

Utilisation des techniques faisant appel aux isotopes stables pour étudier le lien entre la santé intestinale et la croissance infantile

Par Jeremy Li

Une grande partie de la population des pays à revenu faible et intermédiaire vit dans un environnement caractérisé par une eau insalubre et de mauvaises conditions d'assainissement et d'hygiène, qui participent au retard de croissance chez les enfants. Cela s'explique par une modification néfaste des processus intestinaux, qui entraîne une mauvaise absorption des nutriments nécessaires à la croissance et à d'autres fonctions. Ce dysfonctionnement, d'abord appelé « entéropathie environnementale », est aujourd'hui plus largement désigné par le nom de « dysfonction entérique environnementale » (DEE), qui reflète la multiplicité de ses manifestations et de ses effets.

Un nouveau projet de recherche coordonné de l'AIEA, approuvé en novembre 2016, devrait permettre de mettre au point un outil non invasif basé sur les techniques utilisant les isotopes stables et conçu afin de diagnostiquer la DEE, en vue de mieux comprendre l'incidence à long terme de ce dysfonctionnement entérique particulier sur la croissance et la santé infantiles dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Neuf pays à revenu élevé ou faible et intermédiaire participent à ce projet, soit en tant qu'experts techniques, dans le cas des pays développés, soit en tant qu'acteurs de la mise en application des résultats de la recherche, dans le cas des pays à revenu faible et intermédiaire.

« Il est primordial de mettre au point des méthodes précises, applicables sur le terrain et non invasives pour diagnostiquer cette maladie », déclare Victor Owino, nutritionniste à l'AIEA. Les techniques nucléaires faisant appel aux isotopes stables ont l'avantage de pouvoir être utilisées pour analyser de nombreux aspects de la DEE. (Voir l'encadré « En savoir plus »)

Le projet étudie les effets de la DEE sur la croissance infantile et plus généralement sur la santé de populations spécifiques, à l'aide d'une technique faisant appel aux isotopes stables : le test respiratoire au saccharose marqué au carbone 13 (^{13}C). Cette méthode a déjà servi à étudier la fonction intestinale, sans lien avec la DEE. L'évaluation était alors basée sur l'utilisation de saccharose naturellement riche en ^{13}C (extrait du maïs).

Le maïs et le sucre de canne étant, dans les pays à revenu faible et intermédiaire, des produits de grande consommation déjà riches en saccharose contenant du ^{13}C , l'utilisation de ces aliments n'est peut-être pas appropriée. C'est pourquoi il est prévu de mettre au point un test respiratoire au saccharose enrichi en ^{13}C et d'en tester l'exploitabilité.

Ce test est fondé sur un principe simple : dans l'intestin, une enzyme des bordures en brosse, appelée « saccharase »,

décompose le saccharose en glucose et en fructose. L'oxydation et la consommation de ces molécules par le corps entraînent la production de dioxyde de carbone 13 ($^{13}\text{CO}_2$) et d'eau. Dans des circonstances anormales, comme dans le cas de la DEE, l'activité enzymatique de la saccharase, et donc la production de $^{13}\text{CO}_2$, peut être réduite. À l'inverse, chez les sujets en bonne santé, un fonctionnement intestinal normal est caractérisé par la libération d'une quantité élevée de $^{13}\text{CO}_2$ à l'expiration, peu de temps après l'ingestion de saccharose marqué au ^{13}C . (Voir l'infographie.)

« L'emploi de cette méthode pourrait être généralisé notamment grâce à la mise sur le marché de saccharose hautement enrichi en isotopes stables ^{13}C synthétiques », explique Victor Owino.

Quatre experts d'Australie, des États-Unis d'Amérique (États-Unis) et du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord (Royaume-Uni) travaillent au perfectionnement du test respiratoire au saccharose marqué au ^{13}C existant à l'aide de saccharose hautement enrichi en ^{13}C , comme décrit ci-dessus, et à la validation du test par la biopsie, afin d'identifier le dysfonctionnement intestinal spécifique à la DEE.

Première étude sur la DEE et ses effets de long terme sur la croissance faisant appel à des isotopes stables

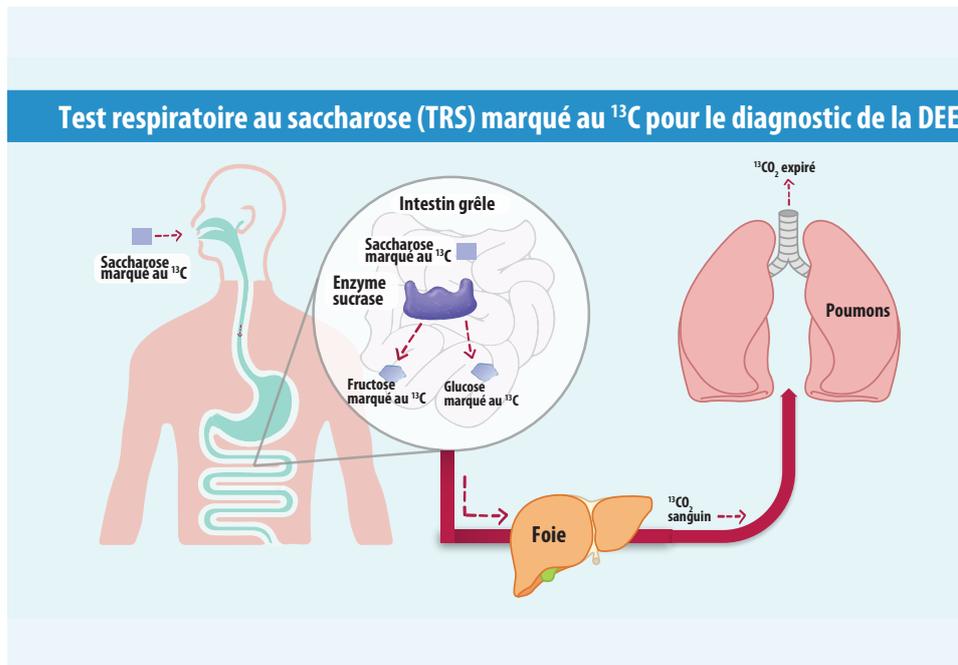
En 2015, l'AIEA a accueilli une réunion technique pour faire le point sur les connaissances d'alors relatives à la DEE et envisager des interventions de prévention et de traitement de la maladie. « Il a été conclu notamment qu'il était nécessaire de mener davantage d'études longitudinales pour mieux comprendre les causes fondamentales de la DEE, et de mettre au point un test à faible coût applicable à grande échelle », indique Victor Owino.

