



**HAL**  
open science

# Fructose dans les jus de fruits, imputabilité sur la stéatose hépatique

Nabil Belkass

► **To cite this version:**

Nabil Belkass. Fructose dans les jus de fruits, imputabilité sur la stéatose hépatique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03160968

**HAL Id: dumas-03160968**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03160968>**

Submitted on 5 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE BORDEAUX  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES  
Année 2020

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

# **Le fructose dans les jus de fruits, imputabilité sur la stéatose hépatique**

Présentée et soutenue publiquement le : 11 février 2021

**Par Nabil BELKASS**

---

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean GUILLON

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Gérard DEGUIN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Arnaud COURTOIS

---

# Remerciements

A mon Président de jury,

**Monsieur le Professeur Jean GUILLON**

*Professeur des Universités*

*Chimie Moléculaire et Chimie Analytique*

*UFR des Sciences Pharmaceutiques-Collège Sciences de la Santé,*

*Université de Bordeaux*

*INSERM U1212/ UMR CNRS 5320*

*Laboratoire ARNA*

*Université de Bordeaux*

Vous me faites le grand honneur de juger mon travail et de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici la marque de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon directeur de Thèse,

**Monsieur le Docteur Arnaud COURTOIS**

*Maître de Conférences des Universités,  
Enseignant en Toxicologie  
Université de Bordeaux*

*Praticien Attaché, Centre Anti-Poison Nouvelle Aquitaine,  
Unité de recherche Œnologie, Axe-Molécules à intérêt biologique*

Merci d'avoir cru en moi, je garde de bons souvenirs de mes années étudiantes et vous faites partie de ces bons souvenirs. Votre sens de l'éducation et votre façon d'être sont des qualités que j'essaie de m'inculquer.



A mon troisième membre du jury,

**Monsieur le Docteur Gérard DEGUIN**

Docteur en Pharmacie

Pharmacien titulaire, vice-président de l'ordre des pharmaciens d'Aquitaine

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance :

A ma famille,

Merci de l'amour que vous me portez et merci d'avoir toujours cru en moi. A mon papa, je ne dirai rien de plus que notre phrase « je t'aimais, je t'aime et je t'aimerai et tu resteras toujours dans mon cœur ». A ma maman, la plus incroyable des femmes dans ce monde à mes yeux, merci pour tout ton amour. A mes frères (Youssef, Badr, Rhalid, Radouane), d'avoir autant de frère et d'être le benjamin m'ont réjoui durant toute mon enfance, vous m'avez appris pleins de choses et j'ai en tête plein de souvenirs à vos côtés. A ma sœur Loubna, d'une douceur et d'une beauté sans égale, tu as été pour moi une seconde mère. A mon beau-frère Daniel et mes belles sœurs (Amel, Myriam, Btissam, Guenaelle), vous donnez du bonheur à mes frères et sœurs et pour cela je vous en remercie. A toutes mes nièces et neveux, je vous aime tous très fort et j'espère vous voir grandir et vous voir vous épanouir et je promets d'être là lors de vos moments importants.

A ma belle-famille,

Laurence et Lionel, merci d'avoir conçu Mathilde, vous être formidable. Marie, Axel, Hugo je vous adore. Et une pensée toute particulière à Sophie, courage, comme je te l'ai toujours dit, tu es la plus forte et j'espère que très bientôt nous pourrons parler de ce moment difficile comme d'un détail.

A mes amis,

Mes amis d'enfances (Thomas, Tom, Antoine, Jalal, Lucien, Sophie, Sullivan, Johana), tellement de bons souvenirs avec vous, j'espère que notre amitié ne s'arrêtera jamais. Mes amis de la faculté (P-L, Christophe, lyadh, Youchaou, Steve, Florian, Erwan), on a fait les 400 coups pendant ces années extraordinaires. Je rajouterai les paroles d'une musique de Goldman : « tu es de ma famille, de mon ordre et de mon rang, celle que j'ai choisie, celle que je ressens, dans cette armée de simples gens ».

A toutes les personnes que je n'ai pas citées mais avec qui nos routes se sont croisées. Vous m'avez tous beaucoup apporté.

A ma compagne Mathilde qui me donne la force de tout entreprendre, à qui je dois énormément, avec qui je veux faire le tour du monde et finir ma vie. A mon fils Noam, je te dis tenaoua.

Pour finir, on m'a souvent posé cette question « Est-ce que pharmacien c'est une bonne situation ? », à cette question je réponds :

« Vous savez, moi je ne crois pas qu'il y ait de bonne ou de mauvaise situation. Moi, si je devais résumer ma vie aujourd'hui avec vous, je dirais que c'est d'abord des rencontres. Des gens qui m'ont tendu la main, peut-être à un moment où je ne pouvais pas, où j'étais seul chez moi. Et c'est assez curieux de se dire que les hasards, les rencontres forgent une destinée. Parce que quand on a le goût de la chose, quand on a le goût de la chose bien faite, le beau geste, parfois on ne trouve pas l'interlocuteur en face je dirais, le miroir qui vous aide à avancer. Alors ça n'est pas mon cas, comme je disais là, puisque moi au contraire, j'ai pu : et je dis merci à la vie, je lui dis merci, je chante la vie, je danse la vie, je ne suis qu'amour. Et finalement, quand beaucoup de gens aujourd'hui me disent "mais comment fais-tu pour avoir cette humanité ?" et bien je leur réponds très simplement, je leur dis que c'est ce goût de l'amour ce goût donc qui m'a poussé aujourd'hui à entreprendre une construction mécanique, mais demain

qui sait ? Peut-être simplement à me mettre au service de la communauté, à faire le don, le don de soi... »

# Sigles

<b>AcoA</b>	<i>Acétyl coenzyme A</i>
<b>AFSSA</b>	<i>Agence française de sécurité sanitaire des aliments</i>
<b>AGS</b>	<i>Acide gras synthase</i>
<b>ANSES</b>	<i>Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail</i>
<b>ARS</b>	<i>Agence Régionale de Santé</i>
<b>ASC</b>	<i>Aire sous la courbe</i>
<b>ATIH</b>	<i>Agence Technique de l'Information Hospitalière</i>
<b>ATP</b>	<i>Adénosine Triphosphate</i>
<b>CCAM</b>	<i>Classification Commune des Actes Médicaux</i>
<b>CG</b>	<i>Charge Glycémique</i>
<b>CH</b>	<i>Cholesterol</i>
<b>CIAA</b>	<i>Confederation européenne des industries agro-alimentaires</i>
<b>CIM</b>	<i>Classification Internationale des Maladies</i>
<b>CMD</b>	<i>Catégorie Majeure de Diagnostic</i>
<b>DGF</b>	<i>Dotation Globale de Fonctionnement</i>
<b>DIM</b>	<i>Département de l'Information Médicale</i>
<b>DMI</b>	<i>Dispositifs Médicaux Implantables</i>
<b>DMS</b>	<i>Durée Moyenne de Séjour</i>
<b>DNL</b>	<i>Lipogénèse de novo</i>
<b>DP</b>	<i>Degré de Polarisation</i>
<b>ER</b>	<i>Reticulum endoplasmique</i>
<b>FAD</b>	<i>Flavine adenine dinucleotide</i>
<b>FADH2</b>	<i>Flavine adenine dinucleotide</i>

<b>FAS</b>	<i>Fatty acid synthase</i>
<b>FFA</b>	<i>Free fatty acid</i>
<b>FLI</b>	<i>Fatty liver index</i>
<b>GHM</b>	Groupe Homogène de Malades
<b>GHS</b>	Groupe Homogène de Séjours
<b>GLUT</b>	<i>Transporteur de Glucose</i>
<b>GTP</b>	<i>Guanosine triphosphate</i>
<b>HFCS</b>	<i>Sirop de Maïs à Haute Teneur en Fructose</i>
<b>HFCS</b>	<i>High fructose corn syrup</i>
<b>ICD10</b>	<i>International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision (voir CIM10)</i>
<b>IG</b>	<i>Index Glycémique</i>
<b>IGS2</b>	Indice de Gravité Simplifié, deuxième version
<b>IUPAC</b>	<i>Union internationale de chimie pure et appliquée</i>
<b>LPS</b>	<i>Lipopolysaccharide</i>
<b>MCO</b>	Médecine Chirurgie Obstétrique (= court séjour)
<b>MERRI</b>	Mission d'Enseignement Recherche Référence et Innovation
<b>MIGAC</b>	Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation
<b>NAD</b>	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
<b>NADH,H<sup>+</sup></b>	<i>Nicotinamide Adénine Dinucléotide</i>
<b>NASH</b>	<i>Stéatohépatite non alcoolique</i>
<b>NFS</b>	<i>NAFLD fibrosis score</i>
<b>NLR</b>	<i>Nucleotide oligomerization domain receptor</i>
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OQN</b>	Objectif Quantifié National
<b>PFK1</b>	<i>PhosphoFructoKinase1</i>
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

<b>PPAR</b>	<i>Alpha recepteur alpha active par les proliférateurs de peroxyosome</i>
<b>RSA</b>	Résumé de Sortie Anonymisé
<b>RSS</b>	Résumé de Sortie Standardisé
<b>SGBD</b>	Système de Gestion de Bases de Données
<b>SGLT</b>	<i>Serum Glucose Transporteur</i>
<b>SSB</b>	<i>Sugar sweetened beverages</i>
<b>SSR</b>	Soins de Suite et de Réadaptation (= moyen séjour)
<b>TAA, T2A</b>	Tarifcation A l'Activité
<b>TG</b>	<i>Triglyceride</i>
<b>TLR</b>	<i>Toll like receptor</i>
<b>UE</b>	<i>Union européenne</i>
<b>UM</b>	Unité Médicale
<b>UPR</b>	<i>Unfolded protein response</i>
<b>UPR</b>	<i>Unfold protein response</i>
<b>VLDL</b>	<i>Very low density lipoprotein</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization (voir OMS)</i>

# Sommaire

Remerciements .....	2
Sigles.....	7
Sommaire .....	10
Introduction.....	12
1 Le fructose .....	14
1.1 Les glucides .....	14
1.1.1 Définition d'un glucide .....	14
1.1.2 Classification des glucides .....	14
1.1.3 Caractéristique des différentes classes de glucides (Palatabilité).....	17
1.2 Biochimie des glucides.....	22
1.2.1 Devenir des glucides après ingestion .....	22
1.2.2 Catabolisme glucidique .....	24
1.3 Le fructose .....	30
1.3.1 Introduction.....	30
1.3.2 Devenir métabolique du fructose.....	31
1.3.3 Source de fructose et consommation .....	34
1.3.4 Consommation de sucres et de jus de fruits .....	38
1.3.5 Définitions et valeurs de référence pour les sucres.....	46
2 La stéatose et stéatohépatite non alcoolique.....	48
2.1 Introduction .....	48
2.2 Diagnostique de la NAFLD et NASH.....	53
2.2.1 Moyens non-invasifs.....	53
2.2.2 Moyens invasifs .....	54
2.3 Physiopathologie de la NASH.....	55
2.3.1 Métabolisme hépatique lipidique .....	56
2.4 First hit (premier hit) .....	60
2.5 Second hit (multi hit) .....	62
2.5.1 Les différentes sources du stress oxydant .....	62
3 Travail personnel : revue de la littérature.....	65
3.1 Contexte.....	65
3.2 Objectifs .....	66
3.3 Méthode .....	66

3.4	Résultats .....	67
3.4.1	Méta-analyse 1 : « Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud ; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico » [126].....	68
3.4.2	Méta-analyse 2 : effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) : a systematic review and méta-analysis of controlled feeding trials [127].....	69
3.4.3	Fructose,high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health : a systematic review and meta-analysis [128] 72	
3.4.4	Consumption of sugar-sweetened bevarages has a dose-dependent effect on the risk of non-alcoholic fatty liver disease : an updated systematic review and dose response meta-analysis [129] .....	85
3.5	Discussion .....	91
3.6	Conclusion .....	93
	Liste des figures .....	94
	Références .....	98



# Introduction

Le fructose par définition est un sucre simple, produit naturel des fruits et légumes. Il est tous les jours assimilé dans notre corps de par notre mode de vie alimentaire.

Le stade le plus précoce de la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD) est la stéatose hépatique, qui est définie par une concentration en triglycérides supérieure à 55 mg/g soit plus de 5,5% du foie[1]. Cette stéatose hépatique peut évoluer vers une stéatohépatite non alcoolique (NASH). Cette NASH est caractérisée par des signes de lésion et d'inflammation hépatocytaire. Elle est appelée NASH lorsque la consommation d'alcool n'est pas constatée. Une consommation d'alcool est considérée comme élevée lorsqu'une personne boit 2 verres standards (soit 20 grammes d'alcool) pour une femme et 3 verres standards (soit 30 grammes d'alcool) pour un homme par jour [2].

On estime que 10 à 29% des patients atteints de NASH développeront une cirrhose dans les dix années [3].

Si la stéatose hépatique est une pathologie à elle seule, elle est utilisée comme prédicteur de maladie cardiovasculaire (plus prédictive que la masse graisseuse périphérique ou viscérale) [4,5]. Que l'on parle de stéatose hépatique (NAFLD) ou de stéatohépatite non alcoolique (NASH), elles résultent du syndrome métabolique (taux élevé de TG, faible taux de HDL cholestérol, une hypertension artérielle et un taux élevé de la glycémie). En 2008, au moins 1,46 milliard d'adultes et 170 millions d'enfants avaient un excès pondéral ou étaient obèses [6]

La prévalence de la NAFLD est de 15% chez les patients non obèses, mais augmente chez les patients obèses (IMC : 30-39,9) et extrêmement obèse (IMC > 40) de 65% et 85% respectivement [4].

Cette pathologie est considérée comme un nouveau fléau dans les pays industrialisés et en voie de développement.

Aux Etats-Unis, 30% de la population aurait une NAFLD et 5% serait atteint d'une NASH (responsable de 80% des cirrhoses non alcooliques).[7]

En France, l'étude réalisée par la cohorte CONSTANCES montre que 16,7% de la population présente une stéatose non alcoolique (24,6% des hommes et 10,1% des femmes). Ce chiffre ne cesse d'augmenter. En effet durant ces deux dernières décennies, la stéatose hépatique et la stéatohépatite non alcoolique représentent la cause première de maladie hépatique dans les pays occidentaux et leurs prévalences ont doublé durant ces 20 dernières années au détriment des autres maladies hépatiques qui ont diminué [6].

Nous pouvons essayer de comprendre à quoi est due l'augmentation de ces pathologies hépatiques.

S'il est admis des facteurs génétiques ou virus, bactéries et autres parasites dans l'installation d'une NAFLD, le facteur environnemental a un rôle très important. La surconsommation de sirop de maïs à haute teneur en fructose (HFCS) dans les boissons non alcoolisées et les aliments préemballés est liée à l'augmentation de la prévalence de l'obésité et associée à la NAFLD. Les glucides ingérés sont un stimulant

majeur de la lipogénèse hépatique de novo (DNL) et contribuent plus directement à la NAFLD que la consommation de graisses alimentaires [8]

Notre mode alimentaire a nettement changé, passant d'un régime riche en lipides et en protéines à un régime alimentaire riche en sucres. Il existe un contraste entre les personnes en sous nutrition qui avoisinent les 1 milliards dans le monde et les personnes en surpoids ou obèse d'environ 2 milliards de personnes. Cette dichotomie peut s'expliquer par le remplacement de notre alimentation basée sur la consommation de produits d'origine végétale et animale à des produits transformés (voir ultra transformés), industrialisés et riches en sucres ajoutés [9].

La consommation de jus de fruits est une habitude bien ancrée dans l'alimentation des Français, en moyenne de 110mL/j chez l'enfant et d'environ 60mL/j chez l'adulte, avec une préférence des purs jus au sein des repas surtout pendant le petit déjeuner et le goûter ou ils sont partie intégrante [10].

L'industrie agro-alimentaire, l'une des plus puissante dans le monde qui représente la première industrie sur le plan de l'investissement et de la rentabilité [11], a codifié notre façon de se nourrir.

Il a été suggéré qu'il existe une relation de cause à effet entre l'augmentation de la prévalence de la NASH et d'autres troubles tels que l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, le cancer, le syndrome métabolique et la consommation d'édulcorants comme le fructose [12].

L'« hypothèse du fructose » a été déterminée en partie par des données provenant d'études sur les animaux et sur les tendances historiques des modes de consommation (HFCS...) [13,14]. Plus précisément, certaines études animales ont montré qu'un régime alimentaire riche en fructose (combiné ou non à du glucose) entraîne une augmentation de la teneur en triglycéride hépatique [15–17].

Bien évidemment, il ne s'agit pas de transposer ce que l'on observe sur les modèles animaux, mais plutôt d'approfondir et d'essayer d'éclaircir ces zones d'ombre.

Le but de cette thèse est de réaliser une revue de la littérature afin d'évaluer les données relatives à l'apport en fructose sous forme de boissons sucrées non alcoolisées et plus précisément de jus de fruit (en anglais sweetened beverage) et les indices de santé du foie (induction d'une NAFLD/NASH) chez l'Homme.

# 1 Le fructose

## 1.1 Les glucides

Les glucides font partie des trois grandes familles de composés naturels avec les lipides et les protéides. Anciennement appelé « saccharides », les glucides (nom moderne) comprennent des matières naturelles sucrées dont le type est le saccharose. Ces glucides peuvent être soit purement synthétique soit naturels [18,19].

Ils représentent l'une des principales sources d'énergie pour les organismes vivants qui est soit stockée sous forme de glycogène, soit utilisée directement par les cellules sous forme d'ATP (Adénosine Triphosphate) [20]. Ils peuvent aussi servir de signal de reconnaissance cellulaire ou de « lubrifiant des articulations ». (Figure 1)

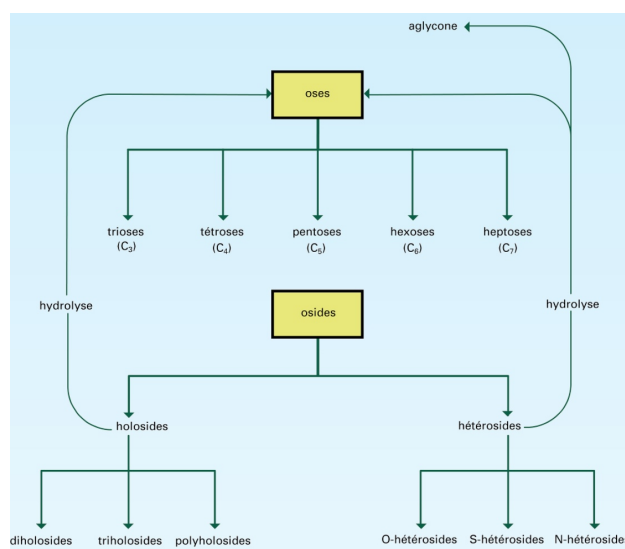


Figure 1 : classification des glucides (d'après [21])

### 1.1.1 Définition d'un glucide

Un glucide (ose) est un polyalcool comportant une fonction aldéhydrique ou cétonique (carbonyle) et la fonction alcool. La plupart des glucides ont pour formule brute  $(CH_2O)_n$  avec  $n \geq 3$  [18].

Les glucides les plus fréquents dans le monde végétal sont les hexoses de formule  $(C_6H_{12}O_6)$  comme le glucose, le galactose, le fructose et les pentoses  $(C_5H_{10}O_5)$  comme le ribose.

Sur le plan chimique, nous distinguons les oses ou sucres simples et les osides dont l'hydrolyse libère plusieurs oses [20].

### 1.1.2 Classification des glucides

On peut classer l'ensemble des glucides en fonction du nombre d'unités osidiques présentes dans la molécule : le degré de polymérisation (DP) est proportionnel à la masse molaire du polymère.

Cette classification est donc la suivante : (figure 2)

- « sucres » qui comportent les oses simples ou osides (glucose/galactose/fructose) et les di-osides ou disaccharides qui peuvent redevenir des simples oses par hydrolyse (saccharose, lactose, maltose). (Figure 3,4,5)
- « oligosides » ( $3 \leq DP \leq 10$ ), dérivés d'amidon (maltodextrines).
- « polysides » ( $DP > 10$ ) comme le sorbitol, mannitol, amidons ...

Tableau 1 : Classification des glucides en fonction de leur degré de polymérisation

Classe (DP)	Sous-groupe*	Principaux composés
Sucres (1-2)	Oses	Glucose, galactose, fructose
	Diosides	Saccharose, lactose, maltose, tréhalose
Oligosides (3-9)	Maltooligosides	Maltodextrines, dérivés d'amidon
	Autres oligosides	<i><math>\alpha</math>-galactosides, FOS, GOS, TOS</i>
Polysides (>9)	Amidons	Amylose, amylopectine (les 2 constituants des amidons), amidons « digestibles » et résistants, amidons modifiés chimiquement
	<i>Polysides non amyliacés</i>	<i>Cellulose, hémicelluloses, pectines, hydrocolloïdes (i.e. gomme de guar)</i>
Polyols (ou glucides hydrogénés)**	Osidique	Sorbitol, mannitol, xylitol, érythritol
	Diosidique	Isomalt, lactitol, maltitol
	Oligosidique	Sirops de maltitol, hydrolysats d'amidon hydrogénés
	polyosidique	Polydextrose

\*Sous-groupe principalement « digestible » et absorbable

*En italique : sous groupe principalement ou totalement « indigestible » (dans l'intestin grêle)*

\*\**(Langkilde et al., 1994, Sinau et al., 2002)*

Figure 2 classification des glucides en fonction de leur DP (degré de polymérisation) (d'après [22])

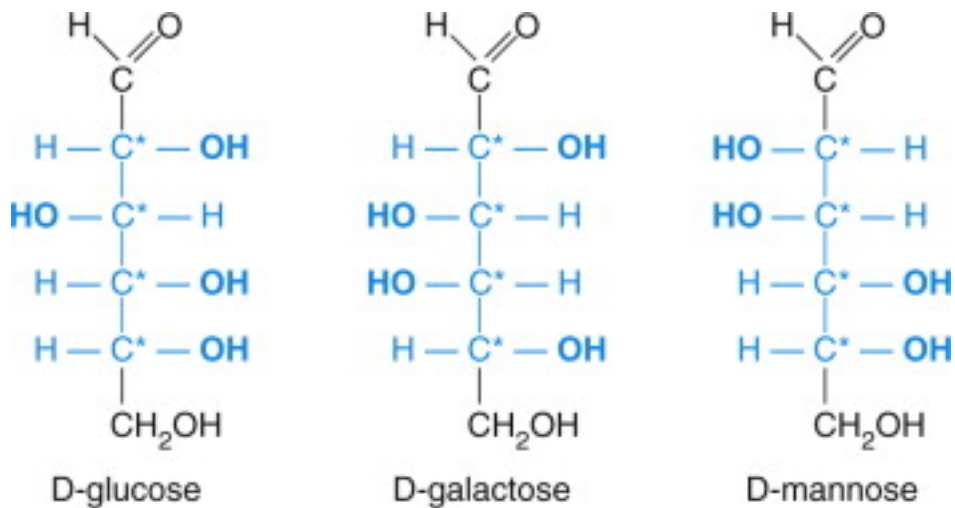
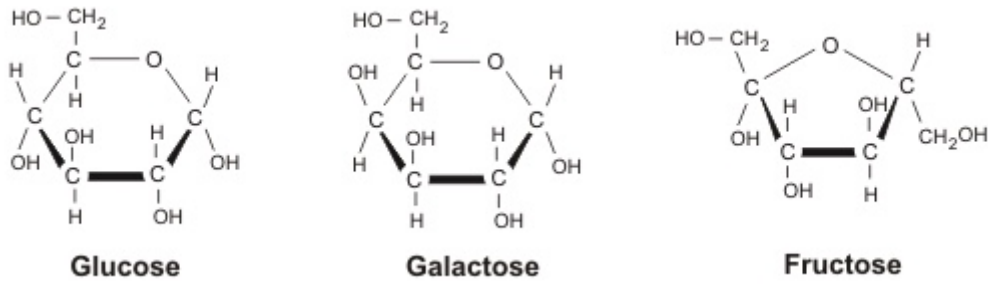
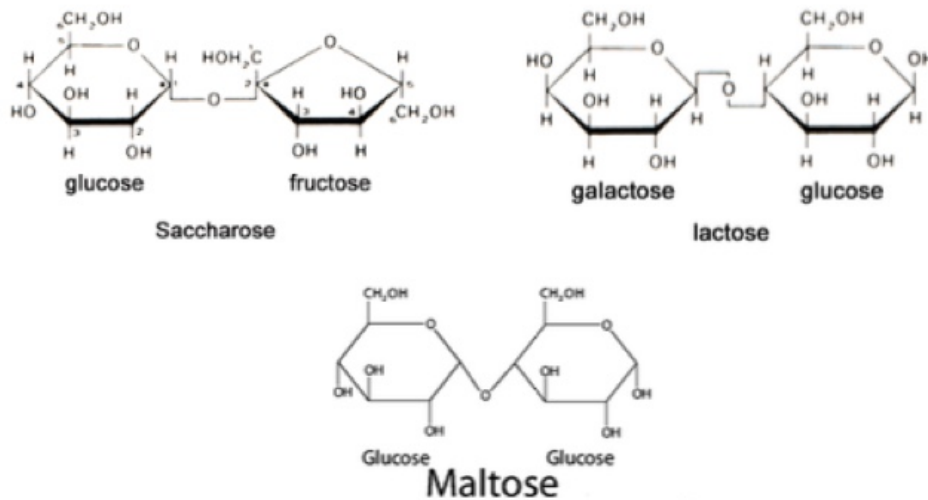


Figure 3 les monosaccharides (d'après [20])



*Figure 4 les monosaccharides (d'après [23])*



*Figure 5 les principaux disaccharides (d'après [24])*

Les termes « glucides simples » et « glucides complexes » sont répandus. Les « glucides simples » étant les sucres avec un DP entre 1 et 2 et les « glucides complexes » étant les sucres avec un DP supérieur à 3.

Les « glucides complexes » sont principalement représentés par l'amidon et ses dérivés, le glycogène et les polysides des fibres alimentaires.

Les glucides peuvent être classés en fonction de leur assimilation. Pour l'humain tous les glucides ne sont pas digérés. (Figure 6)

Les glucides « digestibles » comprennent les monosaccharides (glucose, galactose, fructose), les disaccharides (maltose, saccharose, lactose) et les amidons (certains amidons appelés « amidon résistant » ne sont pas digérés dans l'intestin grêle).

<b>Glucides « digestibles »</b>	<b>Glucides « indigestibles »</b>
Amidons	Fructo- et Galacto-oligosaccharides
Disaccharides	Hémicellulose, Cellulose, Pectine, Hydrocolloïdes
Monosaccharides	Polydextrose

*Figure 6 classification des glucides selon leur comestibilité chez l'Homme (d'après [25]).*

Les glucides « digestibles » ont d'importantes variations d'absorption que ce soit par rapport à leur forme physico-chimique, la variabilité interindividuelle, ou génétique (déficit en lactase par exemple).

Nous allons parler des différents glucides « digestibles » et particulièrement du fructose.

Avant nous allons voir les différentes caractéristiques de ces glucides « digestibles » qui permettront de comprendre le fructose dans l'alimentation et son devenir au sein du métabolisme humain.

### 1.1.3 Caractéristique des différentes classes de glucides (Palatabilité)

#### 1.1.3.1 Pouvoir sucrant

La palatabilité désigne la composante hédonique alimentaire. Elle dépend de la qualité intrinsèque des aliments et particulièrement de leur qualité organoleptique mais pas uniquement. Il s'agit de l'évaluation des signaux sensoriels ressentis lors de la consommation d'un aliment sous des conditions standardisées [26].

Le pouvoir sucrant représente la valeur sucrante d'un composé par rapport à un autre, en général une solution de saccharose dont le pouvoir sucrant est de 1 [25]. Ce chiffre est sans unité (rapport de deux grandeurs de même unité). Les différents glucides « digestibles » ont un pouvoir sucrant compris entre 1 et 1,7. Le pouvoir sucrant des polyols est inférieur à 1. (Figure 7)

Composé	Pouvoir sucrant
Lactose	0,15
Galactose	0,3
Sirop de glucose, DE=40	0,47-0,60
Isomalt	0,5
Sorbitol	0,55
Glucose	0,75
Saccharose	1
Xylitol	1
Miel	1,1
HFCS-42	1,1
HFCS-55	1,2
Sirop d'agave	1,5
Fructose	1,7

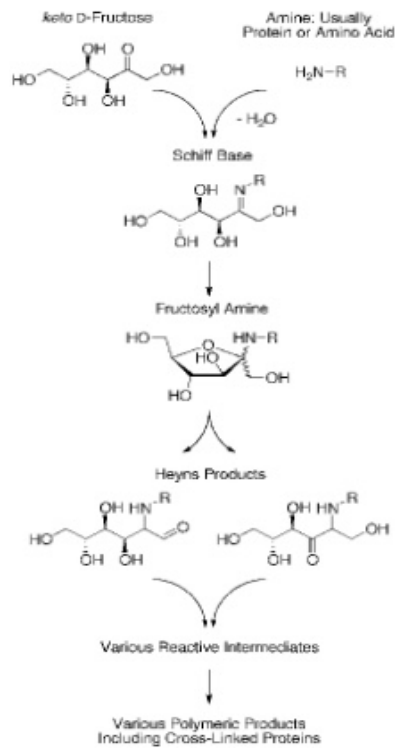
Figure 7 pouvoirs sucrant des principaux édulcorants glucidiques (d'après [25][27]).

On voit que le pouvoir sucrant du fructose est supérieur à celui du saccharose et des autres oses simples. Cela signifie qu'une quantité moins importante de fructose est nécessaire pour avoir la même sensation de sucrée. Les ingrédients dont le pouvoir sucrant est voisin de 1 sont appelés édulcorants de masse ou de charge, ils sont utilisés dans de nombreuses confiseries et chewing-gums. Si le pouvoir sucrant est supérieur au saccharose, on parle d'édulcorants intenses.

#### 1.1.3.2 Pouvoir réducteur

Ce pouvoir est lié à la présence d'un groupe aldéhyde ou cétonique libre à la fin de la chaîne glucidique.

Les sucres « simples » ont la possibilité de conduire à des produits de la réaction de Maillard (figure 8) (le groupe carbonyle du sucre réagit avec le groupe amine de l'acide aminé, produisant des glycosylamines-N-substituées et de l'H<sub>2</sub>O) qui est responsable de la production des odeurs, arômes et pigments des aliments cuits [25].



*Figure 8 réaction de Maillard du fructose (d'après [28]).*

### 1.1.3.3 Index glycémique

L'index glycémique (IG) mesure la capacité d'un glucide à élever la glycémie après le repas par rapport à un référentiel qui est le glucose pur. (Figure 9)

L'IG est défini par  $100 \times F/G$  où F est l'aire sous la courbe (ASC) produite par l'ingestion d'une portion d'un aliment test apportant 50 grammes de glucides disponibles et G est l'ASC produite par l'ingestion de 50 grammes de glucose consommés par le même sujet [29]. On le calcule donc par la prise de mesure de la glycémie 2 à 3 heures après ingestion de 50 grammes de glucose pur en comparaison avec l'aliment à tester contenant 50 grammes de glucide.

Plus l'index glycémique d'un aliment est élevé, plus l'aliment entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline qui est la seule hormone hypoglycémisante. L'IG se mesure sur une échelle qui va de 0 à 100.

Les aliments ayant un IG supérieur à 50 sont classés comme hyperglycémisants. Cependant l'IG d'un aliment peut varier par exemple par le pouvoir réducteur en fonction de la cuisson de l'aliment mais aussi par d'autres facteurs.



Indices glycémiques faibles (< 39)		Indices glycémiques moyens (40 à 59)		Indices glycémiques élevés (>60)	
Abricots (fruit frais)	30	Abricot (boîte, au sirop)	55	Ananas (boîte)	65
Abricots sec	35	Airelle rouge, canneberge	45	Baguette	70
Ail	30	Ananas (fruit frais)	45	Bananes (mûre)	60
Fruits oléagineux: amandes, cacahuètes, arachides, noisettes, noix, noix de cajou, pistaches	15	Avoine	40	Barres chocolatées (sucrées)	70
Fruits rouges frais sans sucre: airelle, myrtille, fraise, framboise, groseille, mûre	25	Banane (verte)	45	Betterave (cuite)	65
Artichaut	20	Banane plantain (crue)	45	Bière	110
Asperge	15	Barre énergétique de céréale (sans sucre)	50	Biscottes	70
Aubergine	20	Beurre de cacahuète (sans sucre ajouté)	40	Biscuit	70
Avocat	10	Biscuits (farine complète, sans sucre)	50	Bouillie de farine	70
Betterave (crue)	30	Biscuits sablés (farine, beurre, sucre)	55	Brioche	70
Brocoli	15	Blé (farine intégrale)	45	Carottes (cuites)	85
Nectarines (blancs ou jaunes; fruit frais)	35	Blé (type Eby)	45	Céleri rave (cuit)	85
Cacao en poudre (sans sucre)	20	Boulgour, bulgur (blé, cuit)	55	Céréales raffinées sucrées	70
Carottes (cruées)	30	Céréales complètes (sans sucre)	45	Châtaigne, marron	60
Cassoulet	35	Chayotte, christophine (purée de)	50	Chips	70
Céleri branches	15	Cidre brut	40	Confiture et marmelade (sucrée)	65
Céleri rave (cru, rémoulade)	35	Couscous intégral, semoule intégrale	45	Corn Flakes, flocons de maïs	85
Céréales germées (germes de blé, de soja...)	15	Couscous/semoule complète	50	Courges (diverses)	75
Cerises	25	Epeautre (farine intégrale ancienne)	45	Crème glacée classique (sucrée)	60
Champignon	15	Epeautre (pain intégral)	45	Croissant	70
Chocolat noir (>70% de cacao)	25	Farine de kamut (intégrale)	45	Dattes	70
Chocolat noir (>85% de cacao)	20	Farine de quinoa	40	Doughnuts	75
Choux, choucroute, chou-fleur, chou de bruxelle	15	Fèves (cruées)	40	Farine complète	60
Cœur de palmier	20	Figues séchées	40	Farine de blé blanche	85
Concombre	15	Flocons d'avoine (non cuite)	40	Farine de maïs	70
Confiture ou marmelade (sans sucre)	30	Gelée de coing (sans sucre)	40	Farine de riz	95
Cornichon	15	Haricots rouges (boîte)	40	Fécule de pomme de terre (amidon)	95
Courgettes	15	Jus d'ananas (sans sucre)	50	Fève (cuites)	80
Crustacés (homard, crabe, langouste)	5	Jus d'orange (sans sucre et pressé)	45	Gaufre au sucre	75
Echalote	15	Jus d'airelle rouge/ canneberge (sans sucre)	50	Gelée de coing (sucrée)	65
Endives	15	Jus de carottes (sans sucre)	40	Glucose	100
Epices (poivre, persil, basilic, origan, carvi, cannelle,	5	Jus de mangue (sans sucre)	55	Gnocchi	70
Epinards	15	Jus de pomme (sans sucre)	50	Lasagnes	75
Figue, figue de barbarie (fraîche)	35	Jus de raisin (sans sucre)	55	Maïzena (amidon de maïs)	85
Flageolets	25	Kaki	50	Mayonnaise (industrielle, sucrée)	60
Fromage blanc sans sucre	30	Ketchup	55	Melon	30
Fructose	20	Kiwi	50	Miel	30

Figure 9 indices glycémiques de divers aliments (d'après [30]).

L'insuline est sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Étant la seule hormone hypoglycémisante, son rôle est important dans le métabolisme des sucres. L'insuline permet de maintenir une glycémie constante, favoriser la consommation des sucres par les différents organes (muscles, cerveau...) et diminuer la production de glucose par le foie en transformant les sucres en glycogène ou triglycérides pour une réserve [31].

#### 1.1.3.4 Charge glycémique

La charge glycémique (CG) d'un aliment évalue la capacité à élever le sucre sanguin (glycémie) d'une portion courante de cet aliment. Elle vient compléter la définition de l'IG, la CG est un concept proposé par le professeur Walter WILLET de l'université de Harvard [29]. (Figure 10,11,12)

La CG se calcule de la manière suivante :

$$\text{calcul de la charge glycémique : } \frac{IG \times (\% \text{ de glucide } \times \text{ portion(grammes)})}{100}$$

La CG d'un aliment pour une portion donnée :

- Nulle : aucune CG
- Faible  $CG \leq 10$
- Modérée :  $11 \leq CG \leq 19$
- Forte :  $CG \geq 20$

Prenons un exemple :



Une orange possède un IG élevé de 45 et une CG pour 150 grammes de 5,4 ce qui est faible alors que de la chocolatine possède un IG de 65 élevé mais une CG forte de 21,6. La chocolatine entrainera une glycémie beaucoup plus importante que l'orange.

Aliment	CG	Taille portion	% glucides	IG
Ananas	9,7	150	11	59
Chips	8,9	30	53	56
Dattes sèches	8,4	30	63	45
Haricots blancs	8,2	150	14	39
Melon	7,8	200	7	65
Lentilles vertes (cuites)	7,1	150	17	28
Pêche	6,9	150	11	42
Amarante (grains)	6,8	30	65	35
Petits pois (frais)	8,6	200	8	54
Sirop d'érable	6,5	15	67	54
Pomme	5,9	150	11	36
Fèves cuites	5,7	150	6	63
Orange	5,4	150	8	45
Cerise	5,3	150	14	25
Poudre chocolatée sucrée	4,6	10	80	58
Betterave cuite	4,5	100	7	64
Carotte cuite	3,9	200	5	39
Lait ½ écrémé	3,9	250	5	31
Kiwi	3,8	80	9	53
Sucre blanc	3,5	5	100	70
Flocon d'avoine (cuit)	3,4	50	12	59
Sucre roux	3,4	5	97	70
Pois chiches cuits	3,2	150	21	10
Haricot vert	3	200	5	30
Pruneau	3	20	52	29
Betterave crue	2,9	100	10	30
Lait de soja	2,9	100	7	42
Chocolat noir (70% cacao)	2,3	30	33	23
Farine de soja	2	50	16	25
Lait d'amande	1,8	100	6	30
Céleri rave (cru, rémoulade)	1,6	80	6	35
Noix de cajou	1,4	30	22	22
Carotte crue	1,1	100	7	16
Chou-fleur (cuit)	0,8	200	3	15
Tomates (crues)	0,5	100	2	30
Épinards (cuit)	0,5	200	2	15
Cacahuète, noix et pistaches	0,4	30	10	13
Tofu	0,2	100	2	15
Amandes	0,1	30	1	15

Figure 10 tableau d'aliments à charge glycémique faible (d'après [25]).

Aliment	CG	Taille portion	% glucides	IG
Spaghettis al dente (cuits 5 mn)	19,3	150	28	46
Croissant	19,2	70	41	67
Banane bien mûre	18,7	125	23	65
Patate douce (cuite au four)	17,3	200	16	54
Frites	16,8	150	20	56
Quinoa (cuit)	16,7	150	21	53
Pâtes complètes	15,1	150	24	42
Tapioca (cuit)	14,9	100	89	93
Miel	14,8	30	81	61
Pain de mie (blanc)	14,5	40	49	74
Farine d'épeautre intégrale	14,1	50	63	45
Boulghour (cuit)	13,4	150	19	47
Raisins secs	12,7	30	66	64
Banane pas trop mûre	12,6	125	21	48
Pain de seigle	12,6	60	47	45
Brioche	12,1	40	48	63
Confiture	11,9	30	60	66
Jus d'orange pressé, sans sucre	11,3	250	9	50
Raisin	11,1	150	14	53
Haricots rouges (boîte)	11	150	14	51

Figure 11 tableau d'aliments à charge glycémique moyenne (d'après [25]).

Aliment	CG	Taille portion	% glucides	IG
Pop-corn sans sucre	42,6	125	62	55
Couscous / semoule (cuite)	35,1	150	36	65
Pommes de terre (au four)	33,6	200	20	84
Baguette courante	32,5	60	57	95
Riz blanc standard (cuit)	31,8	150	29	73
Pomme de terre cuite à l'eau avec peau	31,2	200	19	82
Riz gluant (précuit)	29,4	150	20	98
Farine de maïs	26,5	50	76	70
Riz sauvage cuit	24,8	150	29	57
Purée de pommes de terre	24,4	200	14	87
Farine semi-complète (blé)	22,4	50	69	65
Biscotte	21,6	40	72	75
Pain au chocolat	21,6	70	48	65
Sodas	21,5	330	11	65
Châtaigne, marron	21,1	150	26	54
Pain complet	20,7	60	50	69
Céréales du petit déjeuner (Corn Flakes)	20,2	30	83	81
Farine complète (blé)	20,1	50	67	60
Spaghettis blancs, bien cuits	20	150	23	58

Figure 12 tableau d'aliments à charge glycémique élevée (d'après [25]).

## 1.2 Biochimie des glucides

### 1.2.1 Devenir des glucides après ingestion

#### 1.2.1.1 Les enzymes et assimilation des glucides alimentaires

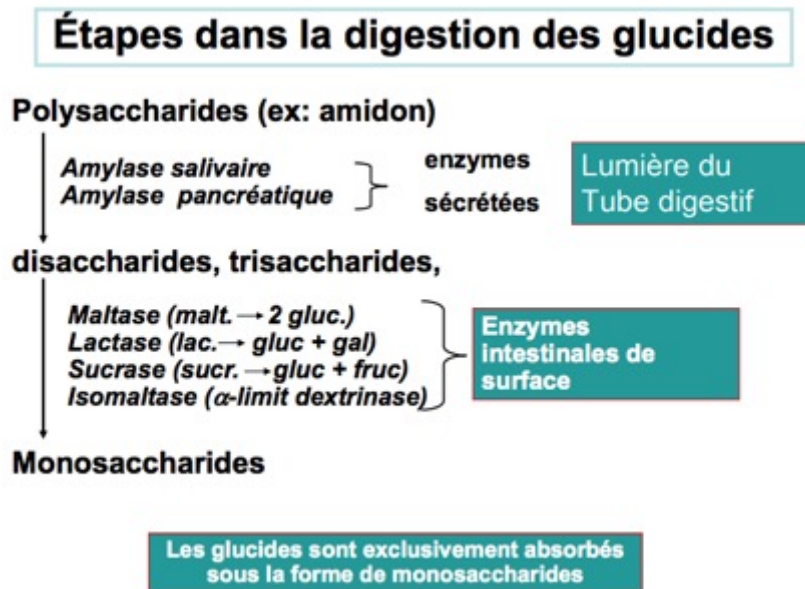


Figure 13 digestion des glucides et situation des enzymes (d'après [32]).

### Vue générale sur la digestion des glucides chez les monogastriques

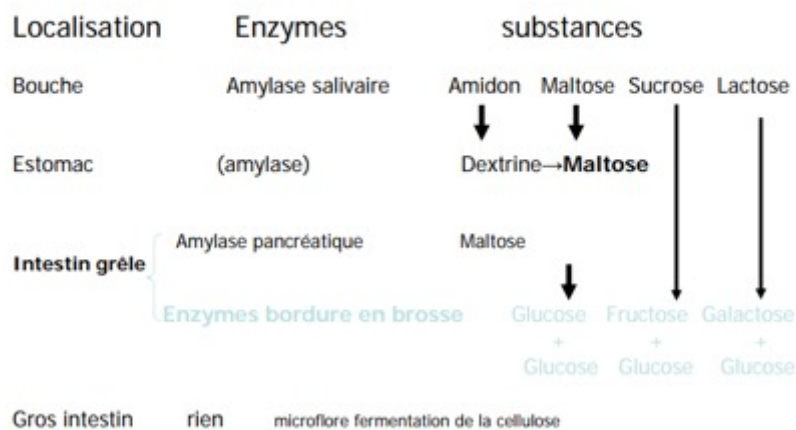


Figure 14 localisation des enzymes et devenir des différents sucres (d'après [32]).

La digestion des glucides alimentaires se fait principalement dans deux endroits. (Figure 13,14)

- Au niveau de la bouche et jusqu'à l'entrée de l'estomac grâce à l'amylase salivaire. Cette enzyme coupe les liaisons  $\alpha(1-4)$  et  $\alpha(1-6)$  du glycogène et des amidons car seulement les monosaccharides peuvent être assimilés au

niveau intestinal par les entérocytes. Elle permet de digérer plus de 70 % de l'amidon.

- . Au niveau gastrique, l'amylase pancréatique prend la suite. L'amylase salivaire étant inhibée par l'acidité gastrique. Elle est plus puissante que l'amylase salivaire et permet une digestion très rapide (de l'ordre de 30 minutes).
- . Au niveau de la partie grêle de l'intestin, les différentes enzymes (maltase, lactase, sucrase) permettent une hydrolyse complète (en galactose, glucose ou fructose) [33,34].

### 1.2.1.2 Transporteur et régulation

Selon le glucide et le lieu, il existe plusieurs transporteurs membranaires. Principalement ses transporteurs se situent au niveau du duodénum et du jéjunum [35]. (Figure 15)

Il existe deux familles de transporteurs :

- SGLT (Sodium Glucose Transporter) dont l'activité nécessite de l'ATP (Adénosine TriPhosphate) et qui est couplé au transport du sodium. C'est donc un processus actif qui consomme de l'énergie.
- Glut (GLUcose Transporteur) qui ne nécessite pas d'ATP. Il en existe plusieurs.
  - o GLUT 1 se situe au niveau des érythrocytes et des neurones.
  - o GLUT 2 se situe au niveau des hépatocytes et des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Il sort le glucose de l'entérocyte au niveau de la membrane basolatérale.
  - o GLUT 3 se situe au niveau des neurones.
  - o GLUT 4 se situe au niveau des cellules musculaires striées et des adipocytes. Ce transporteur nécessite de l'insuline.
  - o GLUT 5 se situe au niveau des entérocytes (il est le principal transporteur du fructose) et des spermatozoïdes.
  - o GLUT 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 se trouvent dans différents tissus.

Les SGLT sont retrouvés au niveau de l'épithélium intestinal (SGLT1) et rénal (SGLT2).

Au niveau intestinal, il y a deux niveaux d'absorption par l'entérocytes :

- Premièrement SGLT1 (pour le glucose) fait pénétrer l'ose au niveau apical (bordure en brosse) par un transporteur symport glucose-sodium.
- Puis dans le sang grâce à GLUT 2 par diffusion facilitée. Le sodium ressortira de la cellule par une pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase [35].

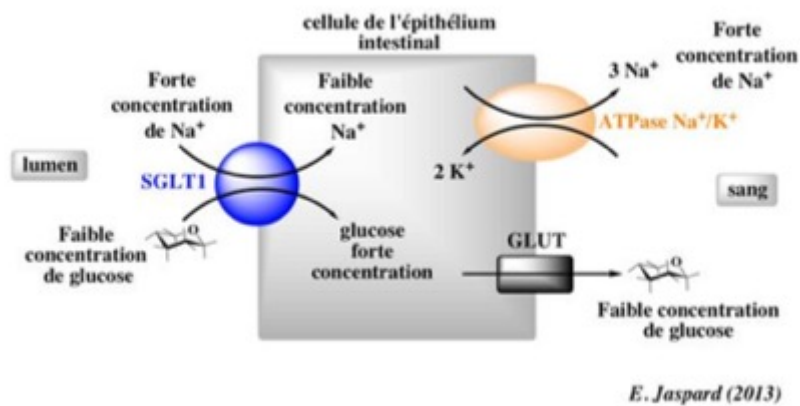


Figure 15 schéma diffusion du glucose au niveau intestinal (d'après [34,36]).

## 1.2.2 Catabolisme glucidique

### 1.2.2.1 La voie d'Embden-Meyerhof-Parnas ou voie de la glycolyse

La glycolyse a été la première voie métabolique élucidée et de ce fait, la plus connue. Du grec « glykys » -sucré et « lysis » -dissolution ; la glycolyse est une suite de réactions enzymatiques qui transforment une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate. Au final, cette réaction produit deux molécules d'ATP [37].

Elle se déroule dans le cytoplasme et en anaérobie (sans apport d'oxygène) et toutes les cellules utilisent cette voie pour la production d'énergie (ATP).



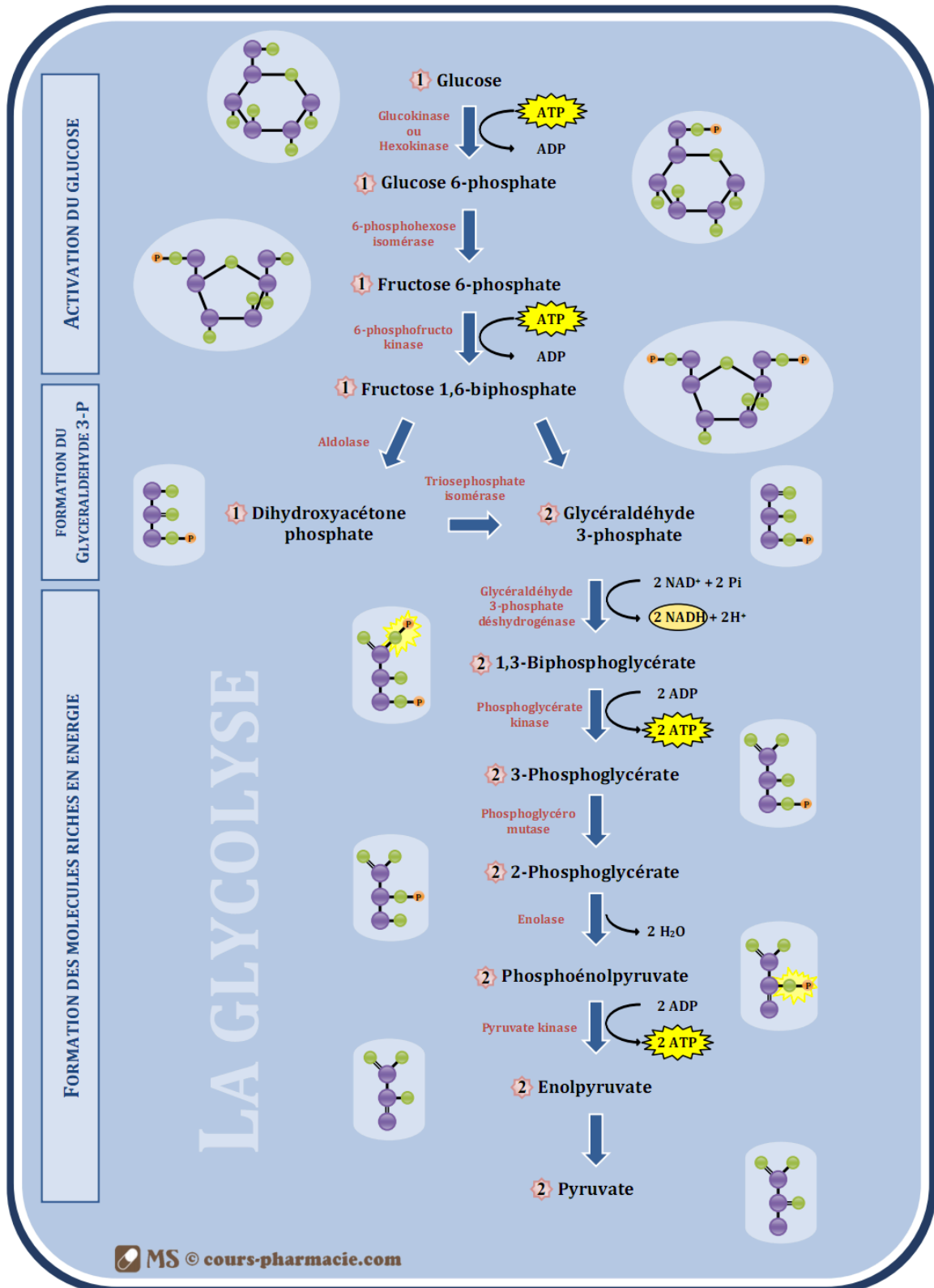
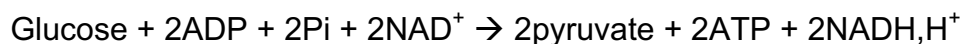


Figure 16 schéma de la glycolyse (d'après [35]).

La glycolyse est composée de 10 étapes et fait intervenir 10 enzymes [35–38]: (figure 16)

- La réaction de phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate catalysée par la glucokinase au niveau hépatique et l'hexokinase dans les autres organes. Cette réaction consomme une molécule d'ATP et est irréversible. Cette phosphorylation est possible pour le D-fructose et le D-mannose.
- La réaction d'isomérisation du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate catalysée par la 6-phosphohexose-isomérase ou glucose-6-phosphate isomérase.
- La réaction de phosphorylation du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-bisphosphate catalysée par la phosphofructokinase. Cette réaction est très exergonique, donc irréversible et consomme une molécule d'ATP.
- La réaction de dégradation du fructose-1,6-bisphosphate en dihydroxyacétone-phosphate et en glycéraldéhyde-3-phosphate. Le dihydroxyacétone-phosphate subira une réaction d'isomérisation en glycéraldéhyde-3-phosphate par la triosephosphate-isomérase.
- La réaction de phosphorylation du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-bisphosphoglycérate catalysée par la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase. Cette réaction est la seule réaction d'oxydo-réduction de la glycolyse (elle réduit la  $\text{NAD}^+$  en  $\text{NADH}$ ).
- La réaction de transphosphorylation du 1,3-bisphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate catalysée par la phosphoglycérate-kinase. Cette réaction va fournir de l'énergie en produisant de l'ATP (cette synthèse d'ATP a pour nom la phosphorylation au niveau du substrat).
- La réaction de mutation du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate par la phosphoglycérate mutase.
- La réaction de déshydrogénation du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate catalysée par l'énolase. Cette réaction produit une molécule d' $\text{H}_2\text{O}$ .
- La réaction de transphosphorylation du phosphoénolpyruvate en pyruvate catalysée par la pyruvate kinase. La réaction produit de l'énergie sous forme d'ATP (très exergonique) et donc irréversible. Cette réaction est l'un des points de contrôle de la glycolyse.

Le bilan final est donc :



### 1.2.2.2 Régulation de la glycolyse

Cette voie peut être régulée à différents niveaux.

La présence en quantité suffisante de substrat et cofacteurs énergétiques (ADP) et d'oxydo-réduction ( $\text{NAD}^+$ ) est essentielle pour que les réactions aient lieu.

De plus, certaines enzymes catalysent des réactions irréversibles, et sont donc des points de contrôle. Elles sont au nombre de 3 :

- La glucokinase ou hexokinase, celle-ci est inhibée par le glucose-6-phosphate.
- La phosphofructokinase, celle-ci est inhibée par l'ATP, le citrate, le glucagon, l'adrénaline et est activée par l'insuline et l'AMP.
- La pyruvate kinase est inhibée par le pyruvate, l'alanine, l'ATP et le  $\text{NADH}, \text{H}^+$ .

En résumé, l'inhibition de la glycolyse se fait lorsque l'organisme est en excès d'énergie et l'activation de la glycolyse lorsque l'organisme est en déficit d'énergie [35,38].

### 1.2.2.3 Métabolisme du pyruvate

A la suite de la glycolyse et de la production de deux molécules de pyruvate. Celles-ci peuvent avoir plusieurs devenir selon la voie aérobie (« aero » -air et « bie » -vie) ou anaérobie. (Figure 17)

Le devenir du pyruvate va dépendre des conditions suivantes :

- La présence ou l'absence de l'oxygène dans la cellule (aérobiose ou anaérobiose).
- La situation énergétique de la cellule.
- L'équipement enzymatique dont la cellule dispose, par exemple les hématie ne possède pas les enzymes nécessaires à l'oxydation du pyruvate [34].

#### 1.2.2.3.1 En anaérobiose

Nous nous intéressons à l'Homme, le devenir du pyruvate dans un environnement sans oxygène sera de former de l'acide lactique (lactate) par consommation d'un NADH,H<sup>+</sup>. L'enzyme est la lactate déshydrogénase. Ainsi le lactate permet une production d'énergie souvent par les muscles striés lors d'un effort soutenu en condition hypoxique. Le lactate est envoyé vers le foie où il pourra être retransformé en glucose par le cycle des Cori.

#### 1.2.2.3.2 En aérobiose

Le pyruvate pourra :

- Soit entrer dans la mitochondrie pour être transformé en ACoA (Acétyl Coenzyme A) par la pyruvate déshydrogénase. La fabrication d'ACoA produira la synthèse d'un NADH,H<sup>+</sup>. L'ACoA produit pourra soit intégrer le cycle de Krebs, soit être reconverti en glucose via la néoglucogénèse [35].
- Soit jouer un rôle dans la synthèse d'acides aminés en étant transaminé en alanine

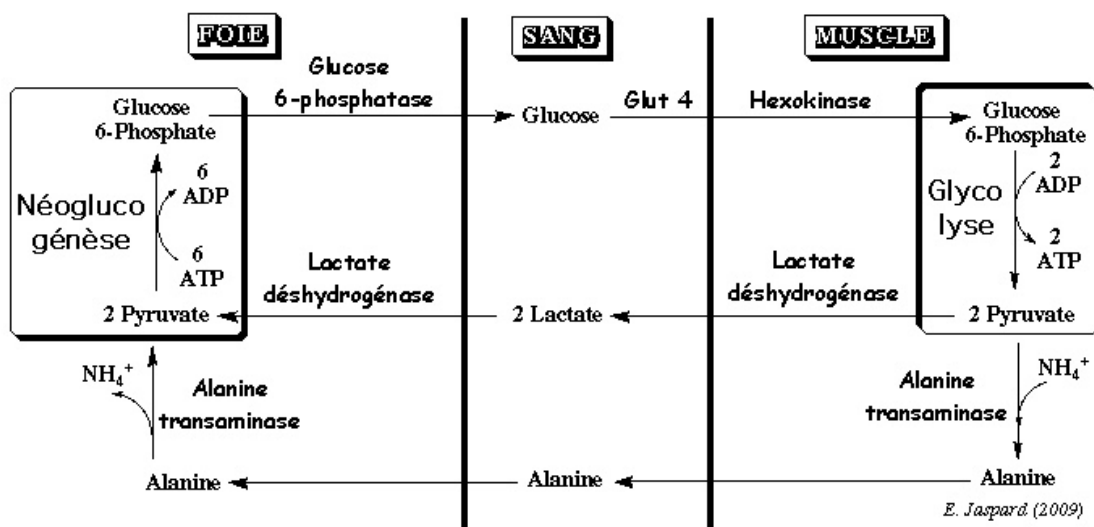


Figure 17 métabolisme du pyruvate (d'après [37]).



#### 1.2.2.4 Le cycle de Krebs

Le pyruvate est transformé par le complexe multienzymatique de la pyruvate déshydrogénase. Ce cycle se déroule au niveau mitochondrial et se fait exclusivement en aérobie. La présence d'oxygène et donc l'oxydation du pyruvate va améliorer le rendement énergétique [36]. (Figure 18)

Ce cycle est une « plaque tournante » et va permettre :

- La dégradation de l'ACoA en dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ).
- La prise en charge d'hydrogène et d'électrons riches en énergie par les FAD et NAD.
- La production d'énergie sous forme d'ATP.

Ce cycle est composé de 9 étapes et fait intervenir 8 enzymes :

- L'acétylCoA et l'oxaloacétate forment du citrate catalysé par la citrate synthase. Il y a relargage d'une molécule de CoA-SH.
- Le citrate est transformé en isocitrate par l'aconitase.
- L'isocitrate subit une réaction de déshydrogénation qui produit l'oxalosuccinate catalysé par l'isocitrate déshydrogénase. Cette réaction forme du  $\text{NADH}, \text{H}^+$ .
- L'oxalosuccinate est transformé en  $\alpha$ -cétoglutarate par une réaction de décarboxylation non oxydative qui entraîne un rejet de  $\text{CO}_2$ .
- L' $\alpha$ -cétoglutarate subit une décarboxylation oxydative par l' $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase et produit du succinyl-CoA. Cette réaction nécessite une molécule de CoA-SH et produit du  $\text{NADH}, \text{H}^+$ .
- Le succinyl-CoA est transformé en succinate par la succinate-thiokonase. Cette réaction nécessite une molécule de phosphate et permet la formation de GTP (Guanosine TriPhosphate).
- Le succinate est déshydrogéné en fumarate par la succinate-déshydrogénase. Il y a formation de  $\text{FADH}_2$  (Flavine Adénine Dinucléotide).
- Le fumarate se transforme en malate par une réaction d'hydratation catalysée par l'enzyme fumarase. Elle nécessite donc une molécule d' $\text{H}_2\text{O}$ .
- Le malate est transformé en oxaloacétate par la malate-déshydrogénase. Il y a formation de  $\text{NADH}, \text{H}^+$ .

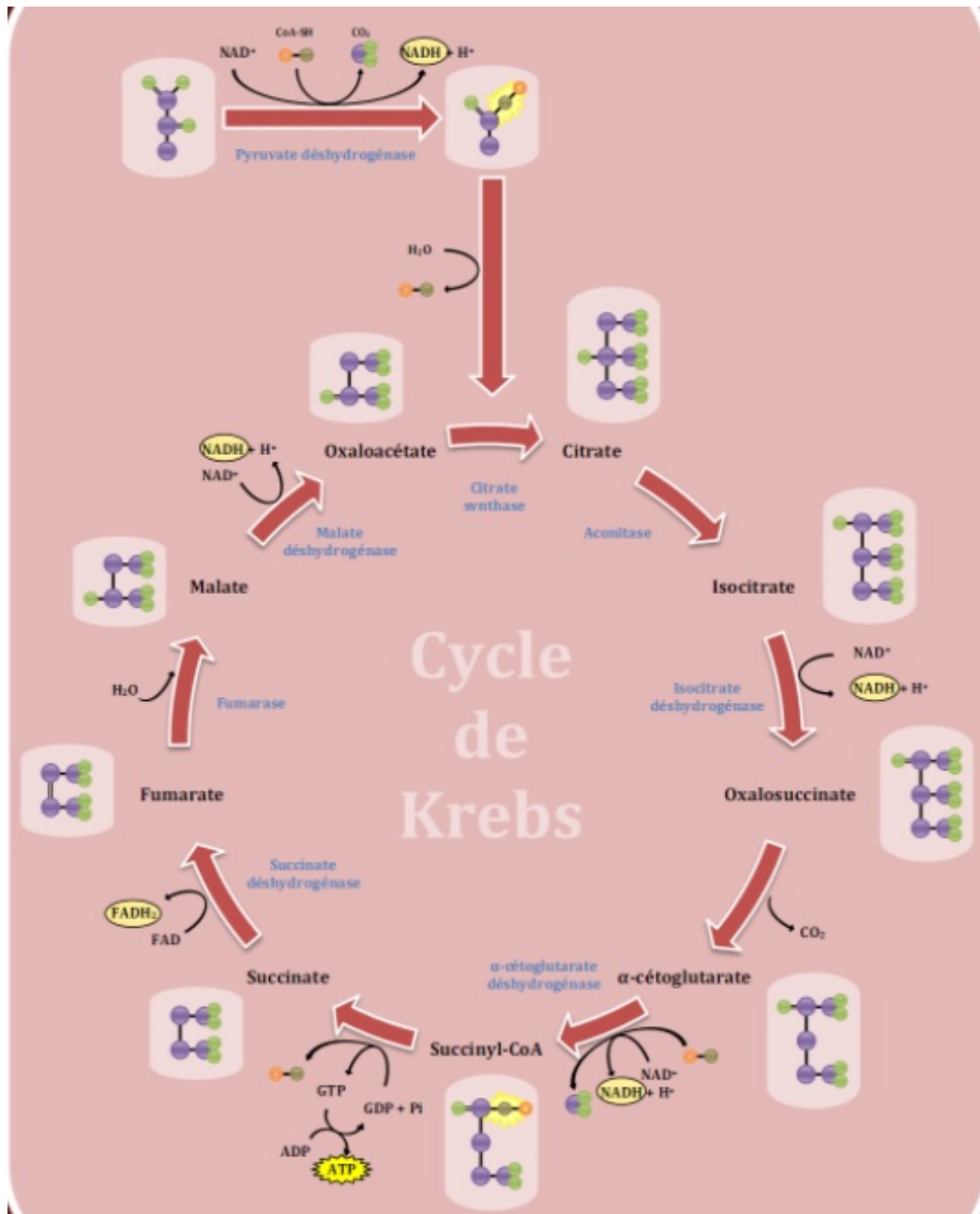
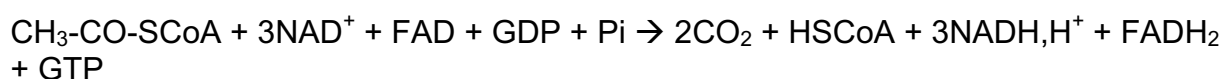


Figure 18 cycle de Krebs (d'après [35]).

Ainsi l'oxydation complète de l'acétylcoA s'accompagne de la formation de 3 NADH,H<sup>+</sup>, 1 FADH<sub>2</sub> et 2 GTP comme ceci :



### 1.2.2.5 La lipogenèse de novo

La lipogenèse de novo (DNL) hépatique est le processus métabolique de la synthèse des acides gras à partir de glucide. Cette DNL se fait principalement au niveau hépatique et en très petite partie dans le tissu adipeux. La source principale de carbones nécessaires à la biosynthèse d'acides gras provient de l'acétylcoA. L'acétylcoA est transformé en malonyl-CoA par l'acétylcoA carboxylase. Par la suite, le malonyl-CoA est agrandi de deux carbones à chaque fois par l'acide gras

synthase (fatty acid synthase FAS). Il y a alors formation d'acides gras à plus ou moins longues chaînes comme le palmitate ou le stéarate qui subiront différentes modifications (élongation et désaturation) pour parvenir à différents types d'acides gras [39]. (Figure 19)

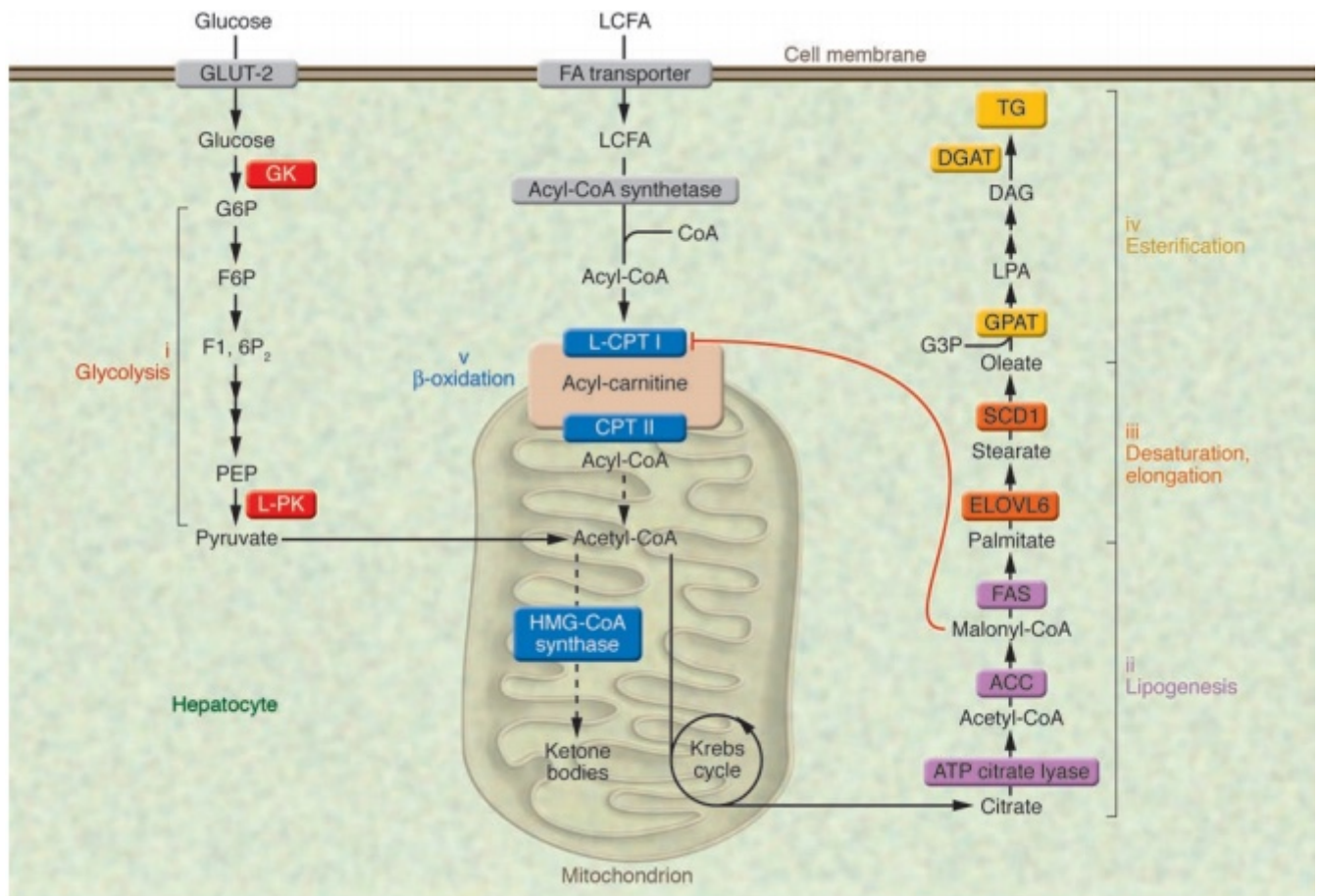


Figure 19 la lipogenèse de novo au niveau hépatique (d'après [39]).

## 1.3 Le fructose

### 1.3.1 Introduction

Le fructose est un hexose comme le glucose, constituant du saccharose. Il est présent naturellement dans les fruits et les légumes, dans leurs dérivés comme les jus de fruits.

Il possède la même formule chimique que le glucose à la différence qu'il possède un groupement cétone sur le deuxième carbone (contrairement au glucose qui possède un groupement aldéhyde en position 1). (Figure 20)

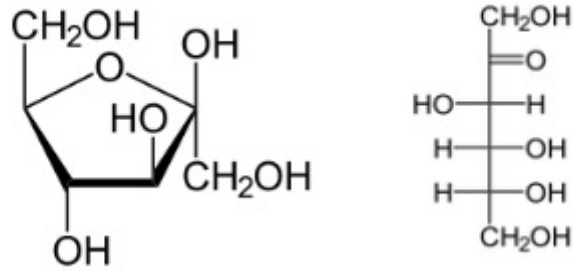
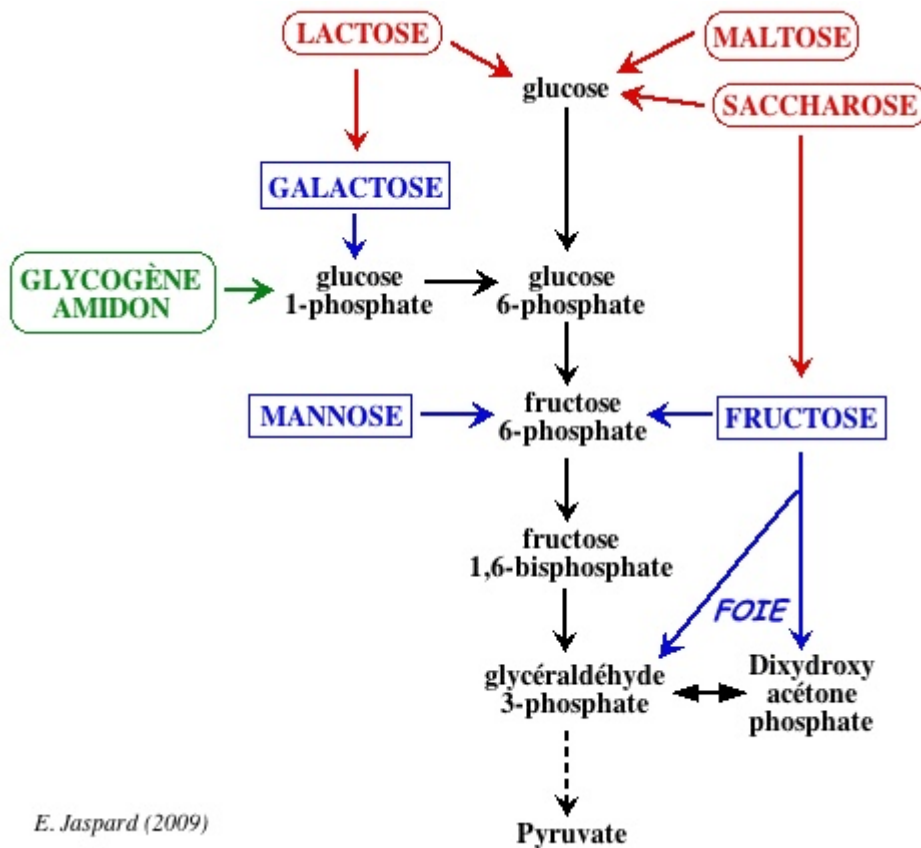


Figure 20 structure du fructose (d'après [34]).

Le nombre de calorie est le même que pour le glucose (4 kcal/g), cependant son pouvoir sucrant est de 1,7 donc supérieur au glucose et son IG est plus bas (car il ne sera pas exactement métabolisé comme le glucose et sera en grande partie métabolisé par le foie avant de pouvoir être utilisé) [34].

### 1.3.2 Devenir métabolique du fructose

En effet le fructose n'est pas stocké dans l'organisme, après ingestion, le fructose rejoint le métabolisme du glucide au niveau de la voie de réserve ou comme vu, au niveau de la glycolyse suivant le type de tissu. De plus le fructose comme le galactose sont des hexoses qui ne sont pas soumis à une régulation hormonale [35]. (Figure 21,24)



E. Jaspard (2009)

Figure 21 schéma général de la glycolyse avec d'autres hexoses (après [36]).

Le fructose sera :

Dans le foie, il sera transformé en fructose-1-phosphate par la fructokinase. Le fructose-1-phosphate est clivé en dihydroxyacétone-3-phosphate et glycéraldéhyde par la fructose-1-phosphate aldolase. (Figure 22)

- Le glycéraldéhyde formé sera [40] :
  - Phosphorylé par la triose kinase (ou glycéraldéhyde kinase) en glycéraldéhyde-3-phosphate [37]. La fructokinase possède une activité plus élevée que la glucokinase et donc le fructose est plus rapidement catabolisé que le glucose.
    - Le glycéraldéhyde-3-phosphate pourra soit être transformé en dihydroxyacétone-3-phosphate par la triose-phosphate-isomérase pour in fine se transformer en glucose-6-phosphate et être stocker sous forme de glycogène ou redevenir du glucose. Soit rejoindre la voie des triglycérides en se transformant en dihydroxyacétone-3-phosphate par la phosphotriose isomérase.
  - Hydraté en glycérol par l'alcool déshydrogénase, le glycérol sera phosphaté à son tour en glycérol-3-phosphate par la glycérol kinase. Cette voie appelée la voie des triglycérides consomme une molécule de NADH,H<sup>+</sup> et une molécule d'ATP. Le glycérol-3-phosphate est un triol. Chaque carbone du squelette est composé d'une fonction alcool. Ces fonctions alcools peuvent être estérifiées par des acides. Les triglycérides sont constitués de trois molécules d'acide gras estérifiant les trois fonctions alcools. Au final le diacylglycérol réagit avec une troisième molécule d'acyl-CoA pour donner le triglycéride grâce à l'acyl-CoA transférase.

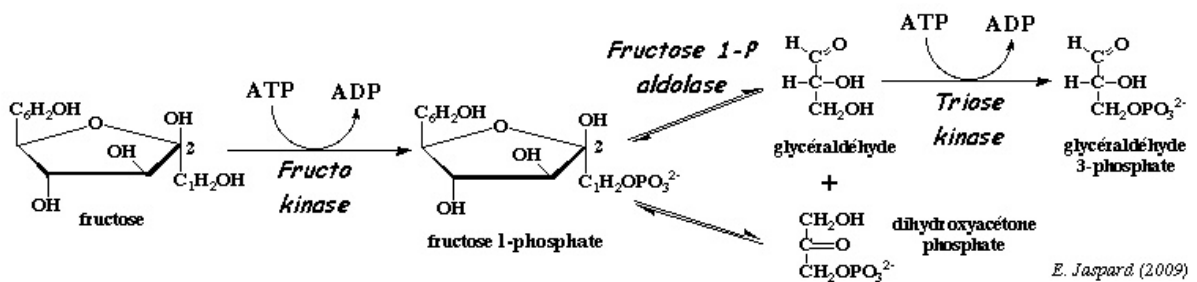
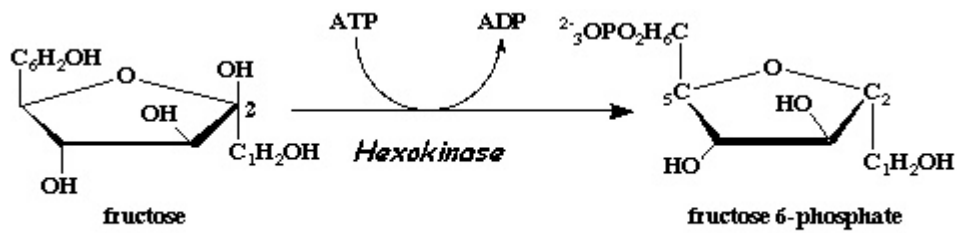


Figure 22 métabolisme du fructose dans le foie (d'après [36])

Dans les autres tissus, le fructose est transformé par l'hexokinase en fructose-6-phosphate. (Figure 23)



*E. Jaspard. (2009)*

Figure 23 catabolisme du fructose en fructose-6-phosphate (d'après [36]).

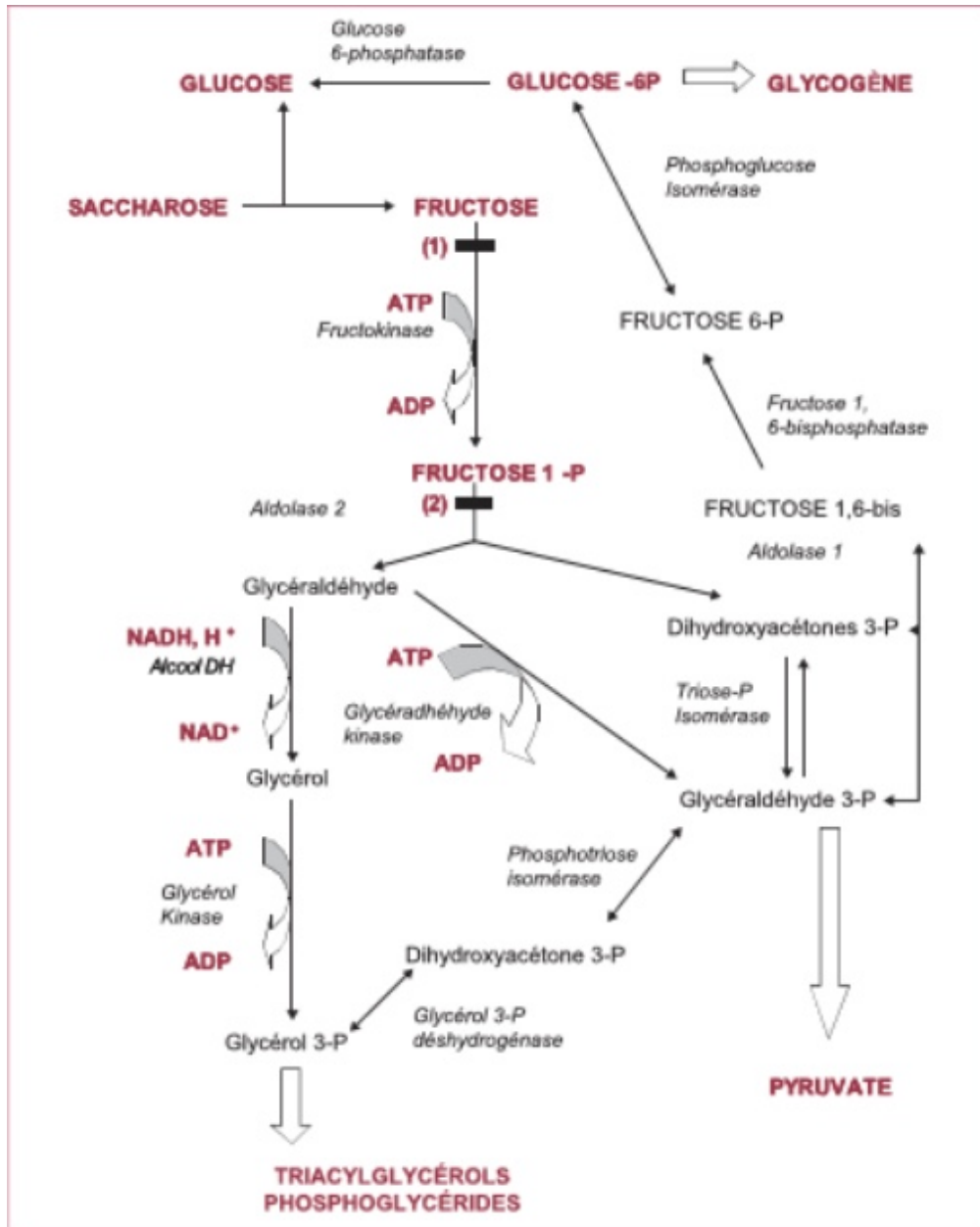


Figure 24 métabolisme du fructose au niveau hépatique (d'après [41]).



### 1.3.3 Source de fructose et consommation

#### 1.3.3.1 Dans l'alimentation

Le fructose est naturellement présent dans les fruits et les légumes, dans le miel ou les sirops sucrants (sirop d'érable, d'agave...) ainsi que dans toutes les préparations qui en contiennent (confitures, purées de fruit, yaourts aux fruits...) et les jus de fruits (ou soupe de légumes). Se rajoute aux aliments naturels le sucre ajouté dans les confiseries, le chocolat, les pâtisseries, les céréales du petit déjeuner, les glaces, les desserts lactés et les boissons sucrées. (Figure 25, 26)

Une autre source de fructose résulte d'une innovation alimentaire. En effet en 1864, l'Union Sugar Company a produit pour la première fois du sirop de maïs en traitant avec des enzymes les glucides complexes pour les transformer en glucose ou polymère de glucose. La production de ce sirop est plus rentable cependant le pouvoir sucrant du glucose est deux fois moins élevé que le fructose. C'est à la fin des années 1950 que la Clinton Corn Processing Company arrive à transformer le glucose de maïs en fructose au moyen d'enzymes microbiennes, mais le produit n'est pas économiquement viable à ce stade du fait de son instabilité. C'est un scientifique de l'Agence Japonaise des Sciences et Technologie Industrielle, TAKASAKI Yoshiyuki, qui développe l'HFCS (High Fructose Corn Syrup ou sirop de maïs à haute teneur en fructose) en isolant une glucose isomérase (la xylose isomérase) thermostable dérivée de *Streptomyces* sp.

Le « sirop de fructose » (HFCS) existe en plusieurs classes en fonction de la teneur en fructose et glucose [42]:

- Le HFCS 90 qui contient 90% de fructose et 10% de glucose, utilisé en pâtisserie.
- Le HFCS 55 qui contient 55% de fructose et 45% de glucose, son pouvoir sucrant est un peu plus élevé que le saccharose. Il est beaucoup utilisé car se substitue au saccharose dans les boissons sucrées et les produits alimentaires industriels.
- Le HFCS 42 qui contient 42% de fructose et 58% de glucose.

Suite à la popularité croissante du HFCS dans l'industrie alimentaire, principalement due à des prix plus avantageux (les Etats-Unis sont les premiers producteurs mondiaux de maïs), l'histoire (Fidel Castro au pouvoir à Cuba et embargo imposé à partir de 1962 sur les produits provenant de la Havane dont la canne à sucre) et aux propriétés physico-chimique (forme liquide du HFCS) qui inhibent la cristallisation et aide à maintenir la teneur en humidité des produits de boulangerie et sa facilité à être dilué dans les boissons sucrées. Par anecdote Coca-Cola<sup>®</sup> remplace le saccharose par le HFCS 55 dans ses boissons en 1984.

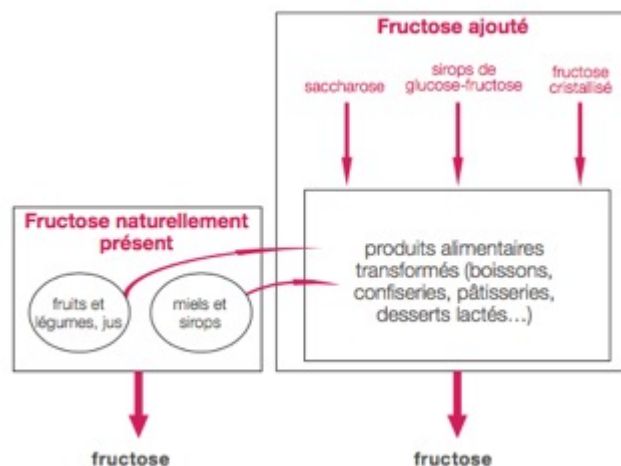


Figure 25 sources alimentaires de fructose (d'après [43]).

	Proportion de consommateurs (%)	Consommation moyenne (g/j)	Teneur moyenne en sucres (g/100g ou 100ml)
Fruits	87	144,4	4,0 (fraise) à 16,1 (raisin blanc)
Sucres et dérivés	85,3	20,6	100
Jus de fruits	55,1	59,1	9,6
Autres boissons sucrées	44,1	80,7	8,2
Chocolat	48,2	5,7	50,5
Pâtisseries et gâteaux	76,1	37,5	25,5
Viennoiseries	46,2	11,8	33,2
Céréales de petit-déjeuner	16,8	4,9	27,0
Glaces	32,5	8,7	21,0
Produits laitiers ultra frais	83,0	81,9	11,1
Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	52,1	25,2	16,7
Compotes et fruits cuits	32,9	13,3	21,4

NB: Nous n'avons pas pu donner les teneurs en fructose de ces aliments, car ces données sont pour la plupart non disponibles.  
(d'après INCA 2007, Souci *et al* 2014, Ciqual 2013)

Figure 26 vue d'ensemble des principaux produits qui apportent du fructose en France (d'après [43]).

### 1.3.3.2 Dans les jus de fruits

Historiquement, l'extraction du jus de raisin est connue depuis des milliers d'années. La consommation des jus de fruits tel quel est apparue au Moyen-Orient puis en Italie au milieu du XVII<sup>ème</sup> siècle.



Dans notre société, les jus de fruits sont désormais partie intégrante de notre alimentation, aussi bien chez les enfants que les adultes.

Tout d'abord les jus de fruits sont catégorisés et régis par une directive européenne spécifique (directive 2001/112/CE) transposée en droit national par le décret 2003/838 du 1<sup>er</sup> septembre 2003 puis amendé par la directive 2012/12/UE (cette directive est transposée en droit national par le décret n°2013-1049 du 21 novembre 2013) [44].

Cette réglementation définit trois catégories de produits [45]:

- Le jus de fruits : obtenu à partir de fruits sains et mûrs venant des quatre coins du monde selon l'espèce, frais ou conservés par le froid, d'une espèce ou de plusieurs espèces de mélange. Le procédé est réalisé par simple pression mécanique des fruits et d'une pasteurisation flash (la pasteurisation est de 90° Celsius pendant 20 à 30 secondes ; il peut y avoir centrifugation si les fruits possèdent des pépins ou pulpes). Dans cette catégorie existent les « purs jus » où les industriels français interdisent l'ajout d'additifs. Les « purs jus » sont les jus les plus consommés par la population française.
- Le jus de fruits à base de concentré : obtenu par pression des fruits, pasteurisation puis concentration par évaporation de l'eau. Lors de la mise en bouteille, une mesure d'eau équivalente à celle évaporée est rajoutée. Le but étant de faciliter le stockage, le transport et l'impact environnemental du produit.
- Le nectar de fruits est obtenu en ajoutant de l'eau avec ou sans addition de sucre et/ou d'édulcorants à des jus de fruits, de la purée de fruits ou à un mélange de ces produits, qu'ils soient à base de concentré ou non. La teneur en fruits doit être comprise entre 25 et 50% selon le type de fruit.
- Le smoothie est une association de jus et de purées de différents fruits.

Cette classification permet une distinction selon la méthode de fabrication du jus de fruits, cependant les jus de fruits sont classés dans la catégorie des boissons sucrées, de la même manière que les boissons gazeuses (sodas) où les boissons à base de jus de fruits et d'eau minérales (par exemple le CapriSun®).

Les purs jus restant une infime exception, la plupart des boissons sucrées sont préparées avec du HFCS (étant seulement une transformation grâce à une enzyme et donc un produit « naturel » permettant un gain de production et une meilleure rentabilité des industriels). (Figure 27, 28, 29)

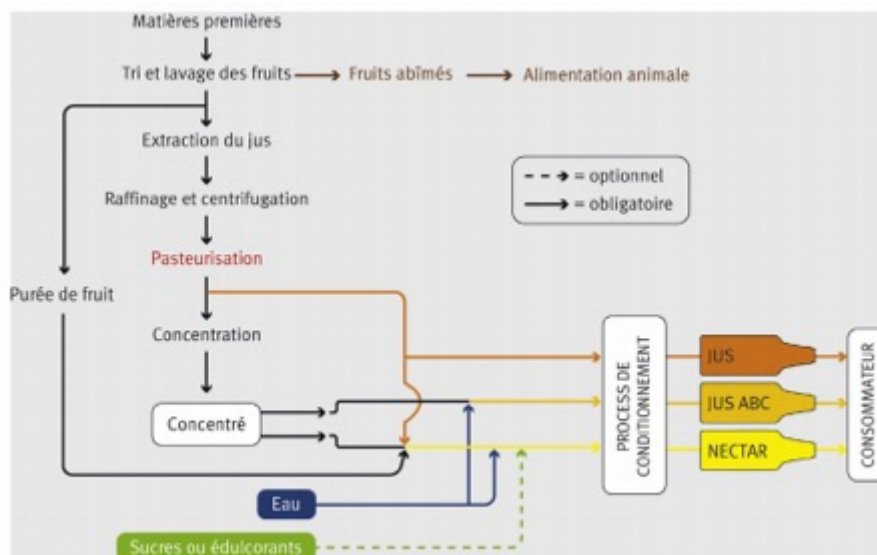


Figure 27 processus de fabrication des différents types de jus de fruits (d'après [45]).

	Ingrédients autorisés	Ingrédients non autorisés	
<b>Jus de fruits</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamines et minéraux,</li> <li>- Pulpes,</li> <li>- Jus de citron à des fins d'acidification</li> </ul>	Aucun sucre ajouté	Aucun colorant ni conservateur
<b>Jus de fruits à base de concentré</b>			
<b>Nectars</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sucre / miel / édulcorants facultatifs,</li> <li>- Vitamines et minéraux</li> </ul>		

Figure 28 ingrédients pouvant être ajoutés selon le type de jus de fruits (d'après [45])

g/100 ml ou 100 g	jus de fruits*	boisson au cola *	pomme**	confiture de fraise**	miel**
Glucides totaux	9,6	10,8	11,4	62,6	75,1
Glucose libre	2,4	2,8	2,0	21,9	33,9
Fructose libre	3,5	2,1	5,7	18,7	38,8
Saccharose	3,6	5,9	2,5	13,5	2,4
Fructose total	5,3	5,0	7,0	25,4	40,0

\*Moyenne pour l'ensemble des jus de fruits, en tenant compte des quantités consommées des différents types de jus de fruits. Il s'agit de purs jus, donc sans sucres ajoutés. (d'après Meunier, 2011 et Braesco *et al.*, 2013)

\*\* D'après Souci *et al.*, 2014

Figure 29 profil en glucides simples des différents produits (d'après [43,46,47]).

### 1.3.4 Consommation de sucres et de jus de fruits

L'étude INCA2 (Etude Individuelle Nationale des Consommation Alimentaire 2) rapporte que l'adulte français a des apports énergétiques totaux (AET) quotidiens de 2162 kcal en moyenne. Les glucides y contribuent pour 44%, les lipides pour 39,1% et les protides pour 16,9%. Cette répartition est éloignée des recommandations des apports nutritionnels conseillés ([48]) qui préconisent une répartition respective de 50-55%, 30-35% et 11-15% de l'AET. Les glucides sont pour la majorité consommée sous forme d'amidon (57%) mais la part des sucres simples est élevée (43%) [49]. (Figure 30)

	Hommes			Femmes			Ensemble		
	Moy.	ET	Méd.	Moy.	ET	Méd.	Moy.	ET	Méd.
AESA <sup>(1)</sup> (kcal/j)	2348	582	2277	1809***	416	1770	2066	558	2023
AET <sup>(2)</sup> (kcal/j)	2500	598	2424	1855***	426	1830	2162	596	2110
Lipides (g/j)	100,1	27,9	98,2	79,5***	21,1	78,1	89,3	26,2	86,6
Lipides (% AESA)	38,5	6,1	38,3	39,6**	5,3	39,6	39,1	5,7	39,1
AGMI <sup>(3)</sup> (g/j)	35,7	11,0	34,6	28,6***	8,5	28,1	32,0	10,2	30,9
AGMI (% AGT <sup>(6)</sup> )	39,1	5,2	38,6	39,2 ns	5,0	38,2	39,2	5,0	38,4
AGPI <sup>(4)</sup> (g/j)	14,5	6,3	13,2	12,3***	5,0	11,3	13,4	5,7	12,4
AGPI (% AGT <sup>(6)</sup> )	16,0	5,8	15,0	16,9**	5,0	15,6	16,5	5,3	15,3
AGS <sup>(5)</sup> (g/j)	41,2	14,3	39,9	32,1***	9,9	31,3	36,4	12,7	34,6
AGS (% AGT <sup>(6)</sup> )	44,8	6,8	45,3	44,0*	6,0	44,2	44,4	6,4	44,7
Protides (g/j)	100,0	25,9	98,1	74,2***	17,3	73,5	86,5	24,8	83,5
Protides (% AESA)	17,2	2,9	17,0	16,7***	2,8	16,4	16,9	2,8	16,7
Glucides disponibles <sup>(7)</sup> (g/j)	262,0	84,6	251,7	199,1***	56,5	196,0	229,0	76,0	221,1
Glucides <sup>(7)</sup> (% AESA)	44,3	7,1	44,7	43,8 ns	5,9	44,2	44,0	6,4	44,5
Amidon (g/j)	153,4	57,8	145,6	105,1***	35,6	100,6	128,1	51,8	121,5
Amidon (% GT <sup>(8)</sup> )	60,6	12,4	60,1	54,1***	10,0	54,0	57,2	11,5	56,7
Glucides simples (g/j)	101,2	48,1	97,0	89,3***	32,6	85,7	95,0	40,1	89,7
Glucides simples (% GT <sup>(8)</sup> )	39,4	12,4	39,9	45,9***	10,0	46,1	42,8	11,5	43,3
Alcool (g/j)	21,0	22,4	15,0	5,7***	8,1	1,9	13,0	17,3	5,8
Alcool (% AET)	5,9	6,2	4,3	2,1***	2,9	0,7	3,9	4,9	2,0
Fibres (g/j)	19,2	7,1	18,2	16,0***	5,2	15,3	17,5	6,2	16,7

<sup>(1)</sup> Apport énergétique sans alcool; <sup>(2)</sup> Apport énergétique total; <sup>(3)</sup> Acides gras mono-insaturés; <sup>(4)</sup> Acides gras poly-insaturés; <sup>(5)</sup> Acides gras saturés; <sup>(6)</sup> Acides gras totaux (AGS+AGMI+AGPI); <sup>(7)</sup> Glucides disponibles (amidon + glucides simples + polyols); <sup>(8)</sup> Glucides totaux (amidon+glucides simples).

Test des différences entre hommes et femmes: ns (non significatif), \* (p<0,05), \*\* (p<0,01), \*\*\* (p<0,001).

Source: Afssa, Étude INCA 2, 2006-07.

**Figure 30 apports quotidiens moyens et médians en énergie et macronutriments selon le sexe chez l'adulte de 18-79 ans (d'après [49]).**

L'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a estimé les apports en sucres totaux (hors lactose) de la population française en se basant sur les données de consommation alimentaire provenant de

l'étude INCA2 [49] réalisée en 2006-2007 en trois vagues auprès d'individu français âgés de 3 à 79 ans (1455 enfants et 2624 adultes).

Les données de composition des aliments en lactose étant manquantes, l'Anses a établie deux scénarios pour combler les données manquantes et ainsi proposer une estimation des apports en sucres totaux hors lactose [50] :

- Le scénario 1 correspond aux valeurs moyennes basses en lactose et conduit donc aux teneurs les plus élevées en sucres totaux (hors lactose) dans les aliments (scénario maximaliste). (Figure 31, 33)
- Le scénario 2 correspond aux valeurs moyennes hautes en lactose et conduit donc aux teneurs les plus basses en sucres totaux (hors lactose) dans les aliments (scénario minimaliste). (Figure 32, 34)

Ces données de composition ont ensuite été appariées aux données de consommation des aliments dans l'étude INCA2 grâce à la nomenclature développée spécifiquement pour l'étude INCA2 pour permettre l'estimation des apports en sucres totaux (hors lactose) de la population française [50].

Scénario 1															
Tranche d'âge	Hommes					Femmes					Total				
	N	P5	Moy	ET	P95	N	P5	Moy	ET	P95	N	P5	Moy	ET	P95
18-34 ans	273	26,3	87,5	51,7	173,5	416	28,3	71,7	31,7	120,8	689	27,8	79,2 <sup>*</sup>	41,7	141,7
35-54 ans	455	28,7	78,5	37,5	151,4	682	27,0	70,2	28,3	123,3	1137	27,3	73,9 <sup>*</sup>	32,5	142,1
55-79 ans	359	26,7	75,0	39,2	139,5	439	23,5	68,2	27,9	124,8	798	24,3	71,8 <sup>*</sup>	33,6	134,8
18-79 ans	1087	27,4	79,9 <sup>i</sup>	42,4	152,2	1537	27,0	70,1 <sup>ns</sup>	29,2	123,3	2624	27,0	74,9 <sup>i</sup>	35,6	138,1

\*p < 0,05 (test sur le sexe) ; <sup>i</sup>p < 0,05 (test sur l'âge) ; ns : non significatif

Traitement Anses – Source INCA2 (2006-2007)

**Figure 31 apports moyens journaliers (en g/j) en sucres totaux hors lactose chez les adultes pour le scénario 1 (d'après [50]).**

Scénario 2															
Tranche d'âge	Hommes					Femmes					Total				
	N	P5	Moy	ET	P95	N	P5	Moy	ET	P95	N	P5	Moy	ET	P95
18-34 ans	273	25,5	86,4	51,3	172,2	416	27,5	70,8	31,5	118,5	689	27,1	78,2 <sup>*</sup>	41,3	140,5
35-54 ans	455	27,5	77,2	37,3	149,9	682	26,7	69,3	28,2	122,0	1137	26,8	72,9 <sup>*</sup>	32,4	140,6
55-79 ans	359	25,8	73,6	39,0	138,2	439	22,6	67,3	27,7	123,7	798	23,5	70,7 <sup>*</sup>	33,4	133,5
18-79 ans	1087	26,5	78,7 <sup>*</sup>	42,1	150,5	1537	26,3	69,2 <sup>ns</sup>	29,0	121,9	2624	26,4	73,8 <sup>i</sup>	35,4	137,3

\*p < 0,05 (test sur le sexe) ; <sup>i</sup>p < 0,05 (test sur l'âge) ; ns : non significatif

Traitement Anses – Source INCA2 (2006-2007)

**Figure 32 apports moyens journaliers (en g/j) en sucres totaux hors lactose chez les adultes pour le scénario 2 (d'après [50]).**



Scénario 1															
Tranche d'âge	Garçons					Filles					Total				
	N	P5	Moy	ET	P95	N	P5	Moy	ET	P95	N	P5	Moy	ET	P95
3-10 ans	278	40,9	81,6	32,3	125,4	296	36,9	74,2	26,4	114,8	574	39,1	78,1 <sup>*</sup>	29,7	122,5
11-14 ans	211	46,3	89,4	26,6	142,0	245	24,1	75,4	27,6	126,8	456	35,2	82,4 <sup>*</sup>	27,9	134,7
15-17 ans	199	33,4	88,0	39,1	159,1	226	31,3	73,6	29,7	131,1	425	31,3	80,6 <sup>*</sup>	34,9	145,7
3-17 ans	688	39,0	84,8 <sup>*</sup>	33,1	138,9	767	33,4	74,4 <sup>ns</sup>	27,7	124,1	1455	36,5	79,7 <sup>ns</sup>	30,8	131,9

\*p < 0,05 (test sur le sexe) ; <sup>\*</sup>p < 0,05 (test sur l'âge) ; ns : non significatif

Traitement Anses – Source INCA2 (2006-2007)

**Figure 33 apports moyens journaliers (en g/j) en sucres totaux hors lactose chez les enfants pour le scénario 1 (d'après [50]).**

Scénario 2															
Tranche d'âge	Garçons					Filles					Total				
	N	P5	Moy	ET	P95	N	P5	Moy	ET	P95	N	P5	Moy	ET	P95
3-10 ans	278	40,4	80,9	32,0	124,8	296	36,4	73,5	26,1	113,2	574	39,0	77,4 <sup>*</sup>	29,4	121,6
11-14 ans	211	45,8	88,4	26,4	140,8	245	23,7	74,6	27,4	125,6	456	34,7	81,5 <sup>*</sup>	27,7	132,9
15-17 ans	199	32,0	87,0	38,8	158,5	226	30,7	72,8	29,4	130,3	425	30,7	79,7 <sup>*</sup>	34,6	144,8
3-17 ans	688	38,6	84,0 <sup>*</sup>	32,8	136,9	767	32,9	73,6 <sup>ns</sup>	27,5	122,1	1455	35,9	79,0 <sup>ns</sup>	30,5	130,2

\*p < 0,05 (test sur le sexe) ; <sup>\*</sup>p < 0,05 (test sur l'âge) ; ns : non significatif

Traitement Anses – Source INCA2 (2006-2007)

**Figure 34 apports moyens journaliers (en g/j) en sucres totaux hors lactose chez les enfants pour le scénario 2 (d'après [50]).**

On voit que selon les scénarios 1 et 2 (scénario maximaliste et minimaliste), la moyenne des apports journaliers en sucres totaux (hors lactose) pour les hommes de 18-79 ans est de [78,7-79,9 g/j], pour les femmes de 18-79 ans de [69,2-70,1 g/j] et la moyenne de la consommation journalière en sucres totaux (hors lactose) sexe confondu pour les adultes de 18-79 ans est de [73,8-74,9 g/j] [50].

Pour les enfants de 3 à 17 ans, les apports moyens journaliers (en g/j) en sucres totaux (hors lactose) chez les garçons est de [84,0-84,8 g/j], chez les filles de [73,6-74,4 g/j] et chez les enfants de 3 à 17 ans sexe confondu de [79-79,7 g/j] [50].

L'Anses a également calculé la prévalence de dépassement de l'apport quotidien de 100 grammes de sucres (donnée arbitraire de 100 grammes de sucres) :

Tranche d'âge	Hommes		Femmes		Total	
	Scénario 1 (IC 95%)	Scénario 2 (IC 95%)	Scénario 1 (IC 95%)	Scénario 2 (IC 95%)	Scénario 1 (IC 95%)	Scénario 2 (IC 95%)
18-34 ans	33,3 (27,9-38,7)	33,0 (27,7-38,4)	13,6 (9,8-17,4)	13,5 (9,7-17,3)	23,0 <sup>*</sup> (19,6-26,3)	22,8 <sup>*</sup> (19,4-26,1)
35-54 ans	23,1 (18,7-27,4)	22,7 (18,4-27,0)	15,8 (12,7-18,9)	14,5 (11,5-17,6)	19,1 <sup>*</sup> (16,4-21,7)	18,2 <sup>*</sup> (15,6-20,9)
55-79 ans	21,8 (17,1-26,5)	20,3 (15,6-25,0)	12,3 (9,0-15,7)	12,3 (8,9-15,6)	17,4 <sup>*</sup> (14,2-20,6)	16,6 <sup>*</sup> (13,4-19,7)
18-79 ans	25,7 <sup>*</sup> (22,8-28,5)	24,6 <sup>*</sup> (22,1-27,8)	14,1 <sup>ns</sup> (12,2-16,1)	13,6 <sup>ns</sup> (11,6-15,5)	19,7 <sup>ns</sup> (18,1-21,3)	19,1 <sup>*</sup> (17,5-20,7)

\*p < 0,05 (test sur le sexe) ; <sup>\*</sup>p < 0,05 (test sur l'âge) ; ns : non significatif

Traitement Anses – Source INCA2 (2006-2007)

**Figure 35 prévalence de dépassement des apports en sucres totaux (hors lactose) selon l'âge et/ou le sexe chez les adultes pour les deux scénarii de composition (d'après [50]).**

Tranche d'âge	Garçons		Filles		Total	
	Scénario 1 (%)	Scénario 2 (%)	Scénario 1 (%)	Scénario 2 (%)	Scénario 1 (%)	Scénario 2 (%)
3-10 ans	22,2 (17,1-27,4)	21,1 (16,1-26,0)	15,8 (11,0-20,6)	15,0 (10,2-19,8)	19,2 <sup>ns</sup> (15,7-22,7)	18,2 <sup>ns</sup> (14,8-21,6)
11-14 ans	34,9 (28,2-41,5)	34,4 (28,0-40,8)	19,0 (12,4-25,7)	17,8 (11,2-24,4)	26,9 <sup>*</sup> (22,0-31,8)	26,1 <sup>*</sup> (21,3-30,9)
15-17 ans	36,9 (28,1-45,7)	36,3 (27,6-45,0)	13,6 (9,5-17,8)	12,7 (8,8-16,6)	24,9 <sup>*</sup> (19,3-30,5)	24,1 <sup>*</sup> (18,6-29,7)
3-17 ans	28,3 <sup>†</sup> (24,5-32,1)	27,4 <sup>†</sup> (23,6-31,1)	16,2 <sup>ns</sup> (13,0-19,3)	15,2 <sup>ns</sup> (12,2-18,3)	22,4 <sup>†</sup> (19,9-24,9)	21,5 <sup>†</sup> (19,0-23,9)

<sup>\*</sup>p < 0,05 (test sur le sexe) ; <sup>†</sup>p < 0,05 (test sur l'âge) ; ns : non significatif

Traitement Anses – Source INCA2 (2006-2007)

**Figure 36 prévalence de dépassement des apports en sucres totaux (hors lactose) selon l'âge et/ou le sexe chez les enfants pour les deux scénarii de composition (d'après [50]).**

En moyenne chez les adultes, le dépassement (en %) des apports en sucres totaux (hors lactose) pour les deux scénarios de composition est de [24,6%-25,7%] chez l'homme, de [13,6-14,1%] chez la femme et de [19,1%-19,7%] sexe confondu. (Figure 35)

En moyenne chez l'enfant, le dépassement (en %) des apports en sucres totaux (hors lactose) pour les deux scénarios de composition est de [27,4%-28,3%] chez le garçon, de [15,2%-16,2%] chez la fille et de [21,5%-22,4%] sexe confondu. (Figure 36)

L'étude INCA3 (2014-2015) a été expertisée par l'Anses en juin 2017, cette étude vient étayer l'expertise sur l'étude INCA2. Celle-ci rajoute des informations en prenant en compte la part de lactose dans les sucres d'une part mais aussi en faisant la distinction entre BRSA (Boisson Rafraichissante Sans Alcool) et jus de fruits ce qui nous donne une idée plus précise de la consommation en jus de fruit dans les diverses tranches d'âge de la population française. (Figure 37, 38)

	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Energie totale-AET (kcal/l)	2114,4	781,4	2023,2
Energie sans alcool-AESA (kcal/l)	2028,5	727,7	1955,5
<b>PROTEINES (g/l)</b>	<b>83,2</b>	<b>30,3</b>	<b>79,2</b>
<b>GLUCIDES DISPONIBLES (g/l) <sup>1</sup></b>	<b>240,1</b>	<b>97,2</b>	<b>227,9</b>
Sucres (g/l)	95,1	46,2	88,6
Amidon (g/l)	123,4	60,7	112,0
Fibres (g/l)	19,6	7,4	18,9
Acides organiques (g/l)	4,0	2,5	3,5
<b>LIPIDES (g/l) <sup>1</sup></b>	<b>76,2</b>	<b>31,7</b>	<b>72,0</b>
AGS (g/l) <sup>1</sup>	32,4	15,0	30,2
Acide palmitique (g/l)	15,4	7,0	14,5
Acide stéarique (g/l)	5,9	3,0	5,3
Acide myristique (g/l)	3,3	1,8	3,0
Acide laurique (g/l)	1,3	0,9	1,2
Acide caprique (g/l)	0,9	0,6	0,8
Acide butyrique (g/l)	0,9	0,5	0,8
Acide caproïque (g/l)	0,6	0,4	0,5
Acide caprylique (g/l)	0,5	0,3	0,4
AGMI (g/l) <sup>1</sup>	25,9	11,4	24,1
Acide oléique (g/l)	21,7	9,8	20,2
AGPI (g/l) <sup>1</sup>	9,8	4,7	9,0
Acide linoléique (g/l)	7,0	3,6	6,4
Acide alpha-linolénique (g/l)	1,0	0,8	0,8
AA (mg/l)	119,6	65,5	107,9
EPA (mg/l)	117,3	169,7	50,8
DHA (mg/l)	169,2	252,1	65,1
Alcool (g/l)	12,3	27,5	2,5
Eau (g/l)	2488,3	828,0	2391,0

<sup>1</sup> Des écarts peuvent être observés pour les glucides disponibles et pour les lipides entre la somme des constituants détaillés dans le tableau et la valeur du constituant total, cf. p 151

Source : Etude INCA3 (2014-2015), traitement Anses

**Figure 37 apports journaliers moyens en énergie, macronutriments et acides gras chez l'adulte de 18 à 79 ans (d'après [51]).**

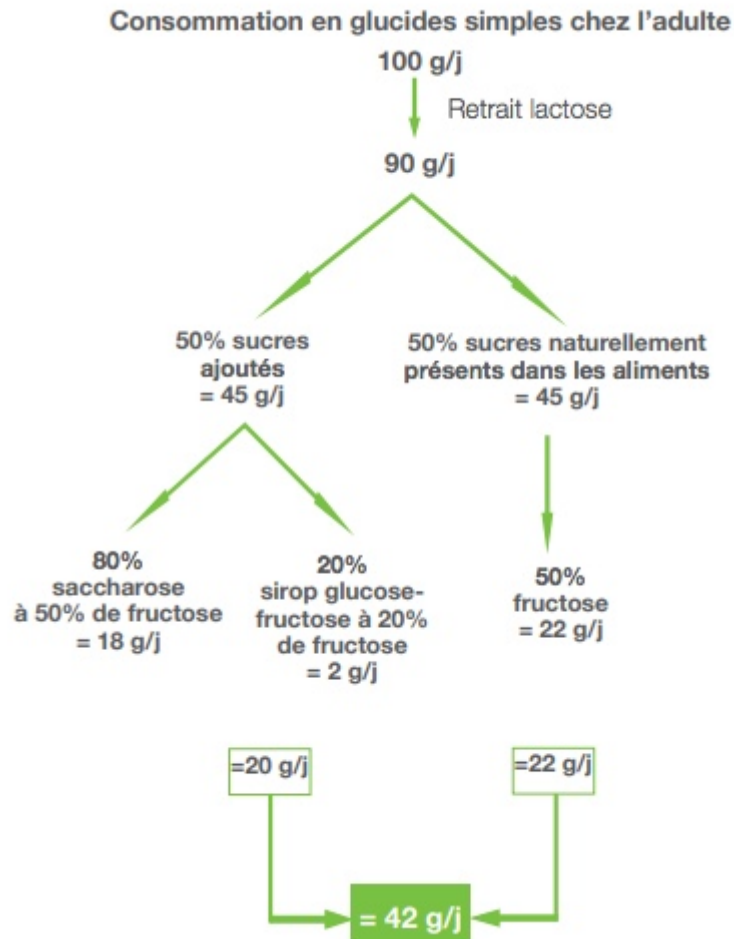
	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Energie totale-AET (kcal/l)	1 974,0	688,4	1 889,8
Energie sans alcool-AESA (kcal/l)	1 972,7	687,2	1 889,8
<b>PROTEINES (g/l)</b>	<b>76,7</b>	<b>25,1</b>	<b>72,2</b>
<b>GLUCIDES DISPONIBLES (g/l) <sup>1</sup></b>	<b>244,5</b>	<b>90,3</b>	<b>231,5</b>
Sucres (g/l)	104,5	42,9	98,2
Amidon (g/l)	121,7	53,0	114,2
Fibres (g/l)	17,1	7,1	16,5
Acides organiques (g/l)	3,3	2,2	3,0
<b>LIPIDES (g/l) <sup>1</sup></b>	<b>71,7</b>	<b>30,2</b>	<b>67,3</b>
AGS (g/l) <sup>1</sup>	30,5	13,2	29,0
Acide palmitique (g/l)	14,7	6,2	14,1
Acide stéarique (g/l)	5,8	3,2	5,3
Acide myristique (g/l)	2,8	1,3	2,6
Acide laurique (g/l)	1,2	0,7	1,1
Acide caprique (g/l)	0,8	0,4	0,7
Acide butyrique (g/l)	0,8	0,4	0,7
Acide caproïque (g/l)	0,5	0,3	0,5
Acide caprylique (g/l)	0,4	0,2	0,4
AGMI (g/l) <sup>1</sup>	24,3	11,6	22,5
Acide oléique (g/l)	20,8	10,3	19,2
AGPI (g/l) <sup>1</sup>	9,2	4,3	8,2
Acide linoléique (g/l)	6,8	3,3	6,2
Acide alpha-linolénique (g/l)	0,9	0,6	0,7
AA (mg/l)	100,5	55,1	89,3
EPA (mg/l)	92,8	128,0	43,8
DHA (mg/l)	146,4	230,7	56,9
Alcool (g/l)	0,2	1,2	0,0
Eau (g/l)	1 721,4	617,1	1 631,1

<sup>1</sup> Des écarts peuvent être observés pour les glucides disponibles et pour les lipides entre la somme des constituants détaillés dans le tableau et la valeur du constituant total, cf. p 151

Source : Etude INCA3 (2014-2015), traitement Anses

**Figure 38 apports journaliers moyens en énergie, macronutriments et acide gras chez les adolescents de 11 à 17 ans (d'après [51]).**

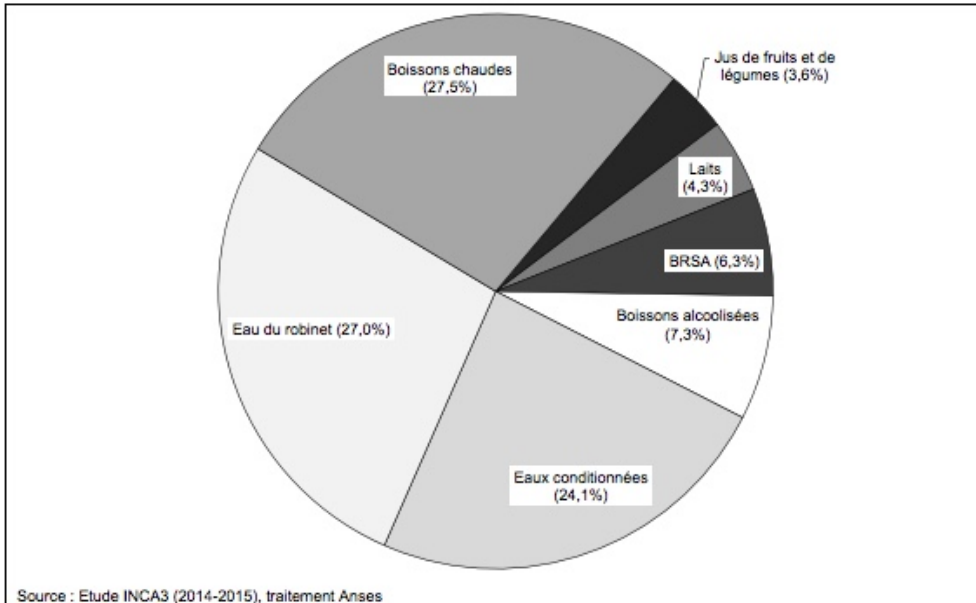
Toutes ces données de consommation en glucides simples évaluent un niveau moyen de consommation en glucides simples (naturellement présents et ajoutés) de l'ordre de 105 g/j pour les enfants et 100 g/j pour les adultes. Pour le fructose il a été rapporté une estimation de 42 g/j [43]. (Figure 39)



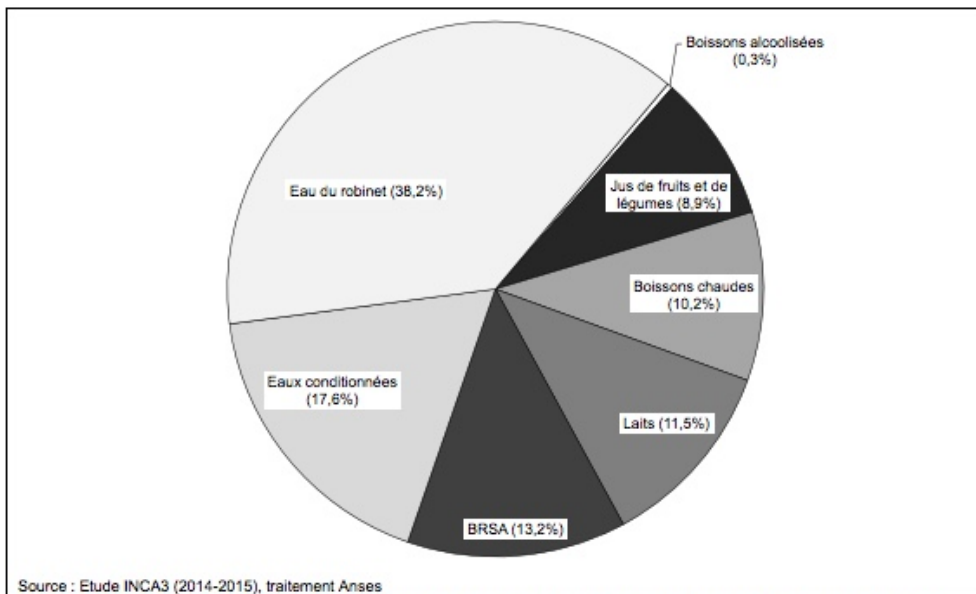
**Figure 39 estimation de la consommation moyenne de fructose (d'après [43]).**

*n.b : cette estimation se base sur une consommation moyenne de sucres totaux de 100g/j. En soustrayant 10% de lactose, il reste 90 g/j, l'hypothèse prit par le comité de rédaction est que cette consommation provient respectivement de 50% des sucres ajoutés et de 50% des sucres naturellement présents dans les aliments. Les sucres ajoutés (45 g/j) sont principalement du saccharose (80% soit 36 g/j dont 18g/j de fructose) et du sirop de glucose-fructose (20% soit 2 g/j de fructose) ce qui représente 20 g/j de fructose ajouté. Les sucres naturellement présents (45 g/j) sont composés d'environ 50% de glucose et 50% de fructose soit 22 g/j de fructose [43]. Bien évidemment cette estimation de la consommation en fructose n'est pas prouvée et n'existe pas dans la littérature, elle est simplement l'œuvre du comité de rédaction.*

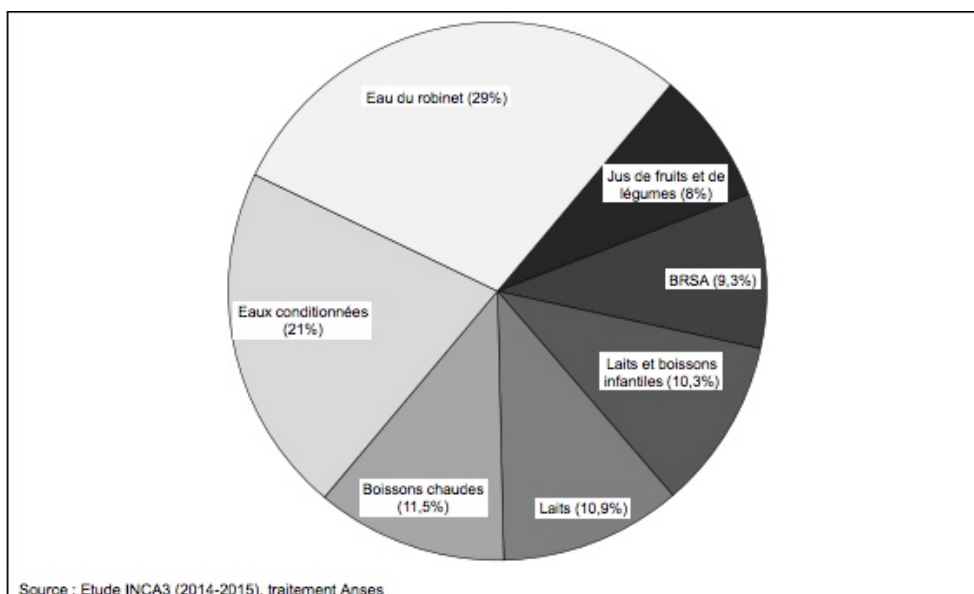




**Figure 40 répartition des quantités consommées de boissons (% de la quantité totale de boissons consommées), chez les adultes de 18 à 79 ans (d'après [51]).**



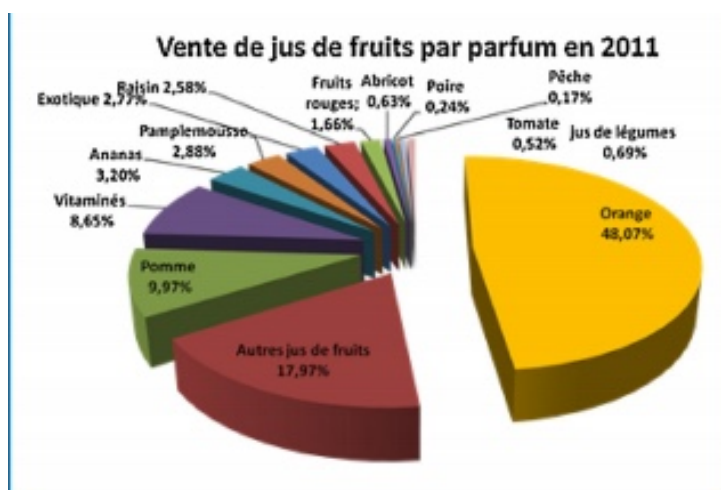
**Figure 41 répartition des quantités consommées de boissons (% de la quantité totale de boissons consommées) chez les adolescents de 11 à 17 ans (d'après [51]).**



**Figure 42 répartition des quantités consommées de boissons (% de la quantité totale de boissons consommées) chez les enfants de 0 à 10 ans (d'après [51]).**

En France, les purs jus de fruits sont les plus consommés. Ils représentent 49,8% des ventes, les jus à base de concentrés représentent 29,7% et les nectars seulement 20% de la consommation. Cette répartition de la consommation de jus est propre à la France, puisque les autres pays de l'UE (Union Européenne) consomment moins de pur jus et plus de nectars de fruits. Par exemple les Allemands consomment seulement 10,5% de purs jus, 57,5% jus à base de concentrés et 32% de nectars. De plus l'Allemagne est le premier consommateur de jus de fruits par habitant en Europe [47]. (Figure 40, 41, 42)

Le jus d'orange est le jus le plus consommé en France avec 48% des ventes en 2011, suivi du jus de pomme et des multi-ruits, les jus de légumes sont consommés en très faible proportion [45]. (Figure 43)



**Figure 43 vente de jus de fruits selon les parfums en France en 2011 (d'après [45])**

Une autre des spécificités française est que l'ensemble des jus de fruits et des nectars représente une proportion importante de la totalité de la consommation de boissons rafraichissantes sans alcool (BRSA), 53% chez les enfants et environ 40% chez les

adultes [10]. Pour comparaison, aux Etats-Unis les jus de fruits ne représentent que 21% chez les enfants et 13% chez l'adulte de l'ensemble des boissons rafraichissantes sans alcool [52].

D'après une analyse des données de l'enquête CCAF (Comportement et Consommations Alimentaire) du Credoc, les français consomment en moyenne 117 mL par jour [53]. (Figure 44, 45)

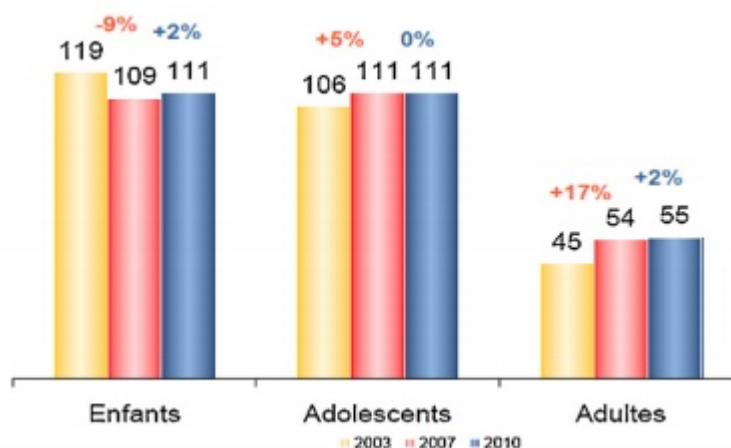


Figure 44 évolution de la quantité de jus de fruits consommée (mL/j) entre 2003, 2007 et 2010 (d'après [47]).

La portion actuelle de référence correspond à un verre de 200 mL. En prenant en compte la portion de référence, 8 à 13,5 grammes de fructose seront apportés [54].

Pour 100 g / 100mL		Orange (fruit)	Jus d'orange	Pomme (fruit)	Jus de pomme	Ananas (fruit)	Jus d'ananas
Fructose natif (en g)		2,6	2,6	5,7	5,8	2,4	3
Fructose issu du saccharose* (en g)		1,7	1,7	1,25	0,95	3,9	3
<b>Fructose TOTAL (en g)</b>		<b>4,3</b>	<b>4,3</b>	<b>6,95</b>	<b>6,75</b>	<b>6,3</b>	<b>6</b>

Figure 45 quantité totale de fructose dans 100 grammes de fruit ou 100 mL de jus selon le parfum (d'après [54]).

### 1.3.5 Définitions et valeurs de référence pour les sucres

Actuellement, il n'existe malheureusement pas de classification consensuelle des différents types de glucides au niveau international.

Il est important de classer les glucides, pour l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) :

- Le terme « sucres » comprend tous les mono et disaccharides et le terme « sucres ajoutés » désigne les sucres ajoutés (mono et diosides) lors des procédés industriels, ou lors de la préparation de l'aliment, les hydrolysats de l'amidon (sirops de glucose, de glucose-fructose) ainsi que les ingrédients utilisés pour leur pouvoir sucrants (jus concentrés de fruits, miel, mélasse).

- Le terme « sucres libres » correspond aux sucres ajoutés additionnés des sucres naturellement présents dans le miel, les sirops, les jus de fruits [55].

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a proposé une recommandation en 2003 de la valeur seuil concernant les « sucres ajoutés » qui est de 10% de l'AET (Apport Énergétique Totale). Cette recommandation a été actualisée, elle maintient l'objectif de 10% de l'AET en « sucres libres » et ajoute un objectif supplémentaire de 5% de l'AET au vu des dernières études. Ainsi cette recommandation porte sur les « sucres libres » (comme définie ci-dessus) c'est-à-dire les sucres ajoutés lors de procédé de fabrication ou lors de la consommation (sucre de table) ainsi que toutes les boissons sucrées, y compris les jus de fruits [55]. Cette valeur seuil de 10% en « sucres libres » correspond à 50 grammes pour un apport calorique de 2000 kcal.

D'autres sociétés savantes proposent une recommandation exprimée en g/j, l'American Heart Association [56] recommande une consommation maximale de « sucres ajoutés » de 25 g/j pour une femme et de 37,5 g/j pour un homme (avec un apport énergétique moyen de 1800 kcal/j pour la femme et 2200 kcal/j pour l'homme), ce qui correspond à environ 6% des AET pour la femme et 7% des AET pour l'homme [50].

La Suisse propose une recommandation spécifique pour le fructose avec un seuil de 1g/Kg de poids corporel/j au-delà duquel le risque de surpoids et de maladies métaboliques augmente. En France, les recommandations sur les sucres totaux (hors lactose et galactose) proposée par l'Anses pour les adultes est fixé à moins de 100 grammes par jour [50]. L'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) en 2004 a indiqué que 50 grammes de fructose pris en une fois était associée à des troubles intestinaux.

Pour terminer la CIAA (Confédération Européenne des Industries Agroalimentaires) recommande un apport en sucres compris entre 90 et 110 grammes par jour (soit proche des recommandations de l'Anses) [57]. (Figure 46)

<b>Recommandation</b>	<b>Pays</b>	<b>Définition utilisée</b>	<b>Référence</b>
<b>Pas de recommandation</b>	EFSA Allemagne Pays-Bas	Sucres ajoutés	(EFSA, 2010) (DGE, 2011) (HCN, 2006)
<b>&lt; 5 % de l'AET</b>	OMS Royaume-Uni	Sucres libres	(WHO, 2015) (SACN, 2015)
<b>&lt; 10 % de l'AET</b>	OMS Etats-unis Belgique France Pays nordiques Royaume-Uni Suisse	Sucres libres Sucres ajoutés Sucres ajoutés Sucres ajoutés Sucres ajoutés Sucres libres Sucres libres	(WHO, 2015) (USDA, 2015) (CSS, 2016) (AFSSA, 2001) (NNR, 2012) (SACN, 2015) (EEK, 2009)

*Figure 46 quelques recommandations actuelles concernant les sucres ajoutés/libres (d'après [50]).*

## 2 La stéatose et stéatohépatite non alcoolique

### 2.1 Introduction

Dans les années 1950, Zelman décrit la présence de stéatose et fibrose dans le foie de patients obèses. Dans les années 1970, Thaler constate la présence de lésions apparemment « alcooliques » chez des patients non buveurs, il propose alors de changer le terme « alcoholic hepatitis » par « fatty hepatitis » ou « steatohepatitis ».

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) a été décrite pour la première fois par Ludwig et al. en 1980, décrivant une maladie hépatique chronique avec des lésions histologiques similaires à celles de la maladie alcoolique du foie mais chez 20 patients sans consommation excessive d'alcool. La biopsie hépatique retrouve une stéatose macrovésiculaire allant de modérée à sévère avec une inflammation lobulaire, des corps de Mallory, une fibrose périsinusoïdale et une cirrhose. Ludwig a divisé les patients selon l'étiologie de la NASH en deux groupes, les causes primaires (obésité) et secondaires (digestives, médicamenteuses ...) [58].

L'OMS lors de sa 63<sup>ème</sup> assemblée mondiale le 21 mai 2010, désigne le 28 juillet comme la journée mondiale des maladies hépatiques. Ces deux dernières décennies, la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD = Non Alcoholic Fatty Liver Disease) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH = Non Alcoholic SteatoHepatitis) représentent la cause principale des maladies hépatiques dans les pays occidentaux. De plus la prévalence de la NAFLD a doublé durant les 20 dernières années contrairement aux autres maladies hépatiques (hépatite virale et hépatite alcoolique). Les données récentes confirment que la NAFLD et la NASH sont un fléau aussi important dans l'occident que dans le Moyen-Orient, Extrême-Orient, les Caraïbes et l'Amérique latine [6].

La NAFLD se caractérise par une accumulation excessive de graisse dans le foie supérieur à 5% (de l'ensemble des hépatocytes). Si en plus de la stéatose hépatique (excès de graisse), il existe une inflammation (lésion de cellule hépatique) hépatique non spécifique, on parle de stéatohépatite (NASH). En effet la NASH est définie par l'association d'une stéatose (accumulation de lipide dans plus de 5% des hépatocytes) et d'une inflammation lobulaire et à des lésions de souffrance hépatocytaire [59]. La NASH est très difficile à distinguer histologiquement de la stéatohépatite alcoolique (SHA), seule la consommation d'alcool peut différencier ces deux pathologies. Il est établi que la consommation d'alcool doit être inférieure ou égale à 20 g/j chez la femme et 30 g/j chez l'homme pour une NASH.

La stéatose simple ou NAFLD n'est pas associée à court terme à un risque de morbidité, elle peut même régresser avec une diminution de graisse dans le foie. Cependant et dès lors qu'une NASH est installée (et donc une inflammation), un retour en arrière est impossible, et il y a une progression vers un risque de cirrhose, d'insuffisance hépatique et de carcinome hépatocellulaire (CHC) [6].

La NASH est considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique comprenant les maladies liées à un diabète de type 2, la résistance à l'insuline, l'obésité tronculaire, une hyperlipémie, une hypertriglycéridémie et une hypertension artérielle [6]. (Figure 47)

Facteurs de risque—trois sur cinq des facteurs suivants constituent un diagnostic de syndrome métabolique	Valeurs définies	
Obésité tronculaire (tour de taille)	Hommes	> 102 cm (> 40 pouces)
	Femmes	> 88 cm (> 35 pouces)
Elévation des triglycérides		≥ 150 mg/dL
HDL cholestérol abaissé	Hommes	< 40 mg/dL
	Femmes	< 50 mg/dL
Tension artérielle	Systolique	≥ 130 mmHg
	Diastolique	≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun		≥ 100 mg/dL

HDL, lipoprotéines de haute densité.

*Figure 47 diagnostique clinique du syndrome métabolique (d'après [60]).*

Si on inclut la NASH comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique, on ne peut que constater une « épidémie » à l'échelle mondiale de diabète et d'obésité. En 2008, environ 1,5 milliard d'adultes et 170 millions d'enfants avaient un excès pondéral ou étaient obèses, malheureusement ces chiffres ne cessent d'augmenter [10]. Aux Etats-Unis on considère qu'environ 30% de la population est atteinte d'une NAFLD et que l'obésité étant principalement en cause, on estime que moins de 15% des patients obèses morbides ( $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ ) ont une biopsie hépatique normale [7]. (Figure 48, 49, 50, 51)



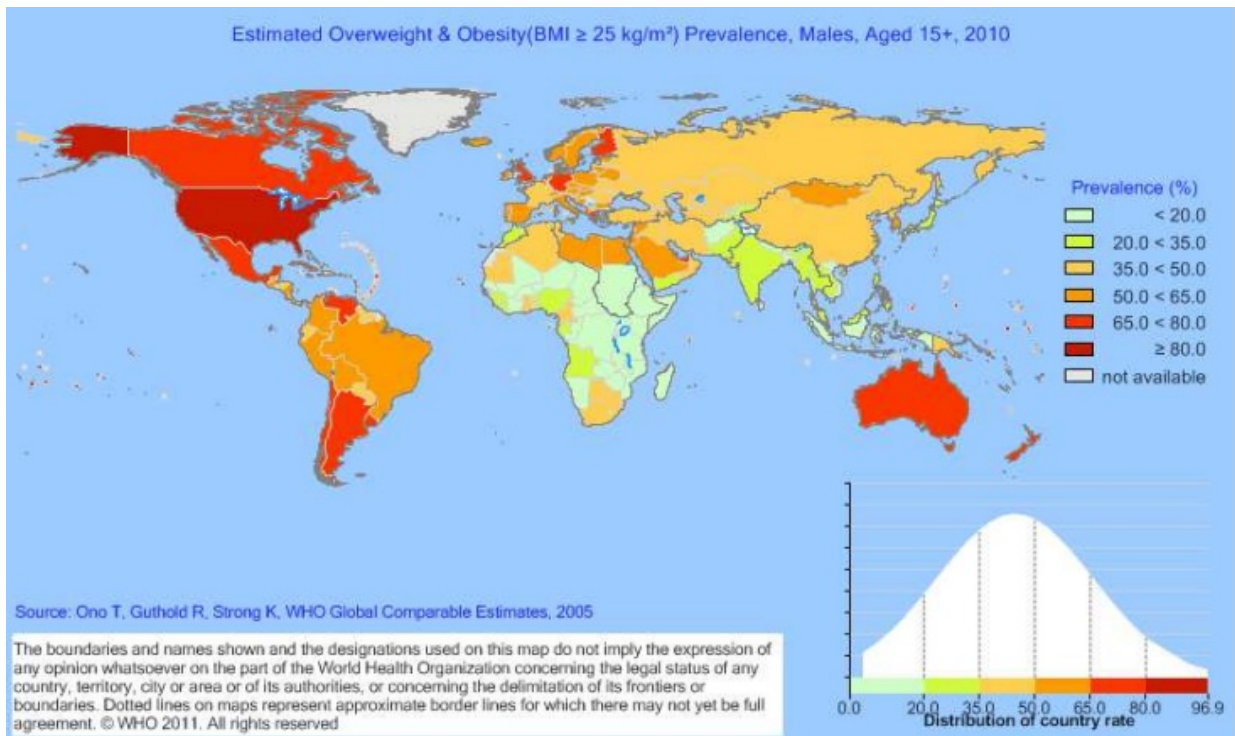


Figure 48 estimation de la prévalence de l'obésité (IMC > 25) chez les hommes de plus de 15 ans en 2010.

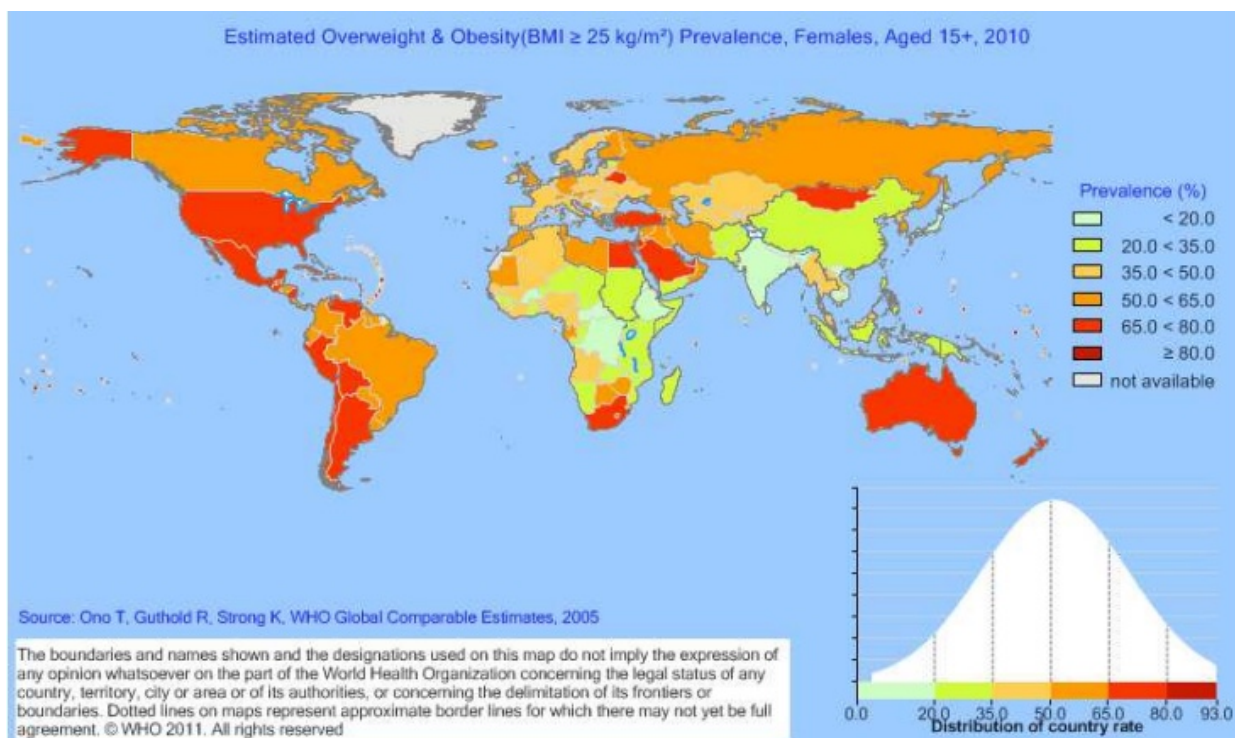


Figure 49 estimation de la prévalence de l'obésité (IMC > 25) chez la femme de plus de 15 ans en 2010.

		Population (millions)	IMC moyen (âge 30+ ans)	IMC > 25 (%)	IMC > 30 (%)
Monde	Les deux sexes	6,437	24.5	42	12
	Hommes	3,244	24.3	40	9
	Femmes	3,193	24.6	43	15
Région	Revenu				
Afrique	Bas et moyen	738	23.0	30	6
Asie du Sud-est	Bas et moyen	1,672	22.1	22	2
Les deux Amériques	Total	874	27.9	70	33
	Haut	329	29.0	76	43
Méditerranée est	Bas et moyen	545	27.0	65	26
	Total	520	25.2	48	18
	Haut	31	28.5	74	37
Europe	Bas et moyen	489	25.0	46	16
	Total	883	26.9	65	24
	Haut	407	26.8	65	23
Pacifique ouest	Bas et moyen	476	27.0	65	25
	Total	1,738	23.4	31	3
	Haut	204	24.1	39	7
	Bas et moyen	1,534	23.3	30	2

*Figure 50 excès pondéral/obésité résumé de la prévalence par région (2004) (d'après [6]).*



Région	Population étudiée	Prévalence de la NAFLD dans ces populations (%)
Etats-Unis	Enfants	13–14
	Population générale	27–34
	Obésité morbide	75–92
	Américains d'origine européenne	33
	Hispano-américains	45
	Afro-américains	24
Europe	Enfants	2.6–10
	Population générale	20–30
Pays occidentaux	Population générale	20–40
	Obésité ou diabète	75
	Obésité morbide	90–95
Au niveau mondial	Population obèse	40–90
Moyen-Orient	Population générale	20–30
Extrême-Orient	Population générale	15
Pakistan	Population générale	18
Population avec NAFLD étudiée		Prévalence de la NASH dans ces populations (%)
Donneurs de foie sains sélectionnés		3–16%
Pas d'inflammation ni de fibrose		5%
Population générale		10–20%
Haut-risque, obésité sévère		37%
Patients dans des centres de soin tertiaires		40–55%

*Figure 51 estimation de la prévalence de la NAFLD et de la NASH selon la région et la population étudiée (d'après [6]).*

En plus d'avoir un impact sur la santé, la NAFLD a un impact économique, en effet les coûts médicaux et sociétaux annuels actuels de la NAFLD sont estimés à 292 milliards de dollars aux Etats-Unis [61]. Le coût prévu des soins aux patients devrait augmenter de 18% de 2000 à 2035 et la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de NAFLD est décrite comme en déclin [62].

## 2.2 Diagnostique de la NAFLD et NASH

Les patients atteints de NAFLD sont la plupart du temps asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques, comme une fatigue ou une douleur à l'hypochondre droit [63]. Il existe des moyens diagnostiques invasifs et non invasifs [64,65].

Le diagnostic de la NAFLD intègre des données cliniques, d'analyses (prélèvement de sang), de données radiographiques et d'information histologique. La NAFLD peut être diagnostiquée de manière non invasive par la découverte d'une stéatose hépatique lors d'une étude d'imagerie abdominale. Souvent une biopsie du foie n'est pas nécessaire pour confirmer le diagnostic. Cependant une biopsie du foie est nécessaire pour distinguer la NAFLD de la NASH et pour déterminer la gravité de la fibrose, qui peut ensuite affecter le risque de progression de la maladie et de sa prise en charge [66]. (Figure 53)

### 2.2.1 Moyens non-invasifs

La forte prévalence de la NAFLD, l'absence d'accord sur les prédicteurs cliniques de la NASH ont créé un besoin de développer de nouvelles générations de biomarqueurs non invasifs pour différencier la NAFLD de la NASH. Le rôle potentiel de nombreux marqueurs non invasifs a été étudié pour diagnostiquer la NASH chez les patients atteints de NAFLD. Cependant les tests non invasifs ne permettent pas encore de détecter de manière fiable et précise le grade et le stade de la lésion hépatique. Quant à l'étude de routine d'imagerie abdominale, celle-ci ne permet pas de diagnostiquer une NAFLD avec un teneur en graisse hépatocytaire inférieure à 30%. L'immunocoloration de la kératine 8/18 et d'autres biomarqueurs non invasifs de la prochaine génération pourraient être disponible dans un avenir proche. Pour l'instant l'immunocoloration manque de sensibilité. Les rôles principaux des futurs biomarqueurs non invasifs sont de prédire le risque de progression de la maladie notamment la NASH et sa complication vers la fibrose [67–70].

L'imagerie peut permettre la mise en évidence de graisse dans le foie supérieur à 30%. L'index de foie gras (Fatty Liver Index ou FLI) permet sur la base de critères cliniques (IMC, tour de taille) et biologiques (triglycérides et gammaGT) de conforter l'hypothèse d'une stéatose [71].

La mesure de l'atténuation de l'onde ultrasonore (Controlled Attenuation Parameter ou CAP) avec le fibroscan permet de quantifier la graisse dans le foie, corrélée à l'analyse histologique. La « Résonance Imaging Proteon Density Fat Fraction » (MRI-PDFF) procure une estimation encore plus fiable mais nécessite un examen de résonance magnétique [72].

Une estimation fiable du pourcentage de graisse n'est pas si nécessaire étant donné que les risques de la NASH résident dans la présence d'un état inflammatoire [70].

A ce jour, aucun moyen non-invasif ne permet de suspecter la présence d'une NASH. Les taux de transaminases sont peu corrélés à la sévérité de la maladie, ce qui veut dire que des valeurs normales d'ASAT (Aspartate AminoTransférase) et d'ALAT (Alanine AminoTransférase) n'excluent pas la présence d'une NASH [71].

L'estimation indirecte d'une fibrose peut être réalisée par de nombreux tests, le score NAFLD de fibrose (NAFLD Fibrosis Score ou NFS) se basant sur l'âge, l'indice de masse corporelle, la présence d'un diabète et le dosage des transaminases,

plaquettes et albumine permet d'exclure une fibrose avancée si le résultat est faible ou de l'affirmer en cas de résultat haut. Les formules sont disponibles sur le site internet : [www.nafldscore.com](http://www.nafldscore.com) ou [www.mdapp.co](http://www.mdapp.co). Les techniques de mesure de l'élasticité du foie (élastométrie) qui étudie la propagation d'une onde de choc de faible amplitude à travers le parenchyme hépatique comme l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan permet une évaluation simultanée fiable de la stéatose et de la fibrose [73]). (Figure 52)

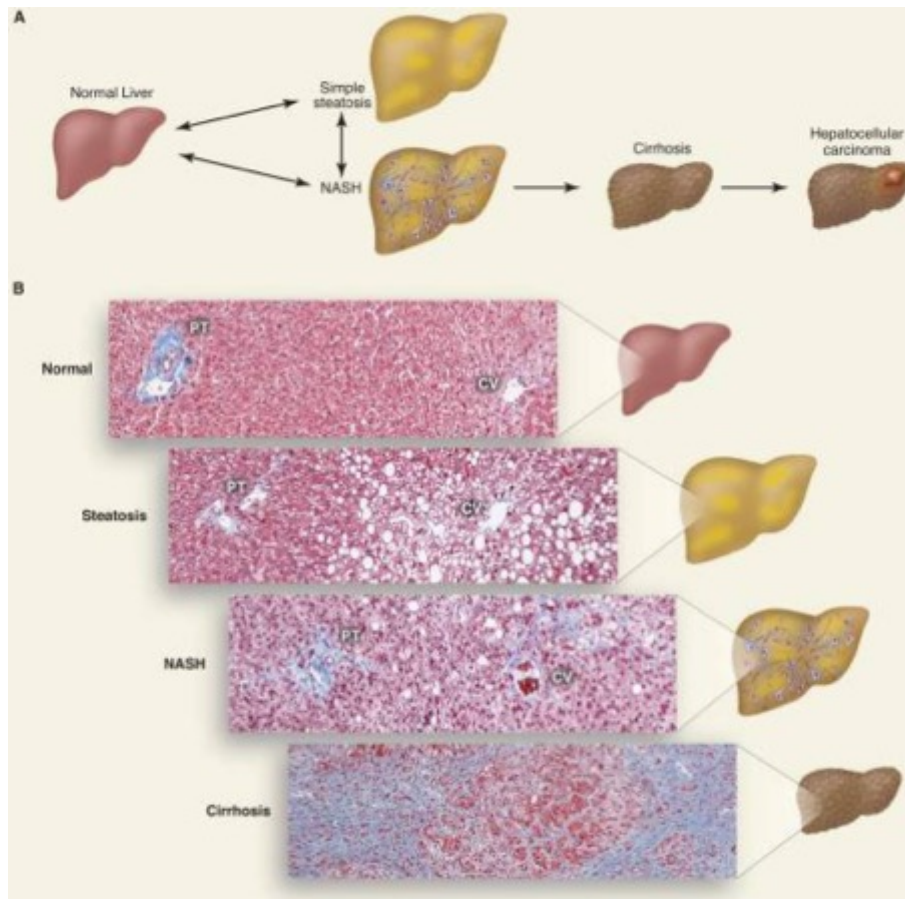
Critères cliniques et biologiques					
Stéatose : Fatty liver index (FLI)			Fibrose : NAFLD fibrosis score (NFS)		
< 30	> 60		< -1.455	> 0.675	
Pas de stéatose	Stéatose		Faible risque	Risque élevé	
Critères Fibroscan*					
Stéatose : CAP (sonde M ou XL)			Fibrose : élasticité (sonde M/XL)		
> 215 dB/m	> 252 dB/m	> 296 dB/m	> 7.8/6.4 kPa	> 12.5/9.3 kPa	> 22.3/16 kPa
Légère (S1)	Modérée (S2)	Sévère (S3)	Significative (F2)	Avancée (F3)	Cirrhose (F4)
Critères histologiques					
Stéatohépatite (Beaujon/NAS)			Fibrose (Kleiner)		
Stéatose 0-3 points	Ballonisation 0-2 points	Inflammation lobulaire 0-2/0-3 points	1 Périsinusoïdale ou portale	2 Périsinusoïdale et portale	3 Ponts 4 Cirrhose

Abbreviations : CAP : controlled attenuation parameter, NAS : NAFLD activity score.

*Figure 52 les principaux critères utilisés dans le diagnostic des maladies stéatosiques non alcoolique (d'après [74]).*

## 2.2.2 Moyens invasifs

La biopsie est considérée comme la référence, cependant son caractère invasif ne permet par une réalisation nombreuse chez un même patient, de plus elle est associée à un risque hémorragique. La biopsie du foie donne un diagnostic de certitude sur la maladie et son stade. Sa réalisation est réservée aux diagnostics incertains ou aux suspicions de maladies fibrosantes [70].



*Figure 53 anatomopathologie d'un foie normal et des stades de stéatose, stéatohépatite et cirrhose (d'après [74]).*

## 2.3 Physiopathologie de la NASH

Concernant les diverses pathologies citées, plusieurs mécanismes pourraient y contribuer. L'hypothèse des « multi-hit » (à la base « double hit » proposée en 1998 par Day & James [75]) est la théorie la plus établie de nos jours pour expliquer la pathogénèse de la NAFLD. Le premier hit favorise l'accumulation de graisse au niveau hépatique (stéatose) alors que l'apparition des lésions inflammatoires et la progression vers une fibrose sont favorisées par les autres hits [76]. (Figure 54)



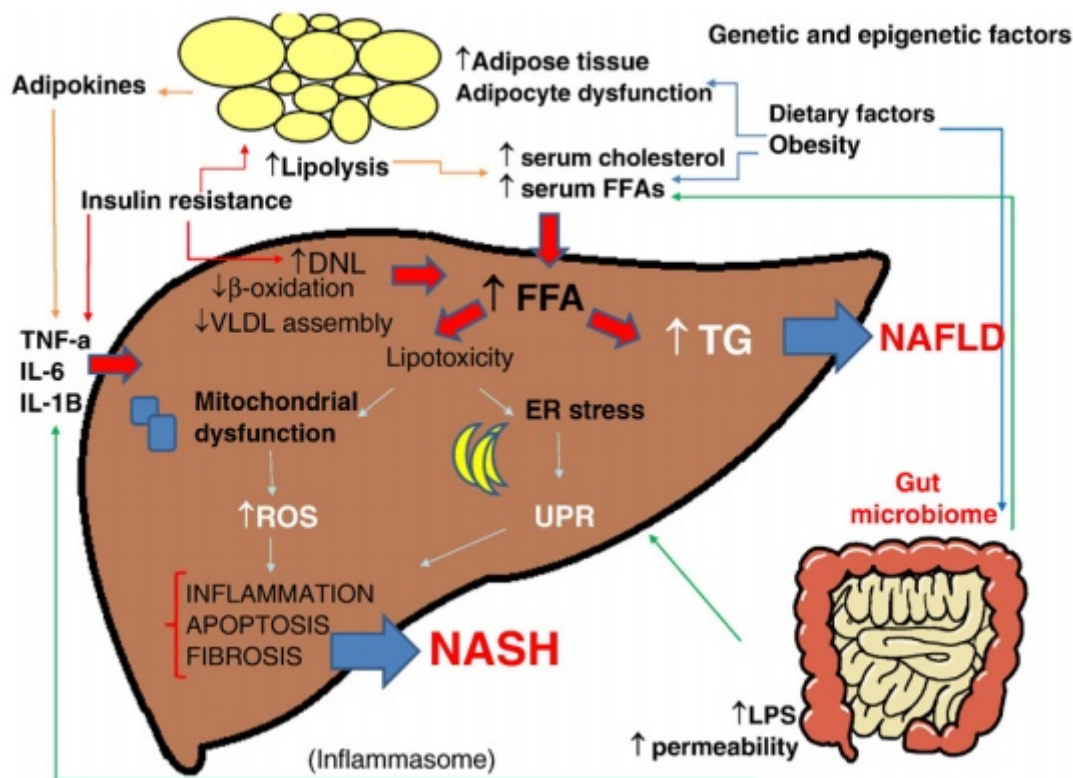


Figure 54 schéma de la théorie des "multi hits" dans le développement d'une stéatose hépatique (d'après [76]).

FFA : acide gras libre (free fatty acids), DNL : lipogénèse de novo (de novo lipogenesis), VLDL : lipoprotéines de très faible densité (very low density lipoproteins), CH : cholestérol,  $TNF\alpha$  : facteur de nécrose tumorale alpha (tumor necrosis factor), IL 6 : interleukine 6, TG : triglycérides, ROS : espèces réactives de l'oxygène (reactive oxygen species), ER : réticulum endoplasmique, UPR : réponse protéique non repliée (unfolded protein response), LPS : lipopolysaccharide. Les facteurs alimentaires et environnementaux, ainsi que l'obésité, conduisent à une augmentation des taux sériques d'acides gras (FFA) et de cholestérol (CH) et au développement d'une résistance à l'insuline, à la prolifération des adipocytes et au dysfonctionnement du microbiote intestinale. La résistance à l'insuline agit sur le tissu adipeux en induisant la lipolyse et la libération d'adipokines et de cytokines pro-inflammatoires telles que  $TNF\alpha$  et IL 6. Ces cytokines contribuent à maintenir l'état de résistance à l'insuline. Dans le foie, l'insulinorésistance amplifie la lipogénèse de novo (DNL), l'augmentation du flux d'acide gras libres hépatiques entraîne une modification du microbiome intestinale qui à son tour entraîne une synthèse accrue et une accumulation de triglycéride, de cholestérol et autres métabolites lipidiques. Ceux-ci provoquent un dysfonctionnement mitochondrial avec stress oxydatif et produit d'espèce réactive de l'oxygène, un stress du réticulum endoplasmique avec activation de l'UPR. Toutes ces cascades conduisent à produire de l'inflammation au niveau hépatique [76].

### 2.3.1 Métabolisme hépatique lipidique

Pour bien comprendre le développement d'une stéatose, nous devons connaître le métabolisme lipidique hépatique en condition normale.

Les lipides constituent la matière grasse des êtres vivants. Ce sont des molécules amphiphiles, portant à la fois un groupe hydrophobe et un groupe hydrophile. Ces lipides sont classés en huit catégories différentes fondées en partie par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC). On rattache aux lipides le cholestérol, les stéroïdes, la vitamine D (qui sont des dérivés polyisopréniques) en raison de leur insolubilité dans l'eau [77]. (Figure 59)

Les acides gras sont une des catégories de lipides. Ce sont des acides carboxyliques à chaîne aliphatique (c'est-à-dire une molécule comprenant un groupement carboxyle et des hydrocarbures à chaîne ouverte). Ces acides gras peuvent être saturés ou insaturés selon la présence ou non d'une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone [38].

### 2.3.1.1 Les acides gras

- Les acides gras saturés ont pour formule chimique  $CH_3 - (CH_2)_n - COOH$ , le premier carbone est le carboxyle. Par exemple l'acide palmitique à 16 carbones de formule  $CH_3-(CH_2)_{14}-COOH$  [78]. (Figure 55)

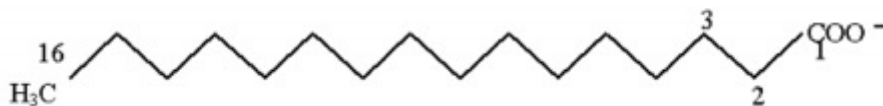


Figure 55 figure de l'acide palmitique (d'après [78]).

- Les acides gras mono-insaturés dont la position de la double liaison peut s'exprimer soit en partant du carboxyle (c'est-à-dire du premier carbone), soit en partant du méthyle (c'est-à-dire du dernier carbone). Le symbole est le signe oméga :  $\omega$ . Par exemple l'acide oléique possède 18 carbones et une double liaison en  $\omega 9$  [78]. (Figure 56)

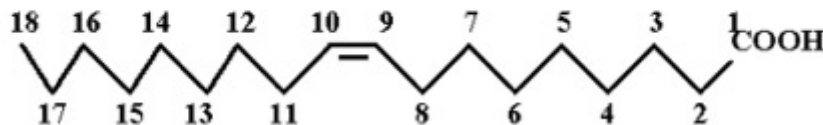
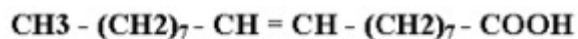


Figure 56 figure de l'acide oléique (d'après [78]).

- Les acides gras polyinsaturés possèdent plusieurs doubles liaisons. Les deux familles importantes sont :
  - o La famille linoléique ( $\omega 6$ ) avec l'acide linoléique  $C_{18}:2 \omega_6$  qui est un acide gras indispensable (ou essentiel) qui est trouvé dans l'alimentation et qui ne peut pas être synthétisé par les mammifères. (Figure 57)
  - o La famille linoléique ( $\omega 3$ ) avec l'acide linoléique  $C_{18}:3 \omega_3$ . (Figure 58)

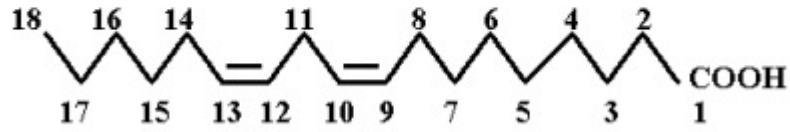
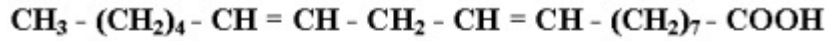


Figure 57 figure de l'acide linoléique (d'après [78]).

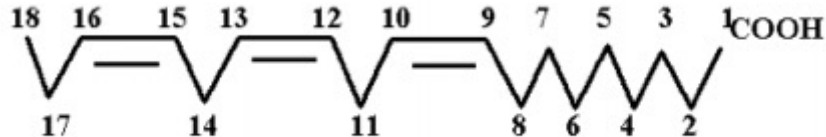


Figure 58 figure de l'acide linoléique (d'après [78]).

Les lipides simples sont des composés ternaires constitués de carbone C, d'hydrogène H, et d'oxygène O. Ce sont des esters d'acide gras associés à un type d'alcool. Trois types d'alcool sont estérifiés par les acides gras :

- Le glycérol qui va donner les glycérides.
- Le cholestérol qui va donner les stérides.
- Les alcools à poids moléculaire élevé qui vont donner les cérides.

Les glycérides sont des esters d'acides gras et de glycérol, ce sont les lipides naturels les plus nombreux présents dans le tissu adipeux et dans de nombreuses huiles végétales. Tout comme les glucides, ils représentent une réserve énergétique importante chez l'homme.

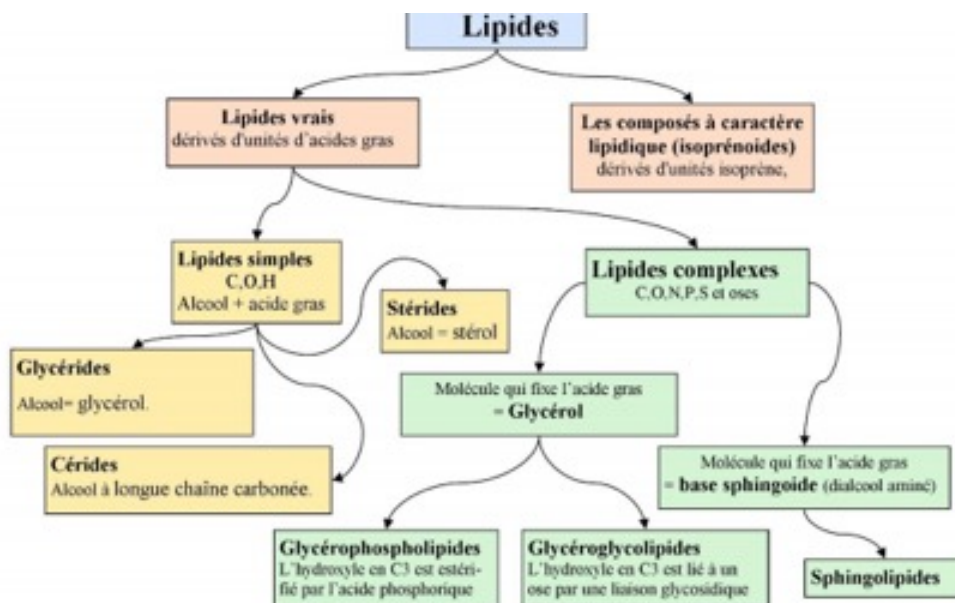


Figure 59 classification des lipides (d'après [79]).



### 2.3.1.2 Métabolisme hépatique des acides gras

La synthèse des acides gras dans le foie s'effectue principalement lorsque les apports en glucides sont importants. Les acides gras sont aussi apportés par l'alimentation et transportés sous forme d'esters depuis le système digestif vers le foie ou ils sont stockés. Ils pourront alors être libérés dans la circulation sanguine sous forme de gouttelette appelée les VLDL (Very Low Density Lipoprotein) [80]. Cette synthèse débute avec l'acétylcoA et le malonyl CoA. Cette synthèse est réalisée par un complexe multienzymatique dénommé AGS (Acide Gras Synthase) qui catalyse un cycle réactionnel à plusieurs étapes permettant d'ajouter deux carbones à la chaîne en cours de synthèse. (Figure 60)

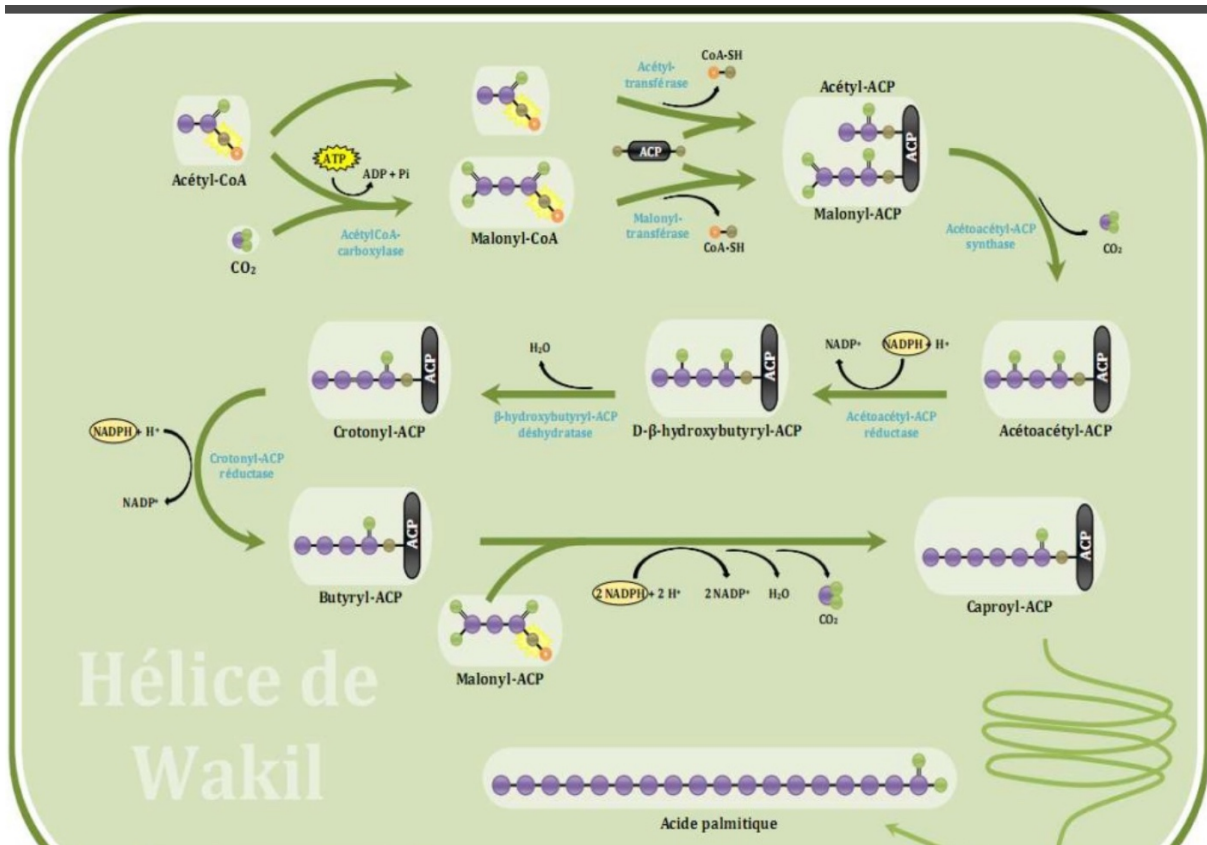


Figure 60 l'hélice de wakil ou synthèse des acides gras (d'après [81]).

Le catabolisme des acides gras permettant la production d'une molécule d'acétylcoA et des nucléotides FADH<sub>2</sub> et NADH<sub>2</sub> est appelé la β-oxydation (une molécule d'acétylcoA fournit dix ATP par cycle, deux carbones d'acide gras pour un tour génère du FADH<sub>2</sub> et NADH<sub>2</sub>). Cette réaction se déroule au niveau mitochondrial. L'acide gras doit être activé en se liant au coenzyme A en acylcoA par l'acylcoA synthétase. Pour entrer dans la mitochondrie, l'acylcoA se couple à la carnitine, ce passage est possible grâce à la carnitine acyl transférase I et II. L'activation de l'acide gras sous forme d'acylcoA consomme 2 ATP. L'acide gras saturé à 2(n) carbone s'oxyde en (n) acétylcoA après (n-1) tours de spires et produit donc :[37]

- 10 (n) ATP
- (n-1) FADH<sub>2</sub> : (n-1) x 1,5 ATP
- (n-1) NADH,H<sup>+</sup> : (n-1) x 2,5 ATP

Soit  $14n - 6\text{ATP}$

Par exemple un acide gras avec 16 carbones produit :  $14 \times (8) - 6\text{ATP} = 106 \text{ATP}$

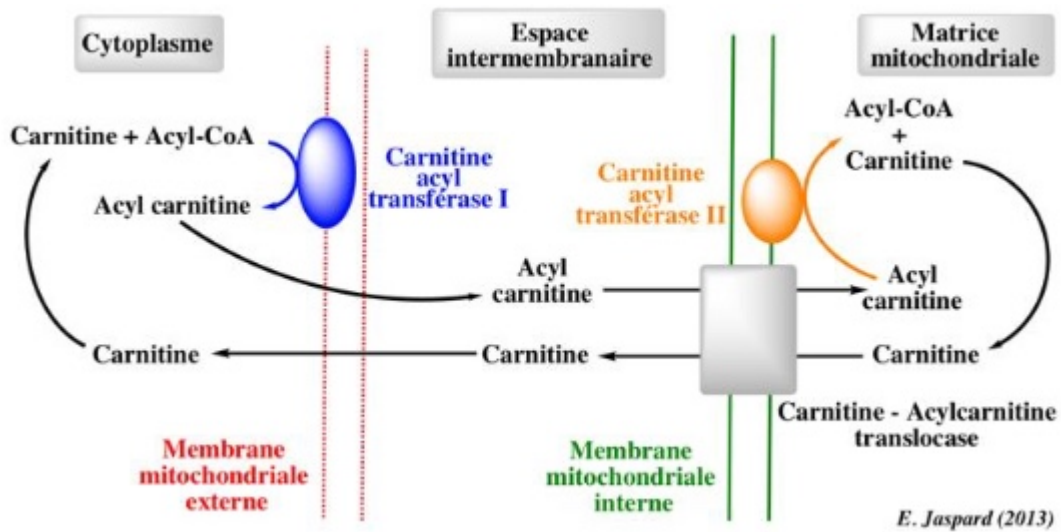


Figure 61 passage d'un acide gras à travers la membrane mitochondriale (d'après [37]).

Lorsque l'acylcarnitine est dans la matrice mitochondriale, l'acylcoA est régénéré et subit plusieurs réactions afin de synthétiser l'acétylcoA qui va rejoindre le cycle de Krebs et produire de l'énergie. (Figure 61, 62)

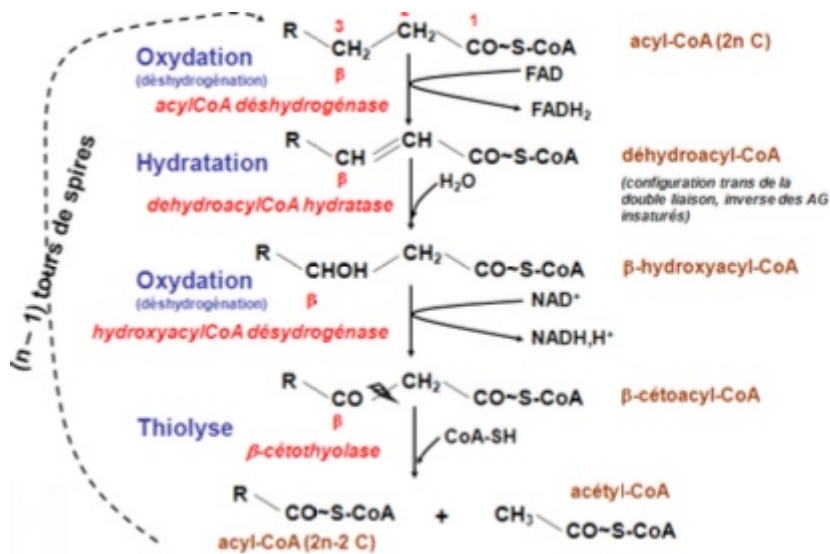


Figure 62 détails des étapes de la bêta oxydation (d'après [82]).

## 2.4 First hit (premier hit)

Le développement d'une insulino-résistance est la première étape de l'apparition d'une stéatose et par conséquent la première étape vers la formation d'une NASH. Cette insulino-résistance entraîne une modification et une perturbation de l'homéostasie lipidique au niveau du foie [75]. En condition normale, les différents acides gras du foie proviennent en majorité de la lipolyse adipocytaire (environ 50%), de l'absorption intestinale (qui varie entre 20 et 40%) et de la lipogénèse hépatique (environ 15%)

[83]. Les triglycérides synthétisés à partir des différents acides gras sont exportés du foie vers les différents tissus périphériques sous forme de VLDL. (Figure 63)

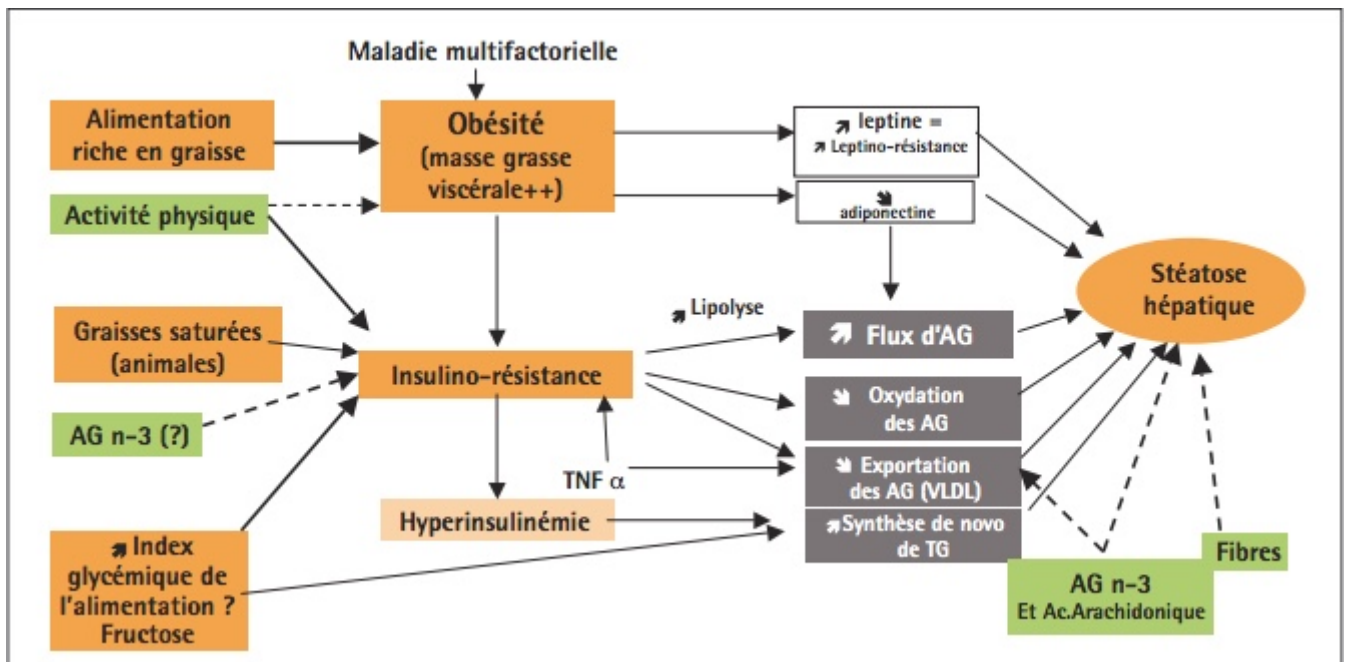


Figure 63 causes et conséquences hépatiques de l'insulinorésistance (d'après [7]).

Si l'équilibre entre la provenance, la synthèse et l'exportation ou l'oxydation des acides gras au niveau du foie est modifié, cela pourrait contribuer au développement d'une stéatose.

Des études ont montré que la teneur en graisses alimentaires peut influencer la graisse hépatique que ce soit chez l'animal [84,85] mais aussi chez l'Homme [86]. Il y a donc une étroite corrélation entre la résistance hépatique à l'insuline et la quantité de graisse hépatique.

Ainsi l'augmentation d'apport lipidique ou glucidique soit en augmentant l'apport calorique mais aussi en iso-calorique peut provoquer une obésité (graisse viscérale) ayant pour conséquence une insulinorésistance. L'insuline possède une action inhibitrice sur la lipolyse adipocytaire, ainsi l'insulinorésistance entraîne une accumulation intrahépatique des acides gras libres. En effet des études ont montré que [87] la NAFLD se caractérise par une réduction importante de la sensibilité à l'insuline avec une diminution des effets de l'insuline sur le métabolisme des lipides et des glucides. Un tel défaut ne peut être uniquement associé à la régulation anormale du glucose ou/et à la surcharge pondérale (fréquemment observée dans le NAFLD et donc dans le syndrome métabolique) mais s'étend également au sujet ayant un poids normal et une tolérance au glucose normale. Cela suggère que la résistance à l'insuline peut être un phénomène primaire. De plus une étude [63] explique qu'il est important de souligner la similitude des caractéristiques histologiques entre la NASH et l'hépatite alcoolique, ce qui suggère des mécanismes communs. Plusieurs voies sont connues et jouent un rôle dans la pathogénèse de la stéatose alcoolique tel que le stress oxydatif, la libération de cytokines pro-inflammatoires et des mécanismes à médiation immunologique.

La résistance à l'insuline semble être un défaut intrinsèque dans la NAFLD, qu'elle soit périphérique ou hépatique. Ainsi l'augmentation du pool d'acides gras au niveau du foie (alimentation ou tissu adipeux) et l'augmentation de la synthèse d'acide gras au niveau hépatique semblent jouer un rôle primordial [87–89].

Le flux d'acide gras au niveau hépatique est augmenté, en effet l'insulinorésistance induit une diminution de l'activité anti-lipolytique au niveau du tissu adipeux. L'exportation des acides gras sous forme de VLDL est diminuée car l'apo B100 est moins synthétisée du fait de l'insulinorésistance et de l'augmentation de la sécrétion par le tissu adipeux du  $TNF\alpha$ . S'ajoute à ces éléments un excès de synthèse des acides gras au niveau hépatique (lipogenèse de novo) qui peut s'expliquer par la concentration élevée de glucide. Comme cette voie reste sensible à l'insuline, le taux élevé de glucide entraîne inéluctablement une synthèse accrue des acides gras. Contrairement à la lipogenèse de novo, la  $\beta$  oxydation est diminuée et entraîne une augmentation des concentrations en acides gras dans le foie [7,76].

## 2.5 Second hit (multi hit)

Le second temps correspond à l'apparition d'un état inflammatoire irréversible et par la suite d'une nécrose hépatocytaire. Même si l'ensemble des mécanismes ne sont pas encore connus, certains sont clairement identifiés. Parmi eux la peroxydation lipidique, le stress oxydant et des cytokines pro-inflammatoires (comme le  $TNF\alpha$  et IL-6) [7,76]. (Figure 64)

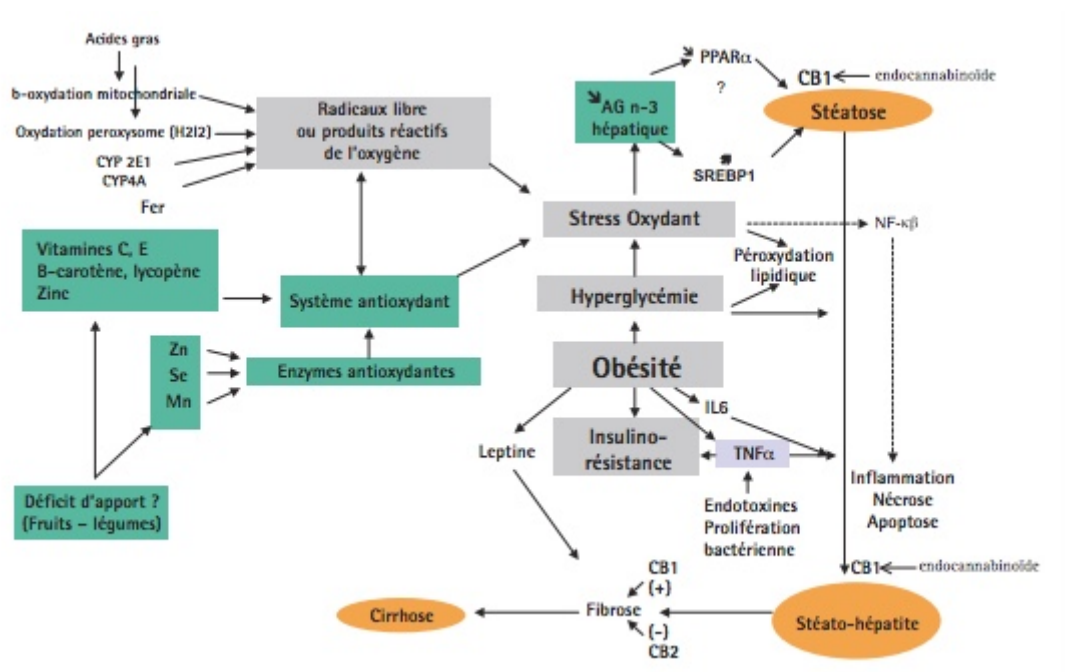


Figure 64 principaux facteurs impliqués dans le second hit (d'après [7]).

### 2.5.1 Les différentes sources du stress oxydant

#### 2.5.1.1 Mitochondrie

Les altérations structurales et fonctionnelles des mitochondries contribuent à la pathogénèse de la NAFLD. Ces altérations peuvent concerner l'ADN mitochondrial, la morphologie de la mitochondrie et donc sa membrane plasmique, la chaîne



respiratoire, la  $\beta$  oxydation...[90,91]. Si la mitochondrie ou le peroxysome ne peut gérer l'augmentation du flux de lipides, les fonctions peuvent s'effondrer avec altération de l'homéostasie des graisses, génération de métabolites toxiques dérivés des lipides et surproduction d'espèce réactive de l'oxygène (ROS) [92]. Toutes ces molécules activent des voies inflammatoires qui contribuent à l'inflammation des hépatocytes et à l'aggravation des lésions mitochondriales [93].

Les ROS ainsi que les acides gras oxydés peuvent activer les récepteurs des cellules de Kupffer et les récepteurs des cellules stellaires (ou cellules étoilées), cette activation entraîne un processus inflammatoire et une fibrose du foie

### **2.5.1.2 Le réticulum endoplasmique**

L'accumulation de protéines de conformation incorrecte est toxique pour la cellule, pour se protéger et diminuer le stress, la cellule va faire appel au réticulum endoplasmique en activant la réponse UPR (Unfolded protein response). Celle-ci va pouvoir diminuer cette toxicité grâce à des mécanismes adaptatifs comme la réduction de la synthèse des protéines, l'augmentation du transit et du transport des protéines, l'activation de voie de dégradation des protéines qui évitent un déclenchement de l'apoptose et donc une mort cellulaire [94].

Dans la NAFLD, les facteurs qui induisent l'UPR sont l'hyperglycémie, des lésions mitochondriale, hypercholestérolémie, l'appauvrissement en phosphatidylcholine et le stress oxydatif [95]. L'UPR entraîne l'activation de la kinase c-jun (JNK). Son activation permet l'inflammation et le déclenchement de l'apoptose. C'est l'un des éléments qui permet de différencier une NASH d'une simple stéatose. Une autre conséquence de l'UPR est l'activation de SREBP-1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein 1), son activation va permettre le maintien de l'accumulation de lipide dans le foie et l'aggravation du stress et donc une augmentation de la réponse du réticulum endoplasmique [96].

L'un des principaux régulateurs de l'UPR est la XBP-1 (X-box Binding Protein 1), elle interagit avec la voie de signalisation de l'insuline (PI3K) [97]. Le XBP-1 peut être proposé comme le chaînon manquant entre la stéatose, la résistance à l'insuline et l'inflammation.

### **2.5.1.3 Cytokine pro-inflammatoire IL-6 et TNF $\alpha$**

L'augmentation des taux d'acides gras libres et la lipotoxicité qui en résulte, la résistance à l'insuline, le dysfonctionnement des différents processus contribuent à l'activation et au maintien de la production et de la libération de cytokines pro-inflammatoires (localement au niveau hépatique et aussi systémique). Deux voies inflammatoires principales sont impliquées : JNK-AP 1 et IKK-NF- $\kappa$ B [98].

JNK-AP 1 est un membre des protéines kinases qui active l'apoptose et développement de la NASH.

NF $\kappa$ B est un facteur de transcription et le principal régulateur de l'inflammation. La sous unité IKK2 est la composante principale pour activer le facteur de transcription lors d'une réponse inflammatoire aiguë [99]. L'activation persistante de la voie NF $\kappa$ B a été démontrée chez des patients NASH [76]. Cette surexpression et activation persistante conduit à un état inflammatoire chronique et à une résistance à l'insuline [100].

Le rôle clé de la production hépatique de cytokines pro-inflammatoires dans la progression de la stéatose hépatique est étayé par des études animales démontrant que l'exposition hépatique à des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires entraîne la chimiotaxie des neutrophiles, une activation des cellules stellaires hépatiques et la production de corps de Mallory conduisant soit à une nécrose ou une apoptose [101].

#### **2.5.1.4 Activation des inflammasomes**

Les inflammasomes sont des complexes multiprotéiques cytoplasmiques impliqués dans l'immunité innée. Ils sont constitués de plusieurs protéines dont la caspase. Dans le cadre de l'activité du système immunitaire inné, les inflammasomes contribuent à l'activation immunitaire face à différents stimuli [102]. Elles activent des familles de récepteurs comme TLR (Toll Like Receptor), NLR (Nucleotide Oligomerization Domain Receptor) et CLR (C type Lectin Receptor). Ces inflammasomes en activant ces différentes voies ont un rôle important sur le développement d'une NASH [103]. Les cellules de Kupffer permettent l'activation des inflammasomes en produisant de l'IL 1 $\beta$ .

#### **2.5.1.5 Disfonctionnement du tissu adipeux**

Le tissu adipeux n'est pas inerte comme on le pense, il possède une fonction endocrinienne et sécrète des hormones comme la leptine et l'adiponectine. L'adiponectine est impliquée dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose. La leptine est une hormone digestive (« hormone de la satiété ») qui régule les réserves de graisses dans l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété [104].

L'hypertrophie des adipocytes liée à l'obésité et/ou à l'insulinorésistance entraînent un déséquilibre des adipokines qui affectent le tissu adipeux mais aussi le foie [105].

Le tissu adipeux contribue au maintien de l'inflammation en produisant des cytokines pro-inflammatoires tel que l'IL-6 et le TNF  $\alpha$ . L'augmentation de la concentration en cytokines pro-inflammatoires va contribuer à la progression d'une NASH.

La leptine est une hormone anorexigène, elle induit une lipolyse, inhibe la lipogenèse et augmente la sensibilité à l'insuline. L'augmentation de la leptine chez des personnes obèses et son rôle fibrogène a été démontré chez des sujets et des souris [106,107]. Pour ce faire la leptine utilise la voie mTOR et active les cellules stellaires hépatiques et la production de TGF  $\beta$  par les cellules de Kupffer [108].

L'adiponectine possède des propriétés anti-inflammatoires et hépato-protectrices. Une diminution chez les patients obèses entraîne une diminution des effets antioxydants de l'adiponectine, s'ajoutant à cela une augmentation de la leptine. Tous ces changements contribuent à l'activation de l'inflammation [109,110].

#### **2.5.1.6 Déterminant génétique**

Des études ont permis d'établir le rôle du polymorphisme du gène PNPLA3 (Patatin Like Phospholipase Domain Containing 3) qui code pour l'adiponutrine dans le développement et la progression de la NAFLD en particulier la variante PNPLA3 148M [111,112].

#### **2.5.1.7 Facteur épigénétique**

La méthylation de l'ADN est considérée comme l'une des principales causes dans le processus menant de la simple stéatose à la NASH. C'est méthylation de l'ADN est

influencée par une carence alimentaire en bétaine, choline et folate. La supplémentation en bétaine est associée à une réduction de la méthylation de l'ADN. Le folate influence l'expression des gènes impliqués dans la synthèse des acides gras libres et sa carence induit une accumulation de triglycérides dans le foie [113–115]. Les modifications épigénétiques peuvent être transmises par les parents à leur progéniture. Une étude a montré que chez des mères nourries avec une alimentation riche en graisses, leurs progénitures possédaient des phénotypes de stéatose hépatique [116].

### **2.5.1.8 Facteur diététique**

Les facteurs alimentaires, tant en termes de quantité que d'apport calorique, contribuent au développement de la NAFLD et de la NASH. Une étude portant sur 18 personnes en bonne santé avec un doublement des apports caloriques journaliers (avec des repas « fast food ») a montré une élévation des ASAT et ALAT et un début de stéatose en moins de 4 semaines [117].

Le fructose est un aliment lipogène et pro-inflammatoire, il entraîne un stress oxydatif et une augmentation de la sécrétion de TNF  $\alpha$  [118]. Dans des modèles murins, la DNL induite par le fructose est associée à une surcroissance bactérienne et à une augmentation de la perméabilité membranaire intestinale [119]. Les boissons sucrées qui contiennent des sucres contenant du fructose comme le saccharose, le sirop de maïs à haute teneur en fructose sont associées à un risque accru de développer une stéatose et une NASH en particulier chez les personnes en surpoids ou obèses [120]. A l'inverse le café est protecteur chez les patients atteints de NAFLD grâce à ses effets antioxydants [121]. De la même manière, le régime méditerranéen protège de la NAFLD [122].

Le microbiome intestinal (« deuxième cerveau ») peut être impliqué dans le développement d'une NAFLD ou NASH. En recevant plus de la moitié de son approvisionnement par le sang, le foie est l'un des organes les plus exposés aux toxines dérivées de l'intestin et représente également la première ligne de défense contre les bactéries de la flore intestinale [123,124]. Les lipopolysaccharide (LPS) sont les principaux produits toxiques des bactéries en se liant au récepteur TLR4 et en activant toute une cascade inflammatoire [124,125].

## **3 Travail personnel : revue de la littérature**

### **3.1 Contexte**

La stéatose hépatique et la stéatohépatite non-alcoolique sont désormais un véritable problème de santé (la prévalence étant estimée à 30% dans les pays occidentaux). Bien que séparer par la cause de la stéatohépatite alcoolique, du point de vue histologique, la similitude laisse penser à des processus physiopathologiques semblables. Même si les connaissances actuelles ne sont pas complètes pour expliquer entièrement l'installation et le développement de la NASH et son évolution, il paraît évident que la consommation de fructose joue un rôle sur cette maladie.

Le fructose est de plus en plus encré dans notre mode de consommation et nos habitudes alimentaires. Quelques que soient les raisons de cette augmentation (bénéfice et rentabilité pour les industriels agro-alimentaire, augmentation de la



consommation de boissons sucrées, addiction véritable de l'homme pour le sucre, résolution diététique avec les édulcorants à index glycémique faible...), le fructose s'invite dans nos plats, préparations et boissons sucrées. Consommé sous forme simple ou en saccharose ou sous édulcorant comme le HFCS (High Fructose Corn Sirop), la quantité moyenne de fructose ingéré est de 80 grammes par jour (nos ancêtres jusqu'en 1950 consommés en moyenne 24 grammes par jour de fructose provenant seulement des fruits et légumes et du miel). Actuellement la forme du fructose la plus consommée est le HFCS et sous forme de boissons sucrées. Les boissons sucrées comprennent les sodas, les jus de fruits et dérivés, les boissons non alcoolisées et les boissons sportifs.

## 3.2 Objectifs

L'objectif de cette revue de la littérature est de réaliser une synthèse des méta-analyses explorant la consommation de fructose et plus précisément du fructose contenu dans les jus de fruits et son effet/impact sur le développement d'une NAFLD et d'une NASH.

## 3.3 Méthode

Une recherche sur la base de données électronique PubMed grâce à une équation de recherche incluant les Medical Subject Headings (Mesh) suivants :

« fructose » « sirop de maïs à haute teneur en fructose » « HFCS » « High Fructose Corn Sirop » « saccharose » « stéatose hépatique non alcoolique » « Non-alcoholic fatty liver disease »

The screenshot shows the CISM-F website interface for creating medical queries. It includes a search bar with the term 'stea', a dropdown menu for 'Stéatose hépatique non alcoolique' (Non-alcoholic Fatty Liver Disease), and a search query builder. The query is: `(((fructose.mc[TER_MSH]) OR Sirop de maïs à haute teneur en fructose.mc[TER_MSH]) OR saccharose.mc[TER_MSH]) AND Stéatose hépatique non alcoolique.mc[TER_MSH]`. The results section shows 943 results from the PubMed database.

Figure 65 image des termes Mesh pour la recherche PubMed.

La recherche documentaire a donné 943 résultats. Après sélection du texte intégral, il y avait 522 résultats restants. Les résultats ont été affinés par des publications datant de 2010 à aujourd'hui soit 508 résultats. 101 résultats ont été considérés comme potentiellement éligibles. Les critères d'inclusion ont porté sur la langue de la publication (français, anglais ou espagnol), le type d'étude, en effet, il n'a été pris en considération que les méta-analyses sur cette période de temps, les études concernant le fructose sous toutes ses formes. Les critères d'exclusion ont porté sur les sucres (obligatoirement le fructose sous sa forme monosaccharide) et l'effet du fructose de manière direct ou indirect sur le foie. Au total, 4 articles (méta-analyses) ont été sélectionnés dans cette revue de la littérature. (Figure 65, 66)

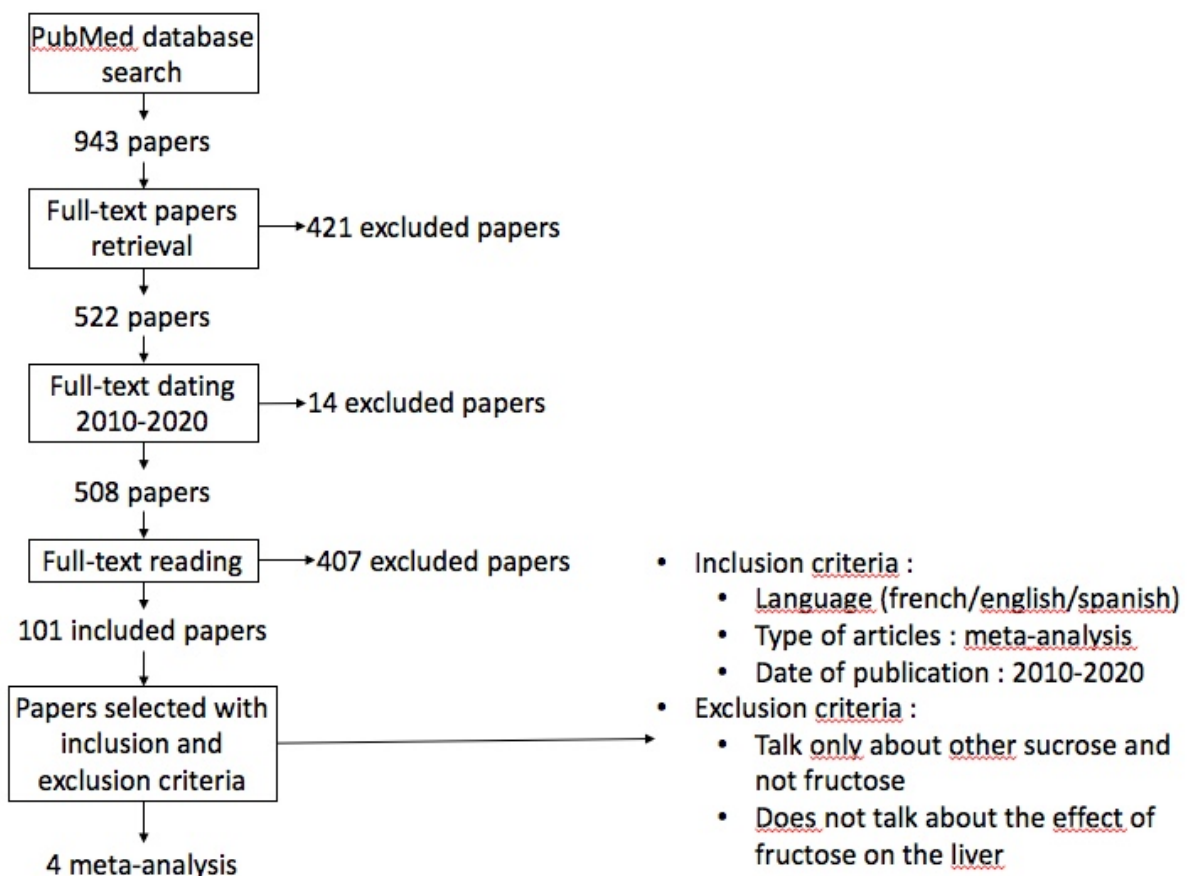


Figure 66 flowchart des articles retenus pour la revue de la littérature.

### 3.4 Résultats

4 articles ont été sélectionnés, correspondant aux critères d'inclusions et d'exclusions, ayant un intérêt significatif pour cette revue de la littérature.

Ces articles sont uniquement des méta-analyses, nous allons les détailler par ordre chronologique de publication pour nous permettre de voir l'évolution des connaissances.

### **3.4.1 Méta-analyse 1 : « Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud ; malabsorcion de fructosa e higado graso no alcoholico » [126]**

Cette méta-analyse de 2014 de l'université catholique de Chili traite de la consommation de fructose et de son implication sur la malabsorption intestinale et la stéatose hépatique non alcoolique.

L'objectif de cette méta-analyse est de mettre à jour les effets de la consommation d'aliment contenant du fructose sur l'intestin et le foie chez l'Homme.

La méthode incorporant leur critère de sélection des articles (date des articles datant d'après 2000) a abouti à 78 publications sur les différentes bases de données (Pubmed, Scopus et Scielo).

Les résultats ont été présentés en plusieurs catégories :

- La consommation de fructose (15 publications)
- L'absorption et le métabolisme du fructose (11 publications)
- Le fructose et son implication sur la santé
  - o Effet d'un apport élevé en fructose (15 publications)
  - o La malabsorption du fructose (12 publications)
  - o Le fructose et le foie gras non alcoolique (25 publications)

Nous nous focaliserons sur la partie le fructose et le foie gras non alcoolique.

Les résultats de cette méta-analyse sont les suivantes :

- Une consommation excessive en fructose augmente la concentration de triglycéride dans le sang et stimule la lipogenèse de novo dans le foie.
- Les taux plasmatiques de cholestérol total, LDL, apoB et oxLDL (Lipoprotéines de Basses Densités Oxydées) sont significativement plus élevés chez des sujets consommant des boissons sucrées à base de fructose mais n'est pas observé chez des sujets consommant des boissons sucrées à base de glucose.
- Des études sur des modèles murins nourris avec un régime riche en fructose pendant 8 semaines montrent une réduction de l'expression de PPAR- $\alpha$  (Récepteur Alpha activé par les Proliférateurs de Peroxysomes) et d'enzymes lipo-oxydantes contrairement à une augmentation de l'expression de SREBP-1C et d'enzymes lipogéniques. Cela engendre une augmentation des triglycérides au niveau hépatique, une hyperglycémie et une intolérance au glucose. Une autre étude sur des rats montre qu'une administration de fructose 10% pendant deux semaines entraîne une réduction de l'expression de PPAR- $\alpha$  (et donc une réduction de l'oxydation des acides gras au niveau hépatique) et une activation de NF- $\kappa$ B. Ces changements n'ont pas été observés lors d'une administration de glucose 10%.
- Chez l'homme, la consommation de fructose est associée à une augmentation de graisse viscérale. Sur un groupe d'adulte l'apport en fructose ou de glucose représentant 25% des apports énergétiques totaux sur une période de 10 semaines entraîne une augmentation significative du poids. De plus une augmentation de l'adiposité viscérale et des perturbations du profil lipidique n'a été observé que chez le groupe d'adulte ayant un apport de fructose.

- Une étude chez des primates comparant un régime hypercalorique riche en fructose et un régime iso-calorique riche en fructose montre que lors du régime hypercalorique, il y a installation d'une stéatose hépatique alors que dans le régime iso-calorique, il n'y a pas de stéatose mais un état inflammatoire dans le foie.
- Une étude sur 427 sujets montre que les patients ayant une NAFLD consomment deux à trois fois plus de fructose que les patients sains. Cette augmentation de la consommation de fructose est associée à un stade avancé de fibrose.

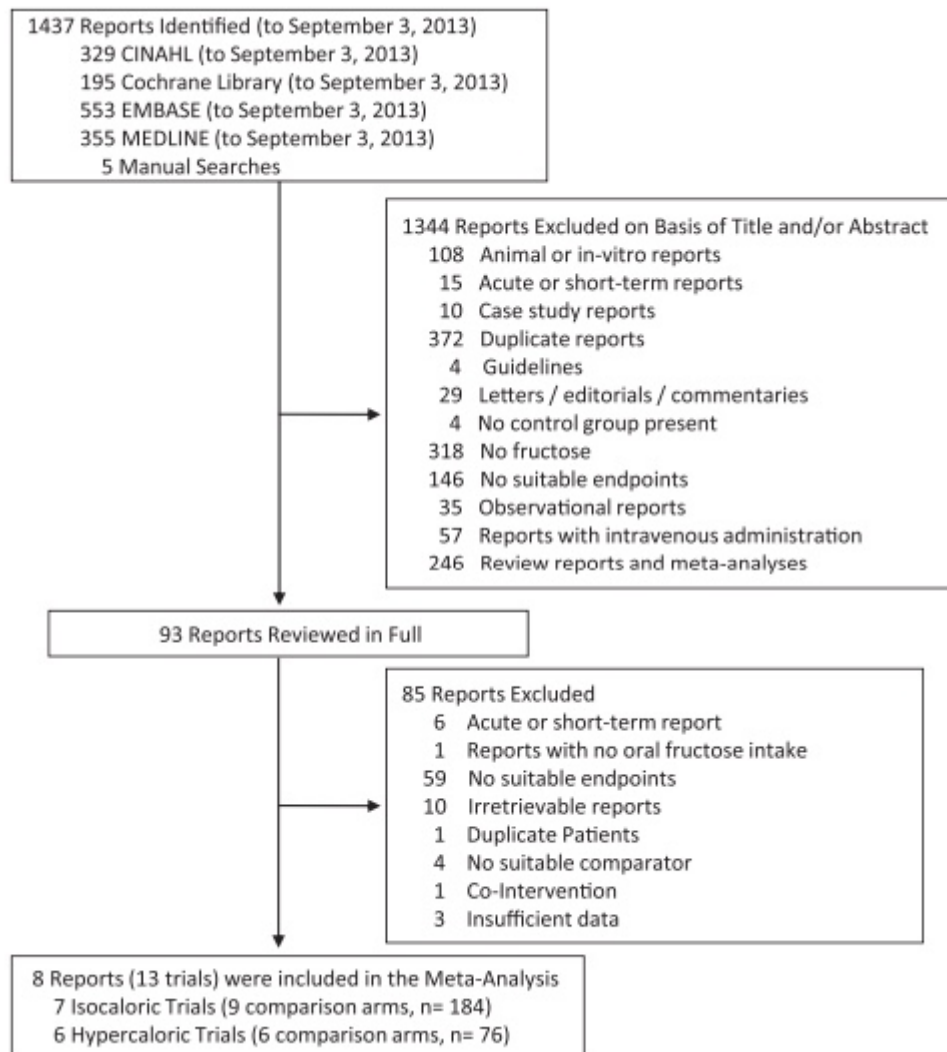
Cette méta-analyse conclue que le fructose contribue au développement des troubles hépatiques. Ce développement est proportionnel à la quantité et à la durée de consommation de fructose. Cependant, il existe une incertitude concernant l'apport du fructose en iso-calorique ou en excès (hypercalorique) sur la stéatose hépatique.

### **3.4.2 Méta-analyse 2 : effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) : a systematic review and méta-analysis of controlled feeding trials [127]**

Cette méta-analyse de 2014 de l'université de Toronto au Canada traite de l'effet du fructose sur la NAFLD.

L'objectif étant de déterminer l'effet du fructose sur les différents marqueurs de la NAFLD comme les lipides intra-hépatiques et l'enzyme alanine aminotransférase (ALAT ou ALT).

Les recherches d'article sur les sites de base de données MEDLINE, EMBASE, CINAHL et Cochrane ont été inclus pour des essais d'une durée supérieure à une semaine. Les essais concernant d'un côté les lipides intra-hépatiques et de l'autre l'ALAT ont été regroupés par des méthodes et modèles statistiques (pour les lipides la méthode statistique est la différence moyenne strictement standardisée qui correspond à la moyenne divisée par l'écart-type d'une différence entre deux valeurs aléatoires appartenant chacune à l'un des deux groupes et pour l'ALAT la méthode statistique est l'écart type qui est une statistique standard qui mesure la différence absolue entre la valeur moyenne dans deux groupes dans un essai clinique.). (Figure 67)



*Figure 67 flow chart (d'après [127])*

La méta-analyse a inclus 8 études contenant 13 essais sur 260 participants en bonne santé : (figure 68)

- 7 essais en iso-calorique ou le fructose est remplacé par les autres sucres.
- 6 essais en hypercalorique ou le fructose est apporté en excédent (entre 104-220 g/jour).



Study	Subjects	Age (years)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Setting	Baseline IHCL <sup>a</sup>	Baseline ALT (U/l)	Design	Feeding control	Randomization	Fructose dose <sup>b</sup>	Fructose form <sup>c</sup>	Comparator <sup>d</sup>	Diet <sup>e</sup>	Energy balance	Follow-up	MQS <sup>f</sup>	Funding sources <sup>g</sup>	
<b>Isocaloric trials</b>																		
Johnston et al. <sup>26</sup>	32 OW/OB (32M:0F)	33.9 ± 10.0	29.4 ± 1.6	OP, UK	7.61 ± 5.3%	28.9 ± 12.6	P	Met, supp	Yes	~ 204-g/d (25% E)	Liquid	Glucose	55:30:15	Neutral	8 wk	10	Agency	
Johnston et al. <sup>26</sup>	32 OW/OB (32M:0F)	33.9 ± 10.0	29.4 ± 1.6	OP, UK	7.61 ± 5.3%	28.9 ± 12.6	P	Met, supp	Yes	~ + 204-g/d (+ 25% E)	Liquid	Glucose	55:30:15	Positive	8 wk	10	Agency	
Cox et al. <sup>25</sup>	31 OW/OB (16M:15F)	53.7 ± 8.1	29.3 ± 2.85	IP/OR, USA	—	—	P	Met, supp	No	~ + 182-g/d (+ 25% E)	Liquid	Glucose	55:30:15	Positive	10 wk	6	Agency	
Aeberli et al. <sup>21h</sup> (HD)	29 N (29M:0F)	26.3 ± 6.6	22.4 ± 1.9	OP, Switzerland	—	23 ± 7	C	Supp	Yes	80-g/d (13% E)	Liquid	Glucose	55:32:13	Positive	3 wk	9	Agency, industry	
Aeberli et al. <sup>21h</sup> (LD)	29 N (29M:0F)	26.3 ± 6.6	22.4 ± 1.9	OP, Switzerland	—	23 ± 7	C	Supp	Yes	40-g/d (10% E)	Liquid	Sucrose Glucose Starch	55:32:13	Positive	3 wk	9	Agency, industry	
Silbernagel et al. <sup>20</sup>	20 N (12M:8F)	30.5 ± 8.94	25.9 ± 2.24	OP, Germany	1.45 ± 0.85 % Signal	—	P	Supp	Yes	~ + 150-g/d (+ 22% E)	Liquid	Glucose	50:35:15	Positive	4 wk	7	Agency	
Ngo Sock et al. <sup>19</sup>	11 N (11M:0F)	24.6 ± 1.99	22 (19–25)	OP, Switzerland	2.42 ± 0.83 log mmol/kg	26 ± 13.3	P	Met	Yes	~ + 213-g/d (+ 35% E)	Liquid	Glucose	55:30:15	Positive	1 wk	8	Agency	
<b>Hypercaloric trials</b>																		
Johnston et al. <sup>26</sup>	15 OW/OB (15M:0F)	35.0 ± 11.0	30.0 ± 1.4	OP, UK	7.20 ± 5.6%	31.0 ± 15.0	C	Supp	No	~ + 203-g/d (+ 25% E)	Liquid	Diet Alone	55:30:15	Positive	2 wk	8	Agency	
Cox et al. <sup>25</sup>	16 OW/OB (9M:7F)	52.5 ± 9.3	29.3 ± 2.6	IP/OR, USA	—	—	C	Met, Supp	No	~ + 182-g/d (+ 25% E)	Liquid	Diet Alone	55:30:15	Positive	10 wk	5	Agency	
Silbernagel et al. <sup>20</sup>	10 N (7M:3F)	30.5 ± 6.32	25.9 ± 1.58	OP, Germany	1.32 ± 0.92 % signal	—	C	Supp	No	~ + 150-g/d (+ 22% E)	Liquid	Diet Alone	50:35:15	Positive	4 wk	6	Agency	
Sobrecases et al. <sup>24</sup>	12 N (12M:0F)	23.9 ± 2.2	22.6 ± 1.1	OP, Switzerland	12.83 ± 2.38 mmol/kg	20.58 ± 8.7	C	Supp	No	~ + 214-g/d (+ 35% E)	Liquid	Diet Alone	55:30:15	Positive	1 wk	6	Agency	
Lé et al. <sup>22</sup>	7 N (7M:0F)	24.70 ± 3.44	22 (19–25)	OP, Switzerland	6.21 ± 2.09 mmol/kg	—	C	Supp	No	~ + 104-g/d (+ 21% E)	Liquid	Diet Alone	55:30:15	Positive	4 wk	7	Agency, industry	
Lé et al. <sup>23</sup>	16 Off-DM2 (16M:0F)	24.7 ± 5.2	22 (19–25)	OP, Switzerland	—	16.4 ± 4	C	Met	Yes	~ + 220-g/d (+ 35% E)	Liquid	Diet Alone	55:30:15	Positive	1 wk	8	Agency, industry	

Abbreviations: BMI, body mass index; C, crossover; E, energy; F, female; HD, high dose; IHCL, intrahepatic lipids; IP, inpatient; LD, low dose; M, male; Met, metabolic; MQS, methodological quality score; n, normal; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; Off-T2DM, offspring of persons with type 2 diabetes mellitus; OP, outpatient; P, parallel; Supp, supplement. <sup>a</sup>IHCL was measured by <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy in each trial. <sup>b</sup>Doses preceded by a '~' represent average doses calculated on the basis of the average reported energy intake or weight of participants. If these data were not available, then the average dose was based on a 2000-kcal intake. Plus signs indicate excess energy provided by fructose. <sup>c</sup>Fructose was provided as beverages or crystalline fructose to be added to beverages. <sup>d</sup>Comparators were the reference carbohydrate in the isocaloric trials and the control diet (weight-maintaining, background diet) alone without the added energy from fructose in the hypercaloric trials. Fructose was exchanged for the reference carbohydrate, providing an energy-matched comparison in the isocaloric trials, while it supplemented the control diet to provide excess energy in the hypercaloric trials. <sup>e</sup>Energy from carbohydrate:fat:protein. <sup>f</sup>Trials with a score  $\geq 8$  were considered to be of higher quality according to the Heyland MQS.<sup>17</sup> <sup>g</sup>Agency funding is that from government, university or not-for-profit health agency sources. <sup>h</sup>The high dose of Aeberli et al.<sup>21</sup> was obtained by averaging the high fructose vs high sucrose and high fructose vs high starch comparisons, and the low dose was obtained from averaging the medium fructose vs medium glucose and the medium fructose vs starch (low fructose) comparisons.

Figure 68 caractéristiques des essais pris en compte dans la méta-analyse (d'après [127]).

Les résultats ont été :

- Pour les essais en iso-calorique, il n'y a pas d'effet sur les lipides intra-hépatiques ou les ASAT. (Figure 69, 70)

#### a Isocaloric Trials

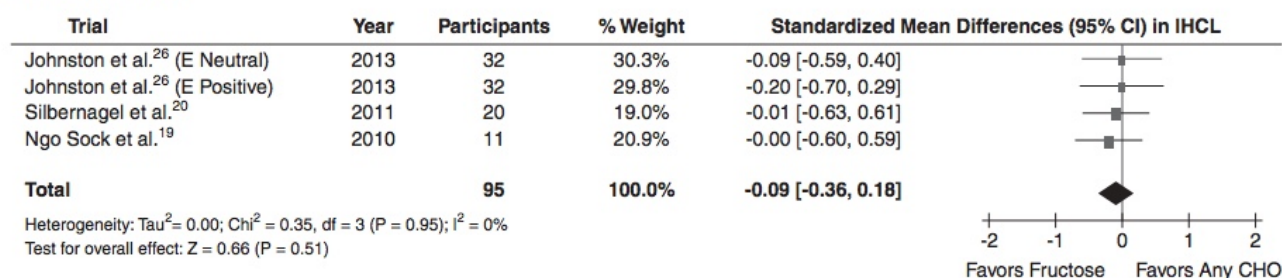


Figure 69 graphique en forêt des essais iso-caloriques sur les lipides intra-hépatique (d'après [127]).

#### a Isocaloric Trials

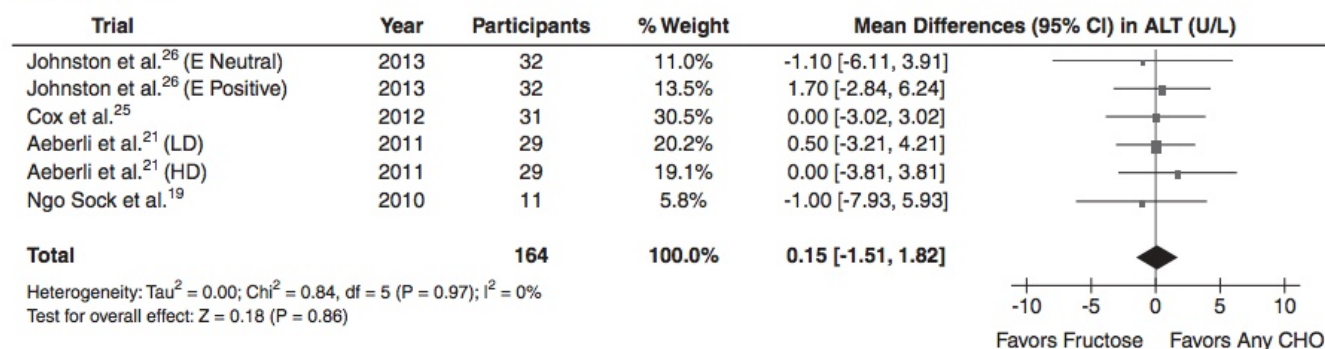


Figure 70 graphique en forêt des essais iso-caloriques sur les ALAT (d'après [127]).

- Pour les essais en hypercalorique, le fructose augmente significativement le taux de lipide intra-hépatique et la concentration de l'enzyme ALAT. (Figure 71, 72)

#### b Hypercaloric Trials

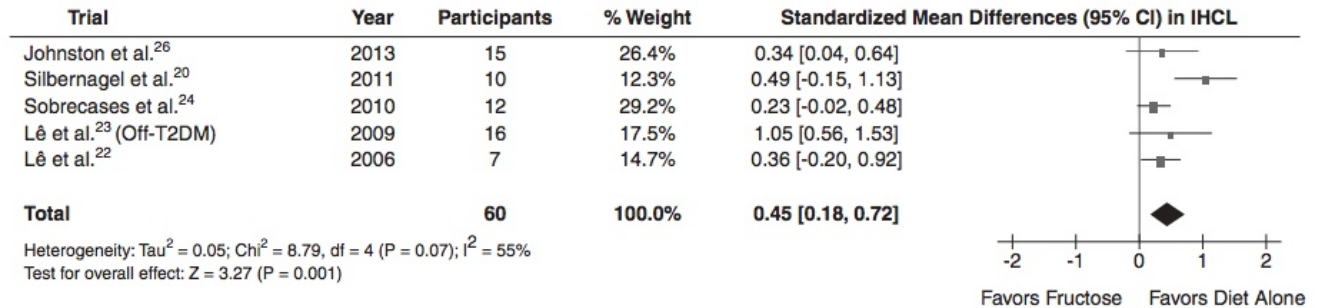


Figure 71 graphique en forêt des essais hypercaloriques sur les lipides intra-hépatiques (d'après [127]).

Cette méta-analyse conclue que le fructose n'entraîne pas plus une NAFLD que les autres sucres tant que l'apport énergétique total reste adapté (iso-calorique). Si un AET (Apport Energétique Totale) est en excès, la consommation du fructose en quantité élevée entraîne une augmentation des marqueurs de la NAFLD (lipides intra-hépatiques et ASAT).

Cette méta-analyse comporte certaines limites qu'il faut prendre en compte. La première étant la taille des essais cliniques. En effet la médiane est de 16 participants. La population des essais n'est pas hétérogène car il n'y a que des hommes. La période des essais est courte (maximum 10 semaines), on sait que la NAFLD n'est pas une pathologie à installation rapide. Enfin les marqueurs utilisés ne sont pas spécifiques de la NAFLD. Aucune étude n'a évalué de façon histologique en réalisant une biopsie (référence pour la NAFLD et NASH) du foie. Enfin certains essais ont un MSQ (Minnesota Satisfaction Questionnaire) bas. Certaines études ont été menées par des industriels et cette méta-analyse a été subventionnée par Coca-Cola Company.

#### b Hypercaloric Trials

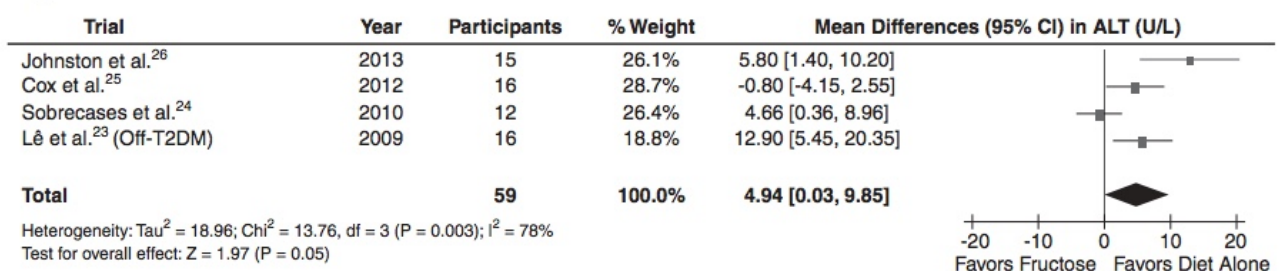


Figure 72 graphique en forêt des essais hypercaloriques sur les ALAT (d'après [127]).

### 3.4.3 Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health : a systematic review and meta-analysis [128]

Cette méta-analyse de 2014 de l'université de Tufts à Boston aux Etats-Unis traite du possible lien entre le fructose (sirop de maïs à haute teneur en fructose et saccharose) et les taux élevés de NAFLD.



L'objectif étant de visualiser les effets des différentes formes de fructose et de voir s'il y a un impact sur l'incidence ou la prévalence de la NAFLD ou sur des marqueurs de santé du foie.

Les recherches d'article ont été faites sur les sites de base de données MEDLINE, Cochrane, CAB abstract et Global Health. La méta-analyse a exclu les études sur les animaux et les modèles in vitro, les études dont les patients avaient une pathologie hépatique et les études où le fructose est administré par voie intraveineuse. La méta-analyse inclut des études avec des adultes et des enfants de plus de 4 ans qui ne consomment pas d'alcool, le fructose dans toutes ses formes et les marqueurs utilisés dans le diagnostic de la NAFLD ou NASH (lipides intra-hépatique, lipogénèse de novo, ASAT, ALAT et GGT, bilirubine, collagène IV et pro-collagène III). (Figure 73)

La méta-analyse segmente en deux parties ses résultats de recherche :

- D'une part une étude observationnelle composée de 3 études de cas-témoins, 2 études transversales et 1 étude de cohorte.
- D'autre part une étude interventionnelle composée de 21 essais (12 sur le fructose pure, 6 sur le saccharose, 1 sur le HFCS, 1 sur le miel et 2 sur un régime pauvre en fructose chez des patients ayant un NAFLD).

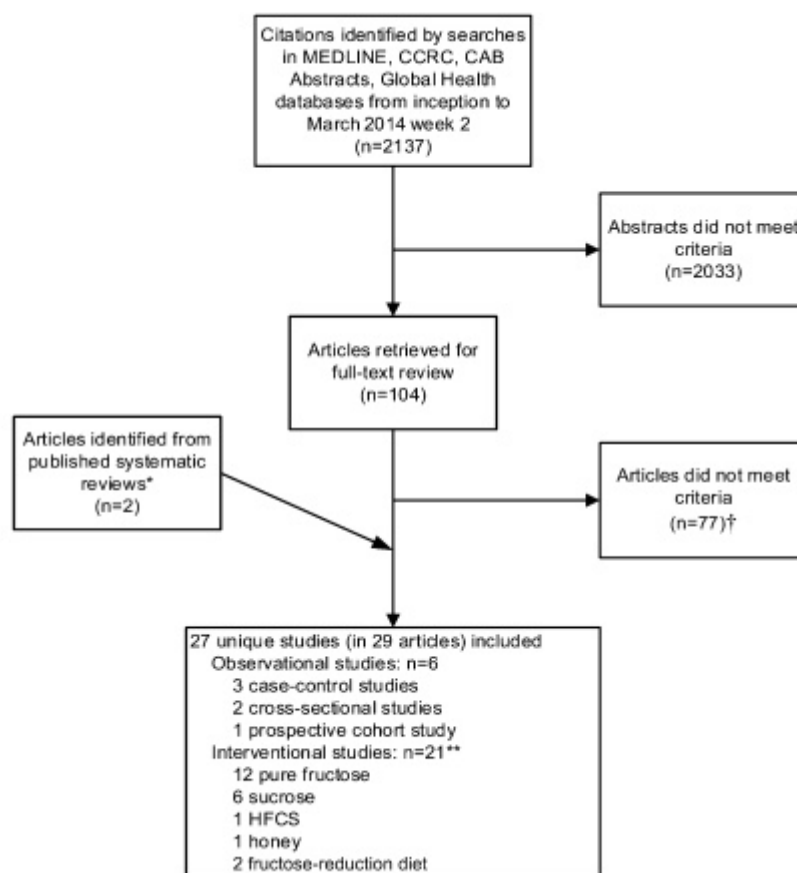


Figure 73 flow chart (d'après [128]).

### 3.4.3.1 Etude observationnelle

Les 3 études cas-témoins comparent l'apport alimentaire en fructose chez 81 adultes ayant une NAFLD et 40 témoins hospitalisés sans NAFLD. Deux études définissent la NAFLD grâce à la biopsie hépatique et une étude par une échographie et une analyse

sanguine. Une étude compare la consommation quotidienne de boissons sucrée (contenant du HFCS, fructose ou saccharose en Kcal/j) et deux autres études l'apport total de fructose ou de saccharose (en g/j) entre les deux populations (patients NAFLD et patients témoins hospitalisés sans NAFLD). Ces trois études montrent une consommation quotidienne plus élevée de fructose chez les patients ayant une NAFLD par rapport aux patients témoins hospitalisés. Cependant ce résultat est discutable du fait des biais qui peuvent exister (biais de mémoire et de sélection). (Figure 74, 75)

L'étude de cohorte explore l'association entre la consommation des sucres (indice glycémique) et les enzymes du foie (ALAT et GGT) chez 866 personnes âgées. Cette étude ne montre pas de corrélation entre la consommation de sucres et les enzymes du foie.

L'une des études transversales s'intéresse à l'association entre la consommation de sucres et la fraction de graisse hépatique (mesuré par résonance magnétique) chez 153 enfants en surpoids ou obèses (d'origine hispanique vivant aux Etats-Unis). L'étude ne montre pas de lien entre la consommation de sucre et la proportion de graisse hépatique mais établie un lien entre l'apport de sucre, le génotype de PNPLA (protéine 3 contenant le domaine de la phospholipase de type patatine ou adiponutrine) et la fraction de graisse hépatique.

La deuxième étude transversale examine la consommation de fructose et les indicateurs métaboliques (ASAT, ALAT, GGT) chez 38 enfants en surpoids ou obèses ayant une NAFLD. L'étude montre une corrélation entre la quantité élevée de fructose consommée et la concentration élevée de GGT.

First author, pub year (ref) [country]; study design	Participants (ethnicity)	Total sample size	M	Baseline age, (range) <sup>2</sup>	BMI or body weight <sup>3</sup>	Dietary assessment methods	Dietary fructose and/or sucrose exposures	Outcomes definitions	Confounders adjusted	Funding source	Risk of bias
		n	%	y	kg/m <sup>2</sup>						
Adults Goletzke, 2013 (66) [Australia]; prospective cohort	Participants from the Blue Mountains Eye Study who had provided a complete and plausible FFQ and a fasting blood specimen at follow-up. Participants who consumed >20 g alcohol/d were excluded (predominantly white)	886	37	67 (NR)	26.8	FFQ	Sugar intake (percentage of total carbohydrate intake)	ALT and GGT were determined by using commercial kits performed on an automated analyzer <sup>4</sup>	Sex, energy (use of the multivariate energy-density model), and fiber intake from fruit (g/MJ)	Government	Low
Ouyang, 2008 (41) [United States]; case control	Cases were patients with biopsy-proven NAFLD in liver clinics. Controls were patients with biopsy-proven liver disease with no identifiable cause (NR)	73 (49 cases; 24 controls)	NR	NR	NR	Dietary recall/history over 3-mo period	Daily consumption of HFCS or sugar-containing beverages (kcal/d)	NAFLD case definition: liver biopsy, abnormal liver aminotransferases, and hyperechoic liver by using ultrasound imaging	Matching NAFLD cases with controls by age, sex, and BMI	Government and industry	High
Thuy, 2008 (42) [Germany]; case control	Patients undergoing liver biopsy for liver metastasis (NR)	18 (12 NAFLD cases; 6 controls)	Cases: 75; controls: 34	Cases: 47 (NR); controls: 55 (NR)	Cases: 27.8; controls: 22.5	Assessment by a nutritionist	Total fructose and sucrose intake (g/d)	NAFLD case definition: liver biopsy	None	NR	High
Volyets, 2012 (43) [Germany]; case control	Patients from Tubingen University Hospital, cases with NAFLD, and controls with no NAFLD (NR)	30 (20 NAFLD cases; 10 controls)	Cases: 45; controls: 30	Cases: 41.9 (NR); Controls: 39.6 (NR)	Cases: 33.1; controls: 23.1	FFQ	Total fructose and sucrose intake (g/d)	NAFLD case definition: ultrasound and blood variables (eg, ALT, AST, and GGT) <sup>5</sup>	None	Nonprofit	High
Children Davis, 2010 (44) [United States]; cross-sectional	Children from community (Hispanic)	153	25	NR (8-18)	31.6 (1.95)	Three 24-h dietary recalls (n = 30); 3-d diet records (n = 123) <sup>6</sup>	Total sugar intake (kcal/d)	Hepatic fat fraction measured by using MRI image analysis	Sex, age, energy, BMI, and visceral adipose tissue	Government and industry	Medium
Mager, 2010 (45) [Canada]; cross-sectional	Children from a liver clinic showing fatty liver (48% white, 28% Hispanic, 21% Asian, and 3% other)	38 or 35 (inconsistent reporting)	68	14.1 (5.5-19.9)	30.2 (1.99)	3-d food-intake records (2 weekdays and 1 weekend) (n = 35)	Total fructose intake	ALT, AST, and GGT from blood test after 12-h fast	Adiponectin and triglycerides	Nonprofit and industry	High

<sup>1</sup> ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; FFQ, food-frequency questionnaire; GGT,  $\gamma$ -glutamyl transpeptase; HFCS, high-fructose corn syrup; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NR, not reported; pub, publication; ref, reference.

<sup>2</sup> All values are means.

<sup>3</sup> All values are means; BMI z scores in parentheses.

<sup>4</sup> OCD Fusion 5.1; Ortho Clinical.

<sup>5</sup> Grade scale used for NAFLD diagnosis was as follows: grade 0 = steatosis, grade 1 = mild steatosis, grade 2 = moderate steatosis, and grade 3 = severe steatosis.

<sup>6</sup> No difference in macronutrients or energy between methods.

**Figure 74 caractéristiques des 6 études incluses dans l'étude observationnelle (d'après [128]).**

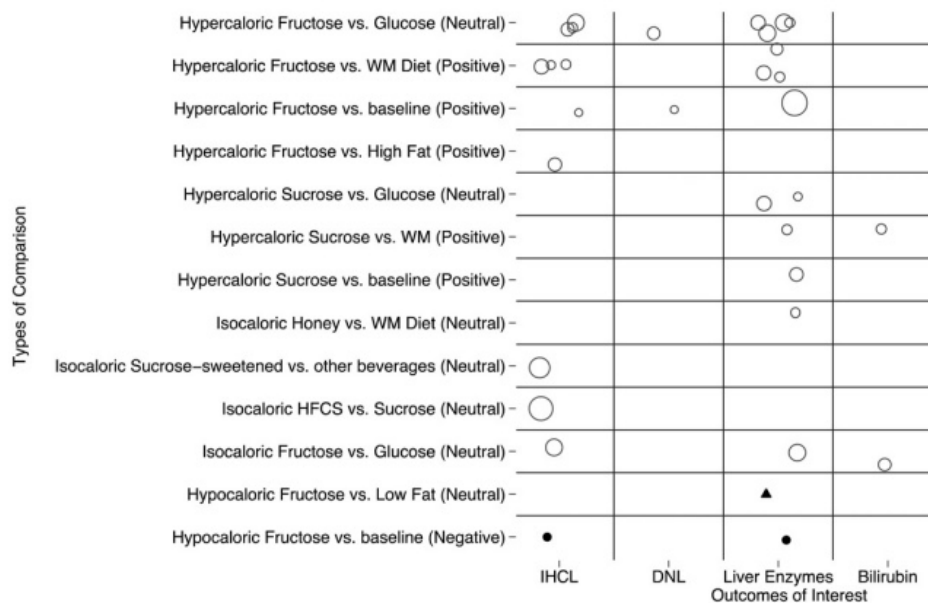
Outcome of interest; population	Studies (total sample size)	RISK OF BIAS (ROB), consistency, directness, precision	Key findings
NAFLD (various diagnostic criteria); adults	Three case-control studies (81 cases; 40 hospital controls)	Three high risk (41–43), consistent, direct, imprecise	Unadjusted analyses showed significantly higher mean ( $\pm$ SE) daily fructose intake in NAFLD cases ( $n = 32$ ) than controls ( $n = 16$ ) (42, 43); NAFLD cases: $52 \pm 5.2$ to $58 \pm 4.4$ g/d (=208–232 kcal/d from dietary fructose); controls: $40 \pm 3.8$ to $41 \pm 3.2$ g/d (=160–164 kcal/d from dietary fructose) NAFLD cases ( $n = 49$ ) reported significantly higher mean (SE) daily consumption of HFCS or sugar-containing beverages than controls (matched by age, sex, and BMI) ( $n = 24$ ) (41); NAFLD cases: $365 \pm$ NR kcal/d; controls: $170 \pm$ NR kcal/d
Hepatic fat fraction (MRI); Hispanic children from community	One cross-sectional study ( $n = 153$ )	One medium risk (44), NA	Hepatic fat fraction (%) was not significantly associated with total dietary sucrose intake (percentage of kcal/d or g/d with energy as a covariate)
Liver enzymes; children with fatty liver and older adults	One cross-sectional study in children ( $n = 38$ ); one prospective cohort study in older adults ( $n = 886$ )	One high risk (45) and one low risk (66), inconsistent, indirect, precise	“In the ‘best fit’ multivariate models ( $r^2 = 0.96$ , $P=0.001$ ), ... (omitted)... higher intakes of fructose were associated significantly with higher GGT levels ( $P=0.03$ )” in children with fatty liver (45) Sugar intake (percentage of total carbohydrate intake) was not associated with ALT or GGT in multivariable concurrent change analyses from baseline to 5-y follow-up in older adults (66)

<sup>1</sup> ALT, alanine aminotransferase; GGT,  $\gamma$ -glutamyl transpeptase; HFCS, high-fructose corn syrup; NA, not applicable; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NR, not reported; ref, reference.

**Figure 75 résumé des 6 études observationnelles (d’après [128]).**

### 3.4.3.2 Etude interventionnelle

Sur les 21 études, 19 ont observé l’effet du fructose et du saccharose (ou du miel et du HFCS) sur les marqueurs de santé du foie. Ces études ont été menées chez des adultes sans NAFLD. Deux études ont étudié les effets d’un régime pauvre en fructose sur les marqueurs hépatiques (lipides intra-hépatiques et ASAT/ALAT/GGT) chez des enfants ayant une NAFLD. (Figure 76)



**FIGURE 2.** Evidence map of intervention studies that examined effects of fructose or sucrose on indexes of liver health. Open circles represent studies in adults without NAFLD, solid circles represent studies in adults with NAFLD, and a triangle represents a study in children with NAFLD. The size of each symbol (open circle, solid circle, or triangle) is proportional to the sample size (sample size in each study ranged from 7 to 64). See Table 3 for more-detailed characteristics of included studies represented here. DNL, de novo lipogenesis; HFCS, high-fructose corn syrup; IHCL, intrahepatocellular lipid; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; WM, weight maintenance; (Negative), negative energy comparison; (Neutral), neutral energy comparison; (Positive), positive energy comparison.

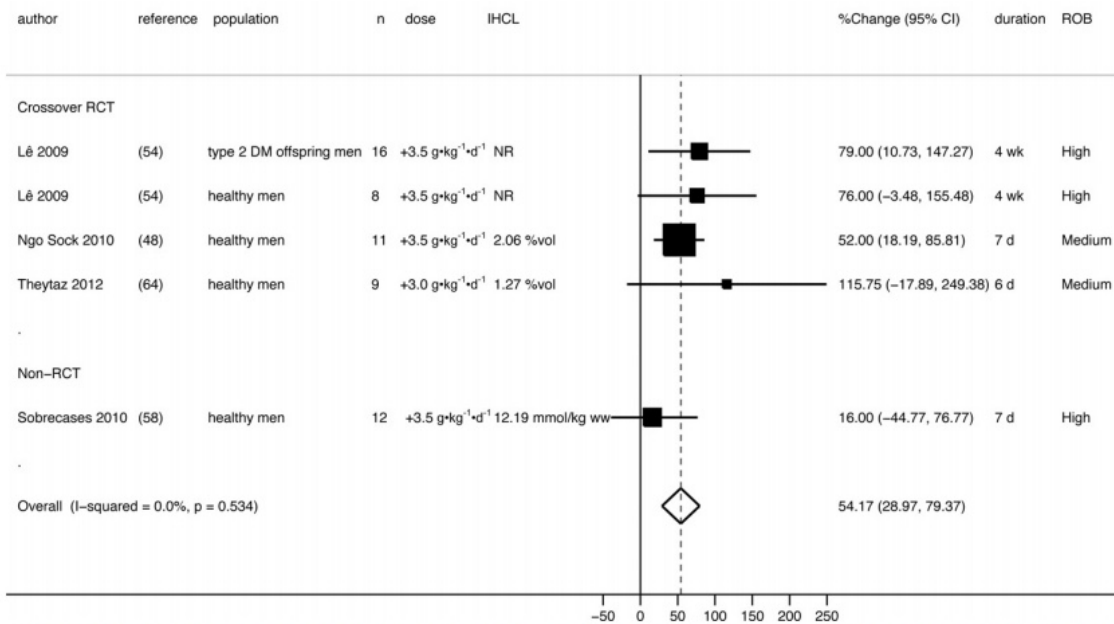
*Figure 76 comparaison des différentes études interventionnelles (d'après [128]).*

Les études interventionnelles ont été regroupées en plusieurs catégories :

- Effets du fructose sur les lipides intra-hépatique et sur les marqueurs du foie chez l'adulte :
  - Six études ont comparé les effets d'un régime hypercalorique en fructose (sous forme liquide) sur les lipides intra-hépatiques. Trois de ces six essais ont aussi étudié l'effet du fructose sur les enzymes hépatiques. Quatre autres études ont analysé les effets d'un régime hypercalorique en fructose sur les enzymes du foie et la lipogenèse de novo. Enfin deux études ont travaillé sur les effets d'un régime iso-calorique en fructose sur les enzymes hépatiques et la bilirubine.
- Comparaison entre un régime hypercalorique en fructose et un régime alimentaire normal (maintien du poids) : (figure 77, 78)
  - Quatre études d'un groupe de recherche en Suisse ont comparé les effets d'un régime hypercalorique en fructose avec un régime de maintien du poids sur les lipides intra-hépatiques chez 81 hommes en bonne santé. Une ingestion pendant une semaine de fructose (3 à 3,5 g/Kg/jour) avec un régime hypercalorique montre une augmentation significative des lipides intra-hépatiques de 54% en comparaison à un régime alimentaire de maintien du poids. Trois études montrent aussi que l'ingestion de 3,5 g/Kg/jour de fructose dans un régime hypercalorique augmente la concentration en ALAT en comparaison à un régime de maintien de poids. Une autre étude compare avec les mêmes doses en fructose un régime de maintien du poids avec un régime riche en lipide et un régime riche en lipide et en fructose. Cette étude conclue que seul le régime riche en fructose et en lipide augmente les concentrations d'ALAT de 70%. Une étude montre une augmentation de la concentration des enzymes du foie avec une consommation de 200 grammes de fructose par jour

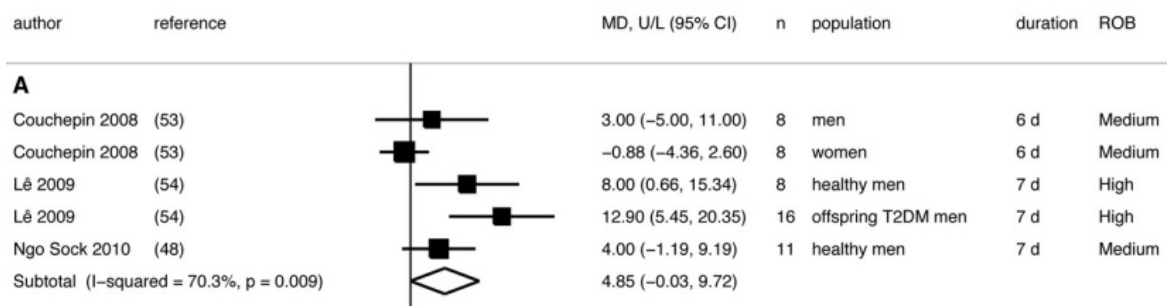


pendant deux semaines chez 74 hommes. Concernant la lipogenèse de novo, une étude montre une augmentation de 7,8% de la DNL chez 7 hommes en bonne santé avec un apport de 3 g/Kg/jour de fructose dans un régime de maintien du poids. La méta-analyse conclue que les preuves ne sont pas assez évidentes et que des biais existent pour pouvoir affirmer qu'un régime hypercalorique riche en fructose augmente les lipides intra-hépatiques et les enzymes hépatiques en comparaisant à un régime de maintien de poids.



**FIGURE 3.** Random-effects meta-analysis of the comparison of effects of a hypercaloric fructose diet with a weight-maintenance diet (positive energy comparison) on liver fat measured by IHCLs <sup>1</sup>H MRS. Each black box represents the individual study's effect estimate, and the horizontal line represents the 95% CI of the effect estimate. The diamond shape represents the meta-analysis pooled effect estimate and its CI. A vertical dashed line displays the location of the meta-analysis pooled effect estimate. DM, diabetes mellitus; IHCL, intrahepatocellular lipid; IHCLs <sup>1</sup>H MRS, intrahepatocellular lipids by proton magnetic resonance spectroscopy; NR, not reported; RCT, randomized controlled trial; ROB, risk of bias; ww, wet weight; %Change, net percentage change in intrahepatocellular lipids from baseline between groups; %vol, percent volume.

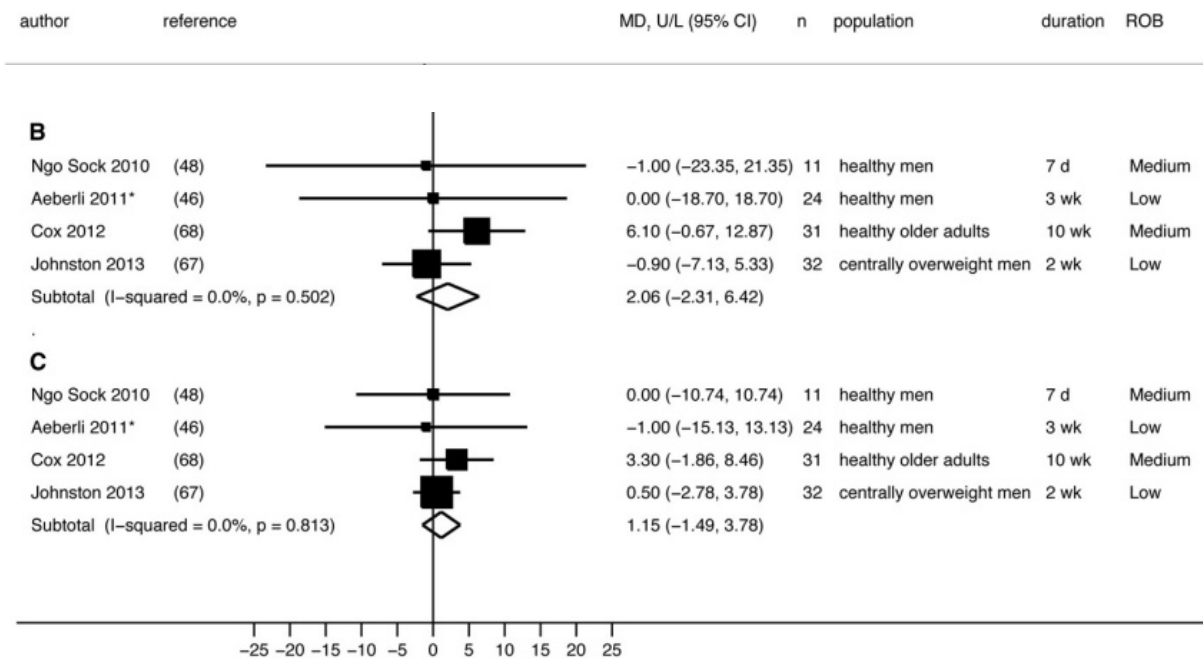
**Figure 77** méta-analyses comparant les effets d'un régime hypercalorique riche en fructose vs un régime de maintien de poids (d'après [128]).



**Figure 78** essais randomisés contrôlés comparant une régime hypercalorique riche en fructose vs un régime de maintien de poids (d'après [128]).

- Comparaison entre un régime hypercalorique en fructose ou en glucose :
  - o Trois essais randomisés contrôlés comparent les effets du fructose avec le glucose sur les lipides intra-hépatiques (3,5 g/Kg/jour de fructose ou de glucose avec un régime de maintien de poids) chez 11 jeunes hommes en bonne santé en Suisse, une autre étude chez 20 jeunes adultes (homme et femme) en Allemagne et une dernière sur

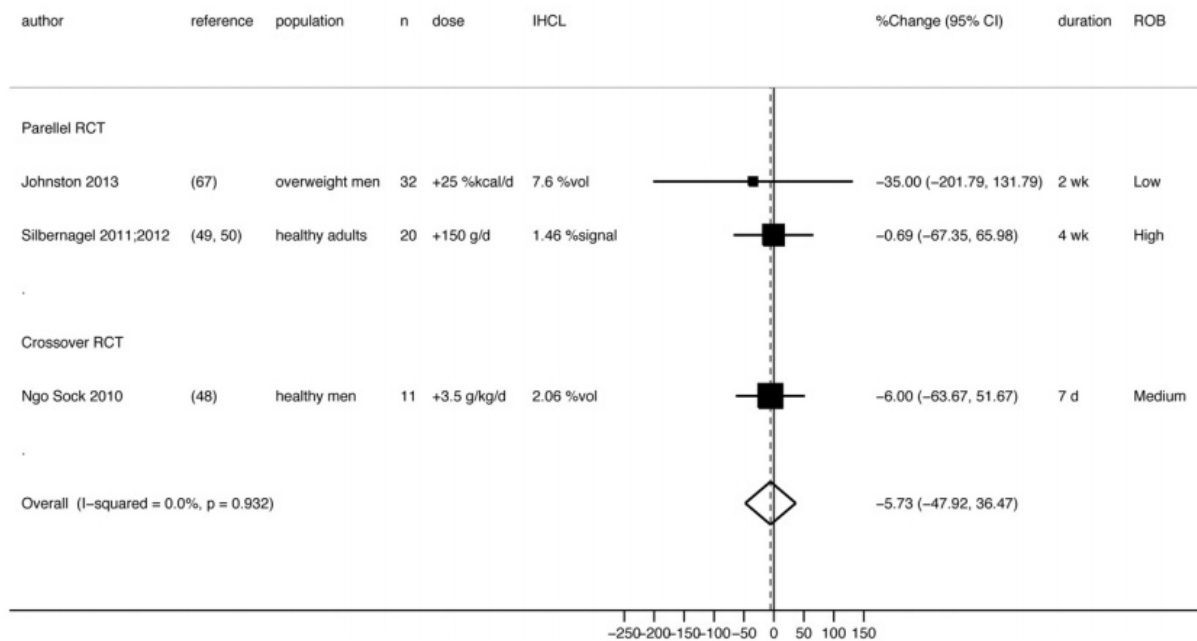
32 hommes obèses en Angleterre. Dans ces trois essais randomisés contrôlés, le fructose et le glucose sont dilués dans de l'eau et consommés 3 à 4 fois par jour pendant les principaux repas. Les études concluent que la concentration en lipides intra-hépatiques augmente avec les deux sucres et qu'il n'y a pas de différence entre le régime à base de fructose et celui à base de glucose. Quatre essais randomisés contrôlés (2 parallèles et 2 croisés) comparent un régime de maintien de poids à haute teneur en fructose ou en glucose sur les enzymes du foie (ASAT/ALAT). Les études ne montrent pas de différences significatives entre les deux sucres sur l'ALAT ou l'ASAT. Un dernier essai randomisé contrôlé sur 10 semaines chez 18 personnes âgées en bonne santé montre une augmentation significative de la lipogenèse de novo avec un régime riche en fructose comparé à un régime riche en glucose. La méta-analyse conclut que les résultats sont insuffisants pour affirmer des différences d'effets du fructose et du glucose sur le foie. (Figure 79, 80)



**FIGURE 4.** Random-effects meta-analysis of RCTs reporting liver enzyme outcomes. A: Hypercaloric fructose compared with WM diet: ALT outcome. B: Hypercaloric fructose compared with glucose: ALT outcome. C: Hypercaloric fructose compared with glucose: AST outcome. Each black box represents the individual study's effect estimate, and the horizontal line represents the 95% CI of the effect estimate. Within each panel, the diamond shape represents the meta-analysis pooled effect estimate and its CI. \*Because the same 24 men were randomly assigned to receive 2 different doses of fructose or glucose, only results from one dose can be included in the meta-analysis. Results from 80 g fructose/d compared with glucose diets were included in the current meta-analysis. The use of results from 40 g fructose/d compared with glucose diets produced similar pooled-effect estimates. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; MD, mean difference between groups; ROB, risk of bias; T2DM, type 2 diabetes; WM, weight maintenance.

**Figure 79 essais randomisés contrôlés comparant un régime riche en fructose vs en glucose sur les ALAT (B) et ASAT (C) (d'après [128]).**





**FIGURE 5.** Random-effects meta-analysis comparing effects of a hypercaloric fructose diet with a hypercaloric glucose diet (neutral energy comparison) on liver fat measured by IHCLs <sup>1</sup>H MRS. Each black box represents the individual study's effect estimate, and the horizontal line represents the 95% CI of the effect estimate. The diamond shape represents the meta-analysis pooled effect estimate and its CI. A vertical dashed line displays the location of the meta-analysis pooled effect estimate. IHCL, intrahepatocellular lipid; IHCLs <sup>1</sup>H MRS, intrahepatocellular lipids by proton magnetic resonance spectroscopy; RCT, randomized controlled trial; ROB, risk of bias; %Change, net percentage change in intrahepatocellular lipids from baseline between groups; %signal, percent signal; %vol, percent volume.

**Figure 80 méta-analyses comparant les effets d'un régime hypercalorique riche en fructose vs régime hypercalorique riche en glucose (d'après [128]).**

- Effets de la consommation de fructose dans un régime iso-calorique chez l'adulte :
  - o Trois études interventionnelles comparent les effets d'un régime iso-calorique en fructose. La première étude sur deux semaines compare les effets d'un régime iso-calorique avec un apport de 25% des AET en fructose ou en glucose sur les lipides intra-hépatiques et les enzymes du foie (ASAT/ALAT/GGT) chez 32 hommes en surpoids en Angleterre. L'étude ne montre pas de différence sur les lipides intra-hépatiques mais une légère diminution des enzymes. Une autre étude sur 4 semaines compare les effets d'un régime iso-calorique avec 15% d'AET en fructose ou glucose chez 9 adultes ayant une intolérance au glucose et 9 adultes en bonne santé. L'étude montre une augmentation de la concentration en bilirubine chez les patients ayant une intolérance au glucose après administration de glucose mais pas de fructose. Le taux de bilirubine ne change pas chez les adultes en bonne santé après administration des deux régimes. Une autre étude sur 2 semaines montre qu'un régime alimentaire normal supplémenté par 1,2 g/Kg/jour de miel dilué dans 250 mL d'eau diminue la concentration d'ASAT (22%) et d'ALAT (18%) chez dix adultes en bonne santé. La méta-analyse conclut que les preuves sont insuffisantes pour déduire les effets du fructose dans un régime iso-calorique sur les lipides intra-hépatiques et les enzymes du foie.
- Comparaison du sirop de maïs à haute teneur en fructose (HFCS) par rapport au saccharose sur les lipides intra-hépatiques :

- Une étude randomisée contrôlée sur 10 semaines compare les effets de boissons sucrées contenant du sirop de maïs à haute teneur en fructose et du lait allégé en matière grasse sur la graisse hépatique chez 80 adultes (homme et femme) en bonne santé. Sur les 80 adultes, 64 ont complété l'étude. Mis à part une prise de poids dans les deux groupes, il n'y a pas de différence sur la graisse hépatique. La méta-analyse conclut que les résultats sont insuffisants pour tirer une conclusion.
- Effets du saccharose sur les lipides intra-hépatiques et les marqueurs du foie chez les adultes :
  - Un essai randomisé contrôlé de 6 mois évalue l'effet de 4 boissons (Coca-cola contenant du HFCS, Coca-cola zéro contenant de l'aspartame, Arla foods contenant du lait demi-écrémé et Aqua d'or contenant de l'eau minérale) sur l'accumulation de graisse hépatique chez 60 adultes en bonne santé au Danemark. Les lipides intra-hépatiques ont été déterminés par spectrométrie RMN (Résonance Magnétique Nucléaire). Les patients ont consommé 1 litre par jour de la boisson (il leur a été permis de boire de l'eau, du thé et du café et leur consommation habituelle d'alcool). A la fin des 6 mois, sur 47 personnes ayant complété l'essai, la concentration en lipide intra-hépatique est significativement augmentée pour le groupe buvant du Coca-cola (contenant du HFCS) mais pas pour les 3 autres groupes. Deux études randomisées contrôlées croisées et une étude avant/après étudient les effets d'un régime hypercalorique riche en saccharose sur les enzymes du foie et d'autres marqueurs du foie. Une étude randomisée ne montre pas de différence significative entre une consommation élevée de saccharose et de glucose sur la concentration d'ASAT et d'ALAT. Au contraire une étude randomisée et l'étude avant/après montrent une élévation de la concentration des marqueurs du foie (ASAT/ALAT/bilirubine/GGT/phosphatase alcaline) lors d'une consommation élevée en saccharose comparé à un régime alimentaire équilibré. La méta-analyse conclut que les résultats sont insuffisants pour mettre en évidence les effets du saccharose sur les enzymes du foie à cause de nombreux biais.
- Effets d'un régime alimentaire hypocalorique en fructose chez des patients atteints de NAFLD :
  - Un essai randomisé contrôlé parallèle chez 10 enfants obèses ayant une NAFLD et une étude avant/après chez 10 adultes obèses ayant une NAFLD a examiné les effets d'une réduction d'apport en fructose sur la graisse hépatique et les enzymes du foie. Chez les enfants obèses ayant une NAFLD, il n'y a pas de différence significative sur les enzymes entre un régime pauvre en fructose et un régime pauvre en graisse. L'étude avant/après chez les adultes obèses ayant une NAFLD montre une réduction de moitié sur la graisse hépatique et la concentration en enzymes hépatiques ainsi que sur l'IMC. La méta-analyse conclut que les résultats sont insuffisants pour connaître les effets d'un régime pauvre en fructose sur la progression d'une NAFLD.

La méta-analyse conclut que globalement les preuves disponibles ne sont pas suffisamment solides pour tirer des conclusions concernant les effets de la

consommation de fructose (HFCS, saccharose) sur les risques de développement ou progression d'une NAFLD. (Figure 81, 82, 83, 84)

Les biais étant nombreux. Le nombre de personnes peu élevé, les régimes souvent excédentaires en énergie (un biais de confusion avec un apport énergétique trop grand et le fructose). Les études n'ont pas comparé le fructose sous plusieurs formes (solide et liquide). Les périodes d'intervention des études sont également relativement courtes.

Cette méta-analyse a permis d'identifier plusieurs lacunes :

- Une méthode standard de référence unique pour détecter une NAFLD comme la biopsie mais aussi une méthode non-invasive plus spécifique et sensible que les marqueurs du foie.
- Une étude sur l'épigénétique pour connaître la susceptibilité de certaines populations de développer plus facilement une NAFLD.
- Une étude à grande échelle où le fructose ne serait pas donné tel-quel mais calculé directement dans les aliments consommés par les personnes.

First author, pub year (ref) [country]; study design	Participants (ethnicity)	Participants enrolled/analyzed	M	Baseline age, (range) <sup>2</sup>	BMI or body weight <sup>3</sup>	Source of dietary fructose in interventions	Interventions (participants)	Energy balance of study design	Duration of intervention (washout duration)	Outcomes assessed (primary or secondary endpoint)	Funding source	Risk of bias
	n	n	%	y								
Adults Aebi, 2011 (46) [Switzerland]; crossover RCT	Healthy M living in Zurich (NR)	20/24	100.0	26.3 (NR)	22.4 kg/m <sup>2</sup>	Fructose, sucrose, or glucose sweetened SSBs	Fructose in SSB, 40, 80 g/d sucrose in SSB, 40, 80 g/d, compared with glucose in SSB, 40, 80 g/d (n = 25-27)	Hypertensive	3 wk (4 wk)	AST, ALT (secondary)	Nonprofit and industry	Low
Al-Waili, 2003 (52) [United Arab Emirates]; before-and- after trial	Healthy volunteers from medical staff (NR)	10/10	70.0	31.2 (20-45)	NR	Honey, 1.2 g/kg body weight	Fructose, 0.46 g fructose/kg body weight (n = 10)	Hypertensive	2 wk	ALT, AST, ALP (NR)	NR	Medium
Bravo, 2013 (59) [United States]; parallel RCT	Healthy men and women, not taking any prescription medicine or over-the- counter products for weight loss (NR)	80/64	56	38.7 (20-40)	23-35 kg/m <sup>2</sup>	HFCSS-55 or sucrose- sweetened low- fat (1%) milk	HFCSS at 8% (n = 8), 18% (n = 12), or 30% fat (n = 11) of energy requirement compared with sucrose at 8% (n = 13), 18% (n = 10), or 30% (n = 10) of energy requirement	Isocaloric on the basis of lack of significant differences in total energy intake or body weight during study)	10 wk	Liver fat by unenhanced computed tomography (primary)	Industry	Medium
Coakley, 2008 (53) [Switzerland]; crossover RCT	Healthy young M and F adults (white)	16/16	50.0	22.7 (NR)	21.8 kg/m <sup>2</sup>	NR	Fructose, 3.5 g/kg fat-free mass/d (+38% of daily energy) compared with isocaloric diet (n = 16)	Hypertensive	6 d (28 d)	ALT (NR)	Nonprofit	Medium
Faeh, 2005 (55) [Switzerland]; before-and- after trial	Healthy, young adult M (NR)	7/7	100.0	NR (22-31)	71.5 kg	D-Fructose (Frula Chemie GmbH) in as a 20% fructose solution with 3 main meals	Fructose, 3 g/kg body weight (n = 7) <sup>4</sup>	Hypertensive	Fructose, 6 d (isocaloric diet given 3 d before intervention and acted as washout between interventions)	Hepatic de novo lipogenesis (NR)	Nonprofit	High
Johnson, 2013 (67) [United Kingdom]; parallel RCT	Healthy centrally overweight men, aged 18-50 y (NR)	32/32	100.0	24 (NR)	29 kg/m <sup>2</sup>	Monosaccharides were consumed divided amounts mixed with 500 mL H <sub>2</sub> O	Fructose, 25% total energy requirements compared with glucose 25% total energy requirements	Isocaloric (period 1), 2 wk and hypertensive (period 2)	2 wk	JHCLs (primary); ALT, AST, GGT (secondary)	Nonprofit	Low

Figure 81 caractéristiques des études interventionnelles (d'après [128]).

First author, pub year (ref)	Participants (ethnicity)	Participants enrolled/analyzed	M	Baseline age (range) <sup>a</sup>	BMI or body weight <sup>b</sup>	Source of dietary fructose in interventions	Interventions (participants)	Energy balance of study design	Duration of intervention (washout duration)	Outcomes assessed (primary or secondary endpoint)	Funding source	Risk of bias
Koh, 1988 (47) (United States); Non-RCT	IGT adults. Controls: University and faculty staff (NR)	18/18	IGT: 33; control: 33	IGT: 54 (NR); control: 50 (NR)	IGT: 164 lb; control: 145 lb	Free fructose in packets, mixed with unsweetened fruit juice, milk, and water	Fructose, 15% total energy compared with glucose	Isocaloric	4 wk	Bilirubin (NR)	NR	Medium
L.A. 2006 (56) (Switzerland); before-and-after trial	Healthy, moderately physically active, young adult M	7/7	100	24.7 (NR)	69.3 kg	Pure fructose in 20% solution with the 3 main meals	Fructose, 1.5 g · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> representing an excess of 18% of the daily energy requirement (n = 7)	Hypocaloric	4 wk	HCtAs (NR)	Nonprofit	High
L.E. 2009 (54) (Switzerland); crossover RTC	Healthy, M adult offspring of type 2 diabetics patients and healthy M adults	24/24	100	24.7 (NR)	NR	Pure fructose in 20% solution (Coca Cola)	Fructose, 3.5 g · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> compared with isocaloric diet (n = 24)	Hypereutonic	7 d (4-5-wk washout)	HCtAs (primary), ALT (secondary)	Nonprofit and industry	High
Marsik, 2012 (61) (Denmark); parallel RCT	Healthy, nonalcoholic, middle-aged adults	60/47	37	38.7 (20-50)	32 kg/m <sup>2</sup>	Sucrose-sweetened cola	Sucrose 106 g/d (n = 10) compared with diet cola (n = 12) compared with semi-skimmed milk (n = 12) compared with water (n = 13)	Isocaloric (on the basis of dietary questionnaire and weight change)	6 mo	HCtAs (primary)	Government, nonprofit, and industry	High
Ngo Sock, 2010 (48) (Switzerland); crossover RCT	Healthy, moderately physically active adult M	11/11	100	24.6 (NR)	NR	Pure fructose in 20% solution	Fructose, 3.5 g · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> compared with glucose, 3.5 g · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> compared with weight-maintenance diet (n = 11)	Hypereutonic	7 d (2-3-wk washout)	HCtAs (primary), ALT, AST (secondary)	Nonprofit	Medium
Perz-Polo, 2010 (57) (Spain); before-and-after trial	Healthy, older adult M (NR)	74	100.0	51 (NR)	28.5 kg/m <sup>2</sup>	Free fructose in 10% solution	Fructose, 200 g/d (n = 36); fructose with alliphenol, 200 g/d (n = 38)	Hypereutonic	2 wk	ALT, AST, GGT (secondary)	Nonprofit	Medium

DIETARY FRUCTOSE AND NAFLD

Figure 82 caractéristiques des études interventionnelles suite (d'après [128]).

First author, pub year (ref)	Participants (ethnicity)	Participants enrolled/analyzed	M	Baseline age, (range) <sup>a</sup>	BMI or body weight <sup>b</sup>	Source of dietary fructose in interventions	Interventions (participants)	Energy balance of study design	Duration of intervention (washout duration)	Outcomes assessed (primary or secondary endpoint)	Funding source	Risk of bias
Porton, 1983 (62) [United States]; before-and-after trial	Middle-aged adult M (NR)	21	100.0	NR (24-45)	NR <sup>c</sup>	Snacks and food with sucrose	Sucrose, 25-30% kcal (n = 21)	Hypocaloric	30 d	ALT, AST (primary)	Government and industry	High
Porton, 2004 (63) [UK]; crossover RCT	Healthy adult, M (NR)	12/12	100.0	NR (20-41)	NR	Really available sucrose-containing food	High-carbohydrate diet (sucrose, 1408 kcal/d; 4500 kcal/d), compared with high-fat diet (sucrose 180 kcal/d; 4500 kcal/d) compared with standard diet (1900 kcal/d) (n = 12)	Hypercaloric	8 d (14-d washout)	ALP, ALT, AST, GGT, bilirubin (primary)	Industry	High
Silbermangel, 2011 (50); Silbermangel, 2012 (49) (Germany); parallel RCT	Healthy middle-aged adults	25/20	60	30.5 (26-50)	25.9 kg/m <sup>2</sup>	Pure fructose powder dissolved in water	Fructose, 150 g/d (n = 10) compared with glucose, 150 g/d (n = 10)	Hypercaloric	4 wk	HKICA (primary)	Nonprofit	High
Silbermangel, 2010 (58) [Switzerland]; non-RCT	Healthy adult, M	30/30	100	23.9 (NR)	22.6 kg/m <sup>2</sup>	NR	Fructose, 3.5 g/kg (n = 12) compared with high fat, 30% total energy as saturated fat (n = 10) compared with fructose plus high fat (n = 8)	Hypercaloric	Fructose: 7 d, high fat and fructose and high fat, 4 d	HKICA (primary), ALT (secondary)	Nonprofit	High
Stanhope, 2009 (51); Cox, 2012 (68) [United States]; parallel RCT	Healthy, older adults (NR)	First 23 enrolled people/18 (DNL outcome); 39/32 (liver enzyme outcomes)	50.0	53.7 (NR)	29.3 kg/m <sup>2</sup>	Free fructose added to unsweetened beverage (Kool-Aid; Kraft)	Fructose (42% of daily energy) (n = 8) compared with glucose SSH (42% of daily energy) (n = 8)	Hypercaloric	10 wk <sup>d</sup>	Hepatic de novo lipogenesis, ALT, AST, GGT (NR)	Government	High (DNL outcome); medium (liver enzyme outcomes)
Thuyuz, 2012 (64) [Switzerland]; crossover RCT	Healthy, nonobese, nonworkers and sedentary M	9/9	100	23.3 (NR)	22.6 kg/m <sup>2</sup>	Pure fructose provided as drinks 5 times/d	Fructose, 3 g/kg + essential amino acid (43% of daily energy) compared with Fructose, 3 g/kg plus placebo (43% of daily energy) compared with weight-maintenance diet (n = 9)	Hypercaloric	6 d (4-10-wk washout)	HKICA (primary)	Industry	Medium

Figure 83 caractéristiques des études interventionnelles suite 2 (d'après [128]).



First author, pub year (ref)	Participants (country); study design	Participants enrolled/analyzed	M	Baseline age, (range) <sup>1</sup>	BMI or body weight <sup>2</sup>	Source of dietary fructose in interventions	Interventions (participants)	Energy balance of study design	Duration of intervention (without duration)	Outcomes assessed (primary or secondary endpoint)	Funding source	Risk of bias
Wolynes, 2012 (69)	Patients with NAFLD, diagnosed by ultrasound and blood variables (NR)	151/0	40	45.5 (34.5-51.5)	31.1	Reduction in the consumption of fructose-rich foods (eg, to avoid sweets, ice cream, and fruit juices) and to prefer foods with a lower content of fructose	Nutritionists advised patients to reduce their daily fructose intake by 50% <sup>3</sup>	Hypocaloric	6 mo	HFLA, (primary); ALT, AST, GGT (secondary)	Nonprofit	High
Children Woo, 2009 (65)	Children with NAFLD (NR) <sup>4</sup>	10	NR	13.0	(2.1)	Elimination of sugar- containing beverages, fruit juice, and HFCS	Low fructose (~20 g/d fructose intake) (n = 6) compared with low fat (~15 g/d fructose intake) (n = 6) <sup>5</sup>	Hypocaloric	6 mo	ALT, AST (secondary)	Nonprofit and government	High

<sup>1</sup> ALT, alanine aminotransferase; ALKP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; DNL, de novo lipogenesis; GGT,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase; HFCS, high-fructose corn syrup; HFCS-55, high-fructose corn syrup (55% fructose and 45% glucose); IGT, impaired glucose intolerant; IHFL, intrahepatic cellular lipid; NR, not reported; pub, publication; RCT, randomized controlled trial; ref, reference; SSB, sugar sweetened beverage.  
<sup>2</sup> All values are means; ranges in parentheses.  
<sup>3</sup> All values are means or ranges; BMI z score in parentheses.  
<sup>4</sup> Study design included fish oil compared with fish oil and fructose compared with fructose. Fish-oil interventions were not included in the analysis.  
<sup>5</sup> A nonrandomized crossover trial. Ranges of fructose intake reported were as follows: fructose and glucose = for IGT, 45–83 g/d; for control, 45–112 g/d.  
<sup>6</sup> Fifteen normal-weight and 6 overweight subjects.  
<sup>7</sup> Ten-week duration included an 8-wk hypercaloric diet and 2-wk isocaloric diet.  
<sup>8</sup> Seven children (70%) with a confirmatory liver biopsy that showed nonalcoholic steatohepatitis.  
<sup>9</sup> Low fructose denoted the elimination of sugar-containing beverages, fruit juice, and food items that were high in high-fructose corn syrup. Low fat according to the American Heart Association recommendation.

Figure 84 caractéristiques des études interventionnelles suite 3 (d'après [128]).

### 3.4.4 Consumption of sugar-sweetened beverages has a dose-dependent effect on the risk of non-alcoholic fatty liver disease : an updated systematic review and dose response meta-analysis [129]

Cette méta-analyse de l'université de Macau en Chine de 2019 traite du possible lien entre les boissons sucrées (SSB = Sugar Sweetened Beverage) et la NAFLD.

Les boissons sucrées (SSB) comprennent les softs, les jus de fruits, les boissons gazeuses et les boissons sportives.

La recherche d'article sur PubMed, China National Knowledge, Medline, Cochrane, EMBASE et Web of Science a inclus 12 études. (Figure 85)

La qualité des études a été évaluée par NOS (Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale) en faible (0-3), modérée (4-7) et forte ( $\geq 8$ ). La méta-analyse a utilisé les logiciels Review Manager 5.3 et Stata 14.0 pour compiler les données.

La méta-analyse a classé la consommation de boissons sucrées en 3 catégories :

- Petite dose (1 verre par semaine soit 150-200 ml)
- Moyenne dose (6-7 verres par semaines soit 1L)
- Forte dose ( $\geq 7$  verres par semaines)

Sur les 12 études incluses, 10 ont un NOS de plus de 8 points (forte qualité) et 2 ont un NOS de 6 points (qualité moyenne).

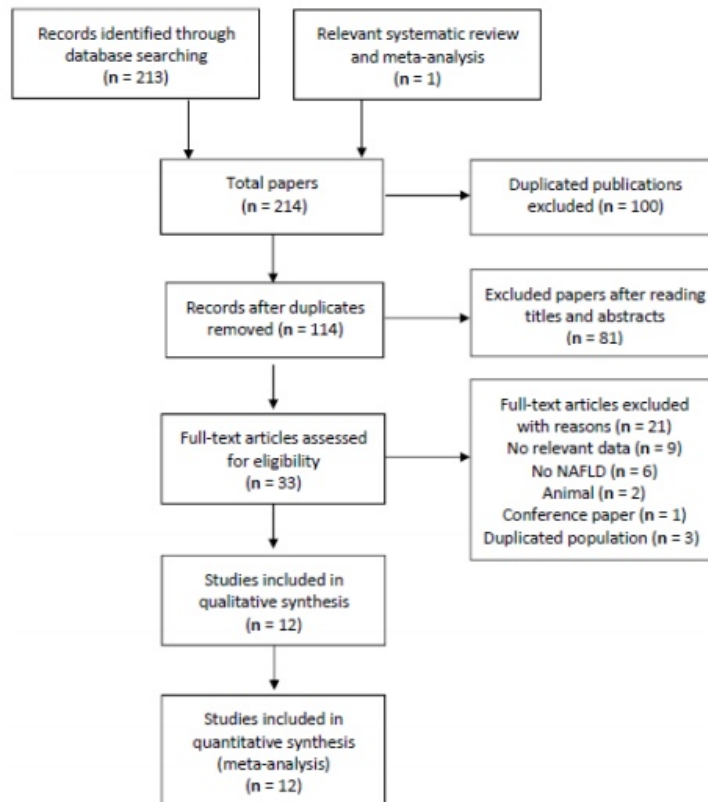


Figure 85 flow chart (d'après [129]).

Les 12 études comprennent une étude de cohorte, 2 études cas-témoins et 9 études transversales. Les études ont été réalisées en Chine, Etats-Unis, Allemagne, Australie et Israël. La méta-analyse comptabilise 35 705 participants. La quantité de boissons sucrées consommée par les participants a été mesurée à l'aide de 2 questionnaires.

La méta-analyse conclut que la consommation de boissons sucrées augmente de 39% le risque de développer une NAFLD. (Figure 86)

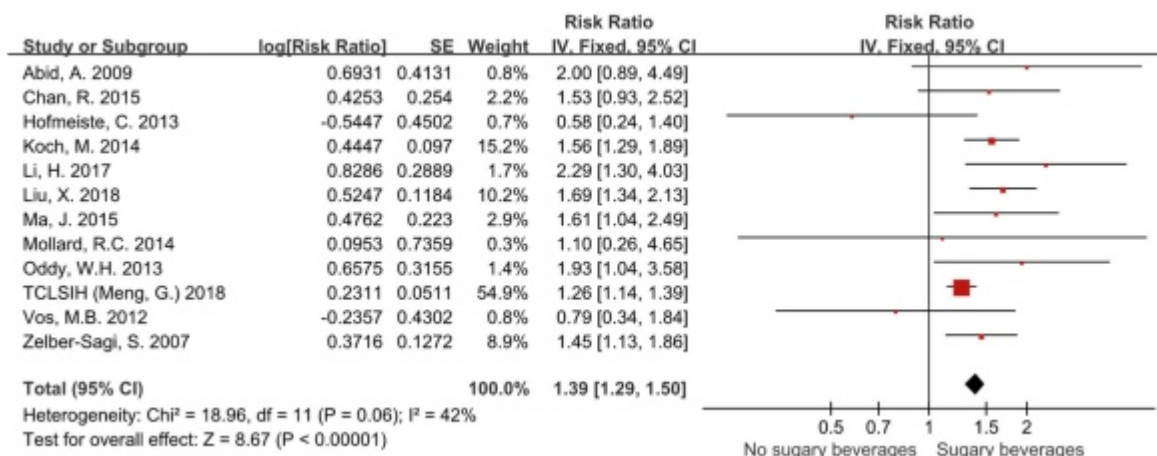


Figure 86 graphique en forêt montrant que la consommation de boissons sucrées augmente le risque de développer une NAFLD (d'après [129]).

La méta-analyse étudie aussi la quantité de boissons sucrées et le risque selon les différentes doses de développer une NAFLD.

La méta-analyse conclut que la consommation de faible dose, de moyenne dose et de forte dose de boissons sucrées augmente respectivement de 14%, 26% et 53% le risque de développer une NAFLD. (Figure 87)

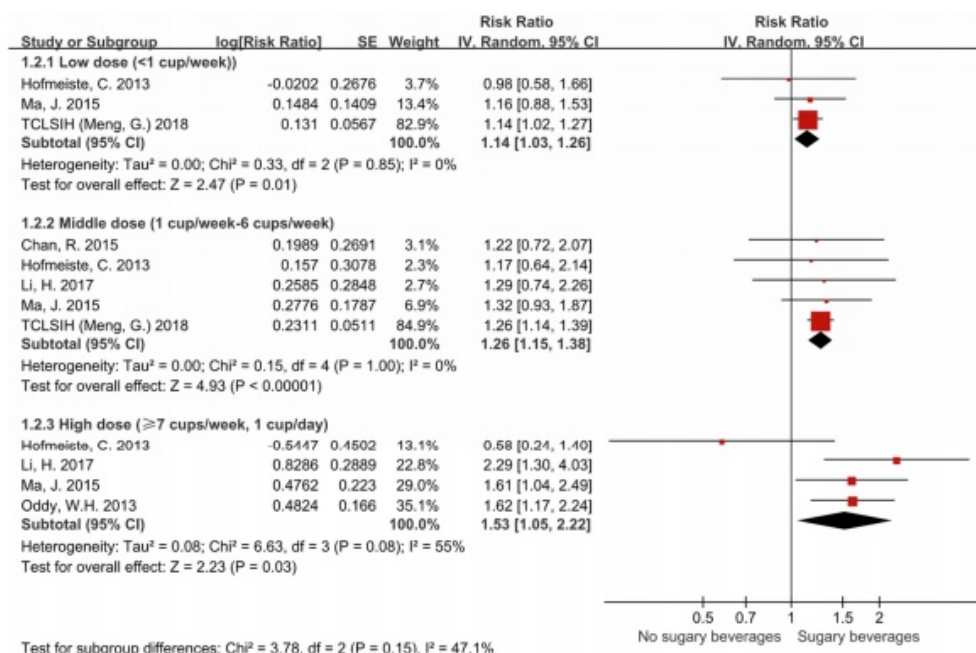


Figure 87 graphique en forêt montrant le risque de développer une NAFLD selon la quantité de boissons sucrées consommée (d'après [129]).

Le graphique en entonnoir montre qu'il existe un biais de publication (moins d'études d'un côté de la moyenne qui peut être causé par les différentes populations). (Figure 88)

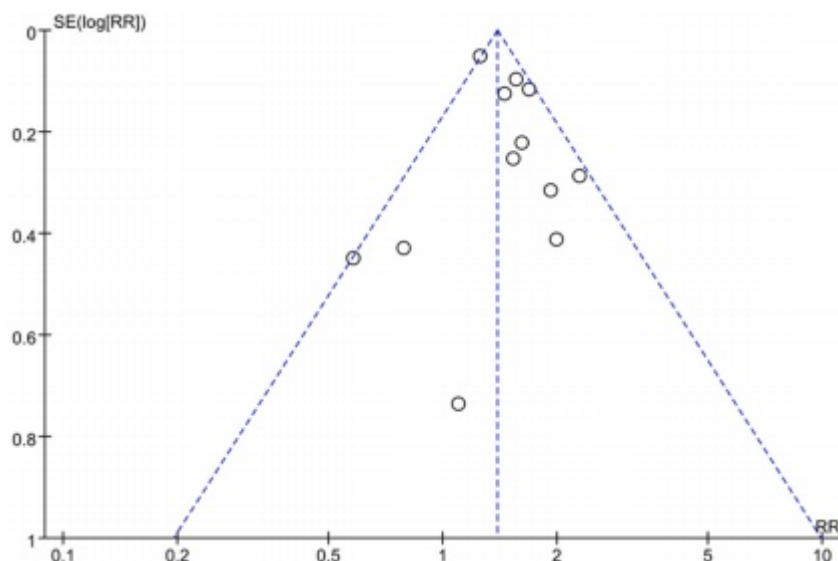


Figure 88 graphique en entonnoir montrant un biais de publication (d'après [129]).

En excluant les deux études avec un ROS moyen, le risque de développer une NAFLD en consommant des boissons sucrées est de 38%. Si l'on considère la géographie des différentes études, la population asiatique possède un risque de 51% et la population non-asiatique 38%. (Figure 89)

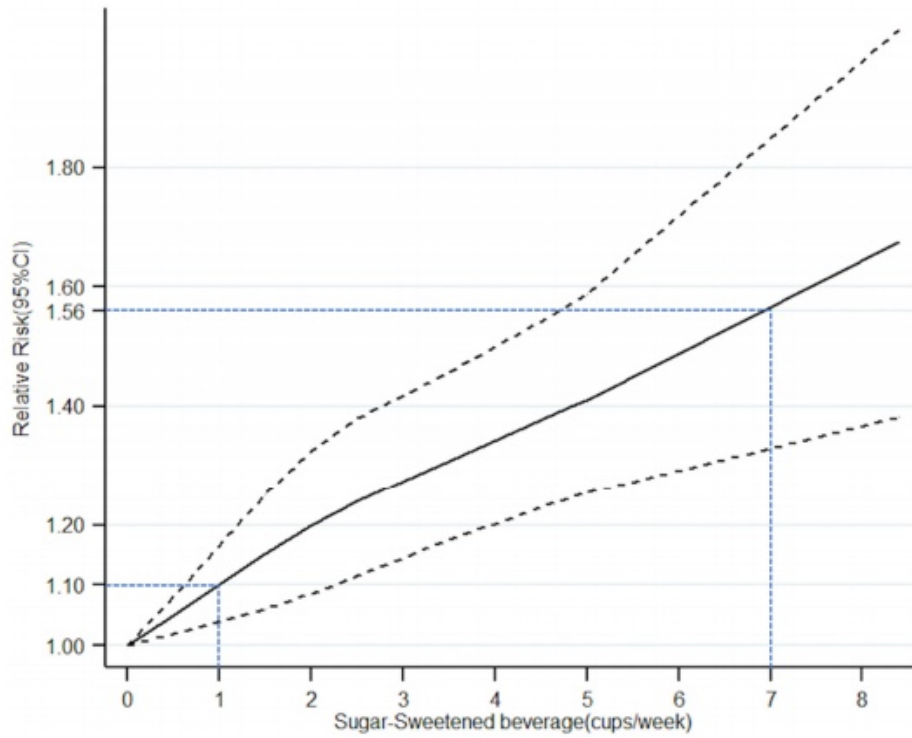
Table 2. Summary of subgroup meta-analyses.

Subgroups		Number of Studies	RR (95% CI)	Statistical Method	p-Value
All studies		12	1.39 (1.29–1.50)	fixed	<0.00001 *
Geographical location	Asian populations	6	1.51 (1.27–1.79)	random	<0.00001 *
	Non-Asian populations	6	1.38 (1.05–1.83)	random	0.02 *
Study design	Cross-sectional study	9	1.35 (1.24–1.46)	fixed	<0.00001 *
	Case-control study	2	1.56 (1.30–1.86)	fixed	<0.00001 *
	Cohort study	1	1.93 (1.04–3.58)	fixed	0.04 *
Sample size	≥500	6	1.44 (1.17–1.77)	random	0.0006 *
	<500	6	1.54 (1.34–1.77)	fixed	<0.00001 *
NOS ≥ 8	Yes	10	1.38 (1.28–1.49)	fixed	<0.00001 *
	No	2	1.41 (0.50–3.99)	random	0.52
Adjustment for Confounder	Yes	10	1.38 (1.28–1.49)	fixed	<0.00001 *
	No	2	1.41 (0.50–3.99)	random	0.52

Abbreviations: CI, confidence interval; NOS, Newcastle-Ottawa scale; RR, relative risk. \*: statistically significant.

Figure 89 résumé des différentes études de la méta-analyse (d'après [129]).

Concernant les doses de boissons sucrées, la méta-analyse constate une relation non linéaire entre la quantité de boissons sucrées et le développement d'une NAFLD. Il existe une relation monotone (fonction monotone) entre la consommation de boissons sucrées et le développement d'une NAFLD. Par exemple une consommation d'un verre par semaine de boisson sucrée entraîne un risque de 10 % de développer une NAFLD alors qu'une consommation de 7 verres par semaine entraîne un risque de 56%. (Figure 90)



*Figure 90 association (relation monotone) entre la fréquence de consommation de boissons sucrées (verre/semaine) et les risques de développer une NAFLD (d'après [129]).*

La méta-analyse conclut qu'il y a une association significative entre la consommation de boissons sucrées et le risque de développer une NAFLD. (Figure 91, 92)

Author Year	Country	Age/Sexes	Study Design	Case/Non-Case, Total Number	Sugar-Sweetened Beverage Consumption	Results, Adjusted OR (95% CI)	Exposure Definition and Measurement	Confounder Adjustment	Quality Score
Abid, A. 2009 [22]	Israel	43 ± 12 y, M/F	Cross-sectional study	60/30, 90	NA	2 (0.99, 4.47)	Soft drinks, FFQ	Adjusted for OR: age, sex, smoking habits, physical activity, dietary composition, BMI, metabolic syndrome, triglyceride, HOMA and metabolic biomarkers.	8
TCLSIH (Meng, G.) 2018 [13]	China	41.2 ± 11.9 y, 13,529 M/13,261 F	Cross-sectional study	NA, 26,790	0 <1 cup/week, ≥1 cup/week	1.26 (1.14, 1.4)	Soft drinks, FFQ	Adjusted for age, sex, BMI, OR, smoking status, drinker status, educational level, employment status, household income, family history of diseases, total energy intake, protein intake, carbohydrate intake, fat intake, EPA and DHA intake, physical activity and metabolic syndrome and consumption of other beverages.	8
Ma, J. 2015 [15]	USA	M ≥ 35 y, F ≥ 40y, M/F	Cross-sectional study	NA, 2634	0, 1, 4, 10 servings/week	1.61 (1.04, 2.5)	SSBs, FFQ	Adjusted for age, sex, energy intake, alcohol intake, dietary fiber, dietary fat, dietary protein, SSBs or diet soda, smoking and Framingham cohort.	9
Li, H. 2017 [27]	China	45.15 ± 12.52 y, 325 M/80 F	Cross-sectional study	NA, 405	0, few (<1000 mL/week), many (>1000 mL/week)	2.29 (1.3, 4.03)	SSBs, FFQ	NA	6
Koch, M. 2014 [19]	Germany	67.6 y, M/F	Case-control study	171/183, 354	NA	1.56 (1.29, 1.88)	Soft drinks, FFQ	Adjusted for age and sex, smoking status, smoking duration, physical activity, total energy intake and years of education.	9
Vos, M.B. 2012 [25]	USA	12 ± 2.6 y, M/F	Cross-sectional study	NA, 149	>6 SSBs/week	0.79 (0.34, 1.87)	SSBs, FFQ	NA	6
Mollard, R.C. 2014 [21]	USA	15.4 ± 1.8 y, M/F	Cross-sectional study	21/47, 68	NA	1.1 (0.26, 4.67)	Soda, FFQ	Adjusted for available carbohydrate, fiber, protein, and total fat, carbohydrate, fiber, protein, total fat, age, and sex, BMI, ethnicity and cardiorespiratory fitness.	8
Chan, R. 2015 [26]	Hongkong, China	48.1 ± 10.6 y, 332 M/463 F	Case-control study	220/577, 797	0, 1-71 mL/day, >71 mL/day	1.53 (0.93, 2.52)	SSBs, FFQ	Adjusted for age, gender, BMI, smoker status, drinker status, central obesity, triglyceride > 1.7 mmol/L, reduced HDL-cholesterol, hypertension, impaired fasting glucose or diabetes and FFMPLA3 genotypes.	8

Figure 91 caractéristiques des différentes études de la méta-analyse (d'après [129]).



Author, Year	Country	Age/sexes	Study Design	Cases/Non-Cases, Total Number	Sugar-Sweetened Beverage Consumption	Results, Adjusted OR (95% CI)	Exposure Definition and Measurement	Confounder Adjustment	Quality Score
Zelber-Sagi, S, 2007 [20]	Israel	50.7 ± 10.4 y, 184 M/165 F	Cross-sectional study	108/241, 349	NA	1.4 (1.13, 1.85)	Soft drinks, FFQ	Adjusted for age, gender, BMI and total calories.	8
Oddy, W.H, 2013 [23]	Australia	14 y/17 y, M/F	Cohort study	151/844, 995	Fourth quartile of soft drinks	1.93 (1.04, 3.56)	Soft drinks, FFQ	Adjusted for western dietary pattern, healthy dietary pattern, sex, misreporting, TV viewing, frequency of physical activity and family income.	9
Liu, X, 2018 [24]	China	16-23 y, M/F	Cross-sectional study	221/7418, 1639	NA	1.69 (1.34, 2.56)	Soft drinks, FFQ	Adjusted for age, sex, BMI, economic income, smoking status, educational level, physical activity, family history of diabetes and stroke and energy intake.	8
Hehnste, C, 2013 [14]	Germany	10-65 y, M/F	Cross-sectional study	374/1061, 1435	rarely/never, several times/months, several times/weeks, daily	0.58 (0.24, 1.40)	Soft drinks, FFQ	Adjusted for age, sex, BMI, WHR, sweets, metabolic syndrome, HTN and DM.	8

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; DHA, Docosahexaenoic Acid; DM, diabetes mellitus; EPA, Eicosapentaenoic Acid; FFQ, food frequency questionnaire; HDL, high-density lipoprotein; HOMA, homeostasis model assessment; HTN, hypertension; M/F, male/female; NA, not applicable; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASFL, non-alcoholic steatohepatitis; OR, odds ratio; SSB, sugar-sweetened beverage; WHR, waist-hip ratio; y, year.

Figure 92 caractéristiques des différentes études de la méta-analyse suite(d'après [129]).

### 3.5 Discussion

La dernière méta-analyse prouve une relation entre la consommation de boissons sucrées et le risque de développer une NAFLD. Celui-ci existe, la consommation d'un seul verre par semaine entraîne un risque de 14% de développer une NAFLD.

Le principal composant des boissons sucrées est le sucre (sous forme de fructose, de HFCS ou de saccharose). Le fructose possède un rôle dans le développement d'une NAFLD cependant il n'est pas encore clair au vu des dernières méta-analyses.

A l'heure actuelle, nous connaissons les principales composantes du développement d'une stéatose hépatique (théorie du « multi-hits »). Ce n'est pas tant le fructose qui est néfaste mais la quantité consommée qui est en perpétuelle augmentation. Notre mode alimentaire s'oriente vers le sucre.

Les industriels alimentaires ont trouvé la « poule aux œufs d'or ». Il y a plusieurs raisons qui expliquent notre attrait pour le sucre et en particulier le fructose. Premièrement une récente étude affirme que le sucre est plus addictif que la cocaïne, il semble que la saveur sucrée soit le principal vecteur de cette relation addictive [130]. De plus se rajoute le plaisir procuré par l'aliment contenant du sucre et la fameuse récompense par le sucre créée par les industriels.

Deuxièmement le fructose n'est pas soumis à une régulation hormonale. Il n'existe donc pas d'effet de satiété pour le fructose. Les sucres augmentent l'appétence et l'absorption sans que la compensation calorique soit suffisante jusqu'au prochain repas [131]. Nous pouvons donc nous poser la question d'une possible augmentation des apports énergétiques journaliers sur la consommation d'aliments contenant du fructose. L'American academy of pediatrics [132] reconnaît les potentiels avantages de la consommation de jus de fruits mais aussi la possibilité des conséquences néfastes (prise de poids, augmentation des triglycérides, résistance à l'insuline...).

Le jus de fruits est régi par une réglementation. Les jus de fruits ont une qualité nutritionnelle moins bonne que les fruits entiers. Un groupe d'expert et le gouvernement anglais veulent le retrait du jus de fruits de l'alimentation [133,134], il contient autant de sucre qu'un soda. Les jus ne contiennent que de l'eau et le sucre des fruits, les fibres et les antioxydants fragiles sont détruits lors de la fabrication du produit. Les fibres ont montré leurs rôles dans la prévention des maladies cardiaques, du diabète et des cancers. L'apport recommandé en fibre en Europe est de 22-32 grammes/jour chez la femme et de 30-35 grammes/jour chez l'homme. Cependant des études montrent que dans 14 pays Européen, la consommation de fibre est inférieure aux recommandations (en France, en Italie et en Autriche la consommation n'est que de 16 gramme/jour) [135]. La consommation de jus a été considérée comme une réduction de la consommation de fibre [136]. De plus il existe une rapidité d'assimilation du jus et l'indifférence pour le corps de savoir si c'est du pur jus ou du soda [133,134].

La recommandation de manger 5 fruits et légumes par le programme nationale nutrition santé stipule qu'un verre de jus de fruits peut remplacer une des 5 portions journalières. Au vu des quantités de sucre dans les jus de fruits qui correspondent à celles des sodas, est-il judicieux d'intégrer les jus de fruits comme une des 5 portions journalières ? Une étude montre que la consommation d'aliment est influencée par l'auto-efficacité, le soutien social et les connaissances [137]. L'efficacité personnelle est un facteur majeur dans la détermination de la fixation des objectifs et l'effort qui en résulte. Ainsi il existe une différence entre espérance de résultat (estimation qu'un certain résultat sera le résultat d'un comportement donné) et efficacité (la conviction que vous pouvez réussir à mener ce comportement) [138]. Des études ont comparé des interventions visant à augmenter l'apport de consommation de fruits et légumes en se basant soit sur l'information de base (groupe 1) soit sur l'amélioration de l'auto-efficacité (groupe 2). La plus grande quantité de fruits et légumes était chez le groupe 2. La motivation autonome est donc positivement liée à la consommation de fruits et légumes [139,140]. En conclusion le jus de fruits est plus susceptible de générer des sentiments d'auto-efficacité et d'être associé à des changements à long terme dans l'alimentation. Les raisons ont attiré aux aspects pratiques, aux commodités et aux efforts requis, il est bien plus pratique de se servir un verre de jus que de manger (éplucher, laver, cuire, préparer...) un fruit ou un légume. De plus les jus sont facilement transportables et moins chers qu'un fruit entier.

Nous avons vu que malheureusement, il n'existe aucun consensus international sur les doses journalières de fructose à consommer. Certaines institutions comme l'OMS recommandent des apports en sucres libres inférieurs à 5% des apports énergétiques totaux. Actuellement la consommation en sucre libre est largement au-dessus.

Il reste nécessaire d'effectuer des études supplémentaires afin d'avoir un consensus scientifique qui permettrait de compléter les informations actuelles et de pouvoir établir des recommandations pour le bien de notre santé. Le but de cette thèse étant de refléter l'incohérence entre les recommandations diététiques relatives à la consommation de jus de fruits.

### **3.6 Conclusion**

Il paraît logique que poser la question du « bien-fondé » du fructose soit légitime. Cependant notre connaissance et c'est bien la devise de la science elle-même, est incertaine. Dans ce sens prouver quelques choses est bien plus difficile que d'en être incertain. Il semble compliqué d'analyser seulement le fructose dans notre alimentation sans prendre en compte les autres éléments qui constituent l'aliment. Les biais quels qu'ils soient impactent sur les résultats des différentes études et finissent par des conclusions éloignées. Il paraît logique d'étudier à grande échelle l'impact du fructose dans la santé de l'Homme. Il paraît aussi important de former les professionnels de santé sur la nutrition et la micro-nutrition. Des documentaires comme « sugarland » se questionnent sur l'industrie du sucre et son omniprésence dans les supermarchés. Il est de notre rôle, professionnels de la santé, de se les poser. A l'heure actuelle, nous ne savons pas « clairement » quel est le rôle du fructose dans la NAFLD. Mais il existe des doutes sur sa « nocivité ».

# Liste des figures

Figure 1 : classification des glucides (d'après [21]).....	14
Figure 2 classification des glucides en fonction de leur DP (degré de polymérisation) (d'après [22]) .....	15
Figure 3 les monosaccharides (d'après [20]) .....	15
Figure 4 les monosaccharides (d'après [23]) .....	16
Figure 5 les principaux disaccharides (d'après [24]) .....	16
Figure 6 classification des glucides selon leur comestibilité chez l'Homme (d'après [25]). .....	16
Figure 7 pouvoirs sucrant des principaux édulcorants glucidiques (d'après [25][27]). .....	17
Figure 8 réaction de Maillard du fructose (d'après [28])......	18
Figure 9 indices glycémiques de divers aliments (d'après [30])......	19
Figure 10 tableau d'aliments à charge glycémique faible (d'après [25]). .....	20
Figure 11 tableau d'aliments à charge glycémique moyenne (d'après [25]). .....	21
Figure 12 tableau d'aliments à charge glycémique élevée (d'après [25]). .....	21
Figure 13 digestion des glucides et situation des enzymes (d'après [32]). .....	22
Figure 14 localisation des enzymes et devenir des différents sucres (d'après [32]. .	22
Figure 15 schéma diffusion du glucose au niveau intestinal (d'après [34,36])......	24
Figure 16 schéma de la glycolyse (d'après [35])......	25
Figure 17 métabolisme du pyruvate (d'après [37])......	27
Figure 18 cycle de Krebs (d'après [35]). .....	29
Figure 19 la lipogenèse de novo au niveau hépatique (d'après [39]).....	30
Figure 20 structure du fructose (d'après [34]). .....	31
Figure 21 schéma général de la glycolyse avec d'autres hexoses (après [36]). .....	31
Figure 22 métabolisme du fructose dans le foie (d'après [36]) .....	32
Figure 23 catabolisme du fructose en fructose-6-phosphate (d'après [36]). .....	33
Figure 24 métabolisme du fructose au niveau hépatique (d'après [41]). .....	33
Figure 25 sources alimentaires de fructose (d'après [43]). .....	35
Figure 26 vue d'ensemble des principaux produits qui apportent du fructose en France (d'après [43]). .....	35
Figure 27 processus de fabrication des différents types de jus de fruits (d'après [45]). .....	37

Figure 28 ingrédients pouvant être ajoutés selon le type de jus de fruits (d'après [45]) .....	37
Figure 29 profil en glucides simples des différents produits (d'après [43,46,47]). ....	37
Figure 30 apports quotidiens moyens et médians en énergie et macronutriments selon le sexe chez l'adulte de 18-79 ans (d'après [49]). .....	38
Figure 31 apports moyens journaliers (en g/j) en sucres totaux hors lactose chez les adultes pour le scénario 1 (d'après [50]). .....	39
Figure 32 apports moyens journaliers (en g/j) en sucres totaux hors lactose chez les adultes pour le scénario 2 (d'après [50]) .....	39
Figure 33 apports moyens journaliers (en g/j) en sucres totaux hors lactose chez les enfants pour le scénario 1 (d'après [50]). .....	40
Figure 34 apports moyens journaliers (en g/j) en sucres totaux hors lactose chez les enfants pour le scénario 2 (d'après [50]). .....	40
Figure 35 prévalence de dépassement des apports en sucres totaux (hors lactose) selon l'âge et/ou le sexe chez les adultes pour les deux scénarii de composition (d'après [50]). .....	40
Figure 36 prévalence de dépassement des apports en sucres totaux (hors lactose) selon l'âge et/ou le sexe chez les enfants pour les deux scénarii de composition (d'après [50]). .....	41
Figure 37 apports journaliers moyens en énergie, macronutriments et acides gras chez l'adulte de 18 à 79 ans (d'après [51]). .....	42
Figure 38 apports journaliers moyens en énergie, macronutriments et acide gras chez les adolescents de 11 à 17 ans (d'après [51]). .....	42
Figure 39 estimation de la consommation moyenne de fructose (d'après [43]). .....	43
Figure 40 répartition des quantités consommées de boissons (% de la quantité totale de boissons consommées), chez les adultes de 18 à 79 ans (d'après [51]). .....	44
Figure 41 répartition des quantités consommées de boissons (% de la quantité totale de boissons consommées) chez les adolescents de 11 à 17 ans (d'après [51]). ....	44
Figure 42 répartition des quantités consommées de boissons (% de la quantité totale de boissons consommées) chez les enfants de 0 à 10 ans (d'après [51]). .....	45
Figure 43 vente de jus de fruits selon les parfums en France en 2011 (d'après [45]) .....	45
Figure 44 évolution de la quantité de jus de fruits consommée (mL/j) entre 2003, 2007 et 2010 (d'après [47]). .....	46
Figure 45 quantité totales de fructose dans 100 grammes de fruit ou 100 mL de jus selon le parfum (d'après [54]). .....	46
Figure 46 quelques recommandations actuelles concernant les sucres ajoutés/libres (d'après [50]). .....	47
Figure 47 diagnostique clinique du syndrome métabolique (d'après [60]). .....	49
Figure 48 estimation de la prévalence de l'obésité (IMC > 25) chez les hommes de plus de 15 ans en 2010. ....	50

Figure 49 estimation de la prévalence de l'obésité (IMC > 25) chez la femme de plus de 15 ans en 2010.....	50
Figure 50 excès pondéral/obésité résumé de la prévalence par région (2004) (d'après [6]). .....	51
Figure 51 estimation de la prévalence de la NAFLD et de la NASH selon la région et la population étudiée (d'après [6]). .....	52
Figure 52 les principaux critères utilisés dans le diagnostic des maladies stéatosiques non alcoolique (d'après [74])......	54
Figure 53 anatomopathologie d'un foie normal et des stades de stéatose, stéatohépatite et cirrhose (d'après [74]). .....	55
Figure 54 schéma de la théorie des "multi hits" dans le développement d'une stéatose hépatique (d'après [76])......	56
Figure 55 figure de l'acide palmitique (d'après [78])......	57
Figure 56 figure de l'acide oléique (d'après [78]). .....	57
Figure 57 figure de l'acide linoléique (d'après [78])......	58
Figure 58 figure de l'acide linoléique (d'après [78]). .....	58
Figure 59 classification des lipides (d'après [79])......	58
Figure 60 l'hélice de wakil ou synthèse des acides gras (d'après [81])......	59
Figure 61 passage d'un acide gras à travers la membrane mitochondriale (d'après [37]). .....	60
Figure 62 détails des étapes de la bêta oxydation (d'après [82])......	60
Figure 63 causes et conséquences hépatiques de l'insulinorésistance (d'après [7]).	61
Figure 64 principaux facteurs impliqués dans le second hit (d'après [7])......	62
Figure 65 image des termes Mesh pour la recherche PubMed. ....	66
Figure 66 flowchart des articles retenus pour la revue de la littérature.....	67
Figure 67 flow chart (d'après [127])......	70
Figure 68 caractéristiques des essais pris en compte dans la méta-analyse (d'après [127]). .....	71
Figure 69 graphique en forêt des essais iso-caloriques sur les lipides intra-hépatique (d'après [127]). .....	71
Figure 70 graphique en forêt des essais iso-caloriques sur les ALAT (d'après [127]). .....	71
Figure 71 graphique en forêt des essais hypercaloriques sur les lipides intra-hépatiques (d'après [127])......	72
Figure 72 graphique en forêt des essais hypercaloriques sur les ALAT (d'après [127]). .....	72
Figure 73 flow chart (d'après [128])......	73
Figure 74 caractéristiques des 6 études incluses dans l'étude observationnelle (d'après [128]). .....	74



Figure 75 résumé des 6 études observationnelles (d'après [128]).	75
Figure 76 comparaison des différentes études