de ses thématiques de recherche : comprendre l'effet du sucre sur le cerveau et ses conséquences sur les fonctions cérébrales. Xavier Fioramonti a obtenu en 2019 le Prix pour les « Sciences de l'alimentation » de l'Institut Danone et de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) afin de soutenir les travaux qu'il mène en collaboration avec Véronique Douard (INRAE, Paris) et le Dr Chloé Melchior (CHU de Rouen) sur les effets, directs ou indirects, du fructose sur le cerveau.

UNE ÉTUDE CLINIQUE EN COURS

Enfin, une étude clinique visant à étudier la tolérance au fructose, les traits anxieux et le microbiote de sujets intolérants au fructose est en cours. « Les fonds du Prix pour les "Sciences de l'alimentation" de l'Institut Danone et de la Fondation pour la recherche médicale (FRM) ont permis le financement de cette étude menée chez l'Homme pilotée par le Dr Chloé Melchior (CHU Rouen et partenaire du projet), dont nous sommes en train d'analyser les résultats, explique Xavier Fioramonti. En cas d'intolérance au fructose, celui-ci, mal absorbé, se retrouve dans les voies basses de l'intestin et interagit avec le microbiote. L'objectif de notre étude : déterminer si des altérations du microbiote intestinal consécutives à l'intolérance au fructose induisent des troubles émotionnels. Cette première étude clinique est d'autant plus importante que près de la moitié de la population serait intolérante au fructose. Ces personnes ne ressentent pas tant que leur consommation de ce sucre reste limitée. »



EN ATTENDANT D'AVOIR LES RÉSULTATS

Dans l'attente d'en savoir davantage sur les effets directs et indirects du fructose sur le cerveau chez l'Homme, Xavier Fioramonti invite à la prudence. « Les modèles animaux montrent que le fructose est très lipogénique. Ces observations me portent à croire que, alors que notre organisme utilise le glucose pour produire de l'énergie sous forme d'ATP, il ne sait pas gérer le fructose, qu'il "détoxifie" en lipides. Chez l'Homme, le fructose semblerait donc inutilisable à des fins énergétiques. Tout au plus les cellules intestinales parviennent-elles à le transformer en glucose qui entrera dans le système porte-hépatique, sous réserve néanmoins que les quantités de fructose restent faibles. » ; d'où sa recommandation de limiter sa consommation, notamment chez les enfants, grands consommateurs, via quelques conseils de bon sens dont l'intérêt dépasse d'ailleurs le seul fructose :

- ▶ privilégier les sucres naturels ;
- ▶ privilégier le fait maison ;
- ▶ maintenir les fruits mais limiter les jus ;
- ▶ limiter la consommation de sodas.



À retenir :

- ▶ **Le fructose, sucre typique des fruits, possède un plus fort pouvoir sucrant que le saccharose** (sucre de table).
- ▶ **Son utilisation, et donc sa consommation, s'est généralisée, soulevant la question de ses effets à fortes doses**, d'autant que tous les fructoses ne se valent pas.
- ▶ **Les impacts métaboliques** du fructose (triglycéridémie, uricémie, insulino-résistance hépatique) à des doses supérieures à 50 ou 80 g/j **ont été confirmés par l'ANSES** (niveau de preuve jugé convaincant).
- ▶ **Un potentiel effet du fructose sur le cerveau est en cours d'investigation** : des modèles « *in vitro* » semblent montrer une perturbation des cellules gliales du cerveau qui contrôlent la neuro-inflammation ; des modèles murins suggèrent des troubles de l'anxiété et de la mémoire.
- ▶ **L'effet du fructose pourrait également passer par une voie indirecte, via le microbiote intestinal** : le fructose en excès, non absorbé, parviendrait jusqu'au colon où il pourrait induire une dysbiose bactérienne et la sécrétion par les bactéries de sous-produits du métabolisme du fructose actifs sur l'hôte.
- ▶ **Une étude clinique est en cours** chez l'Homme pour déterminer si des altérations du microbiote intestinal consécutives à l'intolérance au fructose induisent des troubles émotionnels.

BIBLIOGRAPHIE



1. <https://www.frm.org>
2. FFAS, Fonds français pour l'alimentation et la santé. Le fructose. État des lieux du Fonds français pour l'alimentation et la santé. 2014 June. 16 pages. <https://alimentation-sante.org/documents/le-fructose/>
3. Base statistique Food & Agriculture Organisation, <http://www.fao.org/statistics/fr/>
4. Cultures Sucre. La consommation de sucre de 1850 à nos jours. 2019. <https://www.cultures-sucre.com/mieux-consommer/la-consommation-de-sucre-de-1850-a-nos-jours/>
5. Marriott BP, Cole N, Lee E. National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *J Nutr.* 2009 Jun;139(6):1228S-1235S. doi: 10.3945/jn.108.098277. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19403716.
6. ANSES. Actualisation des repères du PNNS : établissement de recommandations d'apport de sucres. 2016 Dec. 96 pages. <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-de-lances-relatifs-%C3%A0-lactualisation-des-rep%C3%A8res-du-pnns-%C3%A9tablissement-de>
7. Douard V, Ferraris RP. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Aug;295(2):E227-37.
8. Jastreboff AM, Sinha R, Arora J, Giannini C, Kubat J, Malik S, Van Name MA, Santoro N, Savoye M, Duran EJ, Pierpont B, Cline G, Constable RT, Sherwin RS, Caprio S. Altered Brain Response to Drinking Glucose and Fructose in Obese Adolescents. *Diabetes.* 2016 Jul;65(7):1929-39.
9. Jang C, Hui S, Lu W, Cowan AJ, Morscher RJ, Lee G, Liu W, Tesz GJ, Birnbaum MJ, Rabinowitz JD. The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids. *Cell Metab.* 2018 Feb 6;27(2):351-361.e3.
10. Zhang X, Grosfeld A, Williams E, Vasiliauskas D, Barretto S, Smith L, Mariadassou M, Philippe C, Devime F, Melchior C, Gourcerol G, Dourmap N, Lapaque N, Larraufie P, Blottière HM, Herberden C, Gerard P, Rehfeld JF, Ferraris RP, Fritton JC, Ellero-Simatos S, Douard V. Fructose malabsorption induces cholecystokinin expression in the ileum and cecum by changing microbiota composition and metabolism. *FASEB J.* 2019 Jun;33(6):7126-7142.


**INSTITUT
Danone**

Et si on mangeait mieux demain



Depuis plus de 30 ans, l'Institut Danone est une organisation d'intérêt général dont la mission est d'impacter positivement les modes de vie favorables à la santé tout au long de la vie. Il favorise et diffuse les connaissances scientifiques en nutrition auprès des professionnels de santé et porte des sujets d'avenir en santé.

L'Institut Danone, c'est avant tout une communauté d'experts reconnus et indépendants qui met à la disposition de l'Institut un socle de connaissances, mais aussi une source de réflexions, de propositions qui permettent la construction de projets originaux.

Retrouvez-nous sur www.institutdanone.org

Twitter : [@institutdanone](https://twitter.com/institutdanone)

LinkedIn : <https://fr.linkedin.com/company/institut-danone-france>