Dans le cadre de la nouvelle étude, pour la première fois, les effets à long terme de la DEE sur les enfants seront mesurés. « Les enfants seront soumis à de nouveaux tests, trois et six mois après le test initial, ce qui permettra de suivre l'évolution de leur croissance sur cette période », explique Victor Owino.

Des chercheurs du Bangladesh, d'Inde, de Jamaïque, du Kenya, du Pérou et de Zambie participent à l'étude. Une fois le test suffisamment perfectionné, ils l'utiliseront pour détecter la DEE chez les enfants et déterminer son incidence à long terme sur la croissance.

Au mois de novembre, l'AIEA organisera une réunion destinée aux parties prenantes et aux titulaires de contrats techniques ou de recherche des pays participants, afin d'harmoniser le protocole, d'élaborer des plans et de discuter des détails logistiques relatifs aux études longitudinales. Les experts d'Australie, des États-Unis et du Royaume-Uni présenteront en détail les progrès réalisés en matière d'optimisation et de validation du test respiratoire au saccharose marqué au ^{13}C .

En outre, les experts de l'AIEA ont co-écrit deux articles scientifiques sur la DEE précisant la nature de la maladie, ses effets sur l'état nutritionnel infantile et la santé, et l'usage pouvant être fait des isotopes stables pour diagnostiquer et traiter cette pathologie ainsi que ses répercussions sur la santé. Ces articles ont été publiés dans des revues de renommée mondiale, *Pediatrics* (décembre 2016) et *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (février 2017), et tous deux ont été cités dans un article récapitulatif rédigé par des membres du personnel de l'AIEA sur l'utilisation des isotopes stables dans les évaluations nutritionnelles, publié dans la prestigieuse revue intitulée *Proceedings of the Nutrition Society* (mai 2017).



(Infographie : F. Nassif/AIEA)

EN SAVOIR PLUS

Qu'est-ce que la dysfonction entérique environnementale ?

La dysfonction entérique environnementale (DEE) est une modification de la fonction intestinale, dont les multiples manifestations peuvent être évaluées séparément.

La plus importante d'entre elles se caractérise par la détérioration de la paroi intestinale, qui devient anormalement perméable (poreuse) et altère la composition des tissus qui la recouvrent, réduisant ainsi leur capacité à absorber les nutriments alimentaires et à faire barrage aux cellules bactériennes.

L'inflammation fait également partie des manifestations principales de la DEE et constitue une réponse naturelle du corps à l'invasion externe.

L'absorption limitée des nutriments ou les fuites, combinées à un mouvement de cellules bactériennes incontrôlé, constituent un phénomène complexe qui pourrait bien être à l'origine d'un retard de croissance. En effet, la croissance infantile est régulée par l'hormone de croissance, qui agit comme un catalyseur pour permettre l'ajout d'une couche, appelée « cartilage de conjugaison », sur une autre afin de garantir une croissance osseuse linéaire de l'enfance à la puberté, voire jusqu'à un âge plus avancé. Tout processus qui limite la production ou le fonctionnement de l'hormone de croissance entraîne un retard de croissance linéaire. Le stress lié à la DEE provoque une réduction de l'expression des récepteurs de l'hormone de croissance dans le foie, inhibant ainsi le signal de l'hormone de croissance.

L'ensemble de la population microbienne présente dans le tube digestif est appelé « microbiome ». Celui-ci est indispensable au fonctionnement de l'hôte qu'est le corps humain, ainsi qu'à son fonctionnement immunitaire et à sa survie. Les conditions de stress observées en cas de DEE sont responsables de l'immaturation du microbiome et du remplacement des bactéries bénéfiques par des bactéries pathogènes. Ce phénomène provoque la propagation de l'infection, qui a également une incidence négative sur l'utilisation des nutriments et la croissance.

Si l'on veut comprendre pleinement les mécanismes sous-jacents au retard de croissance à l'œuvre dans la DEE et concevoir des interventions de prévention et de traitement de cette maladie, des techniques sensibles de diagnostic et de classification doivent être mises au point spécialement pour ce domaine. Les techniques nucléaires seront utiles à cet égard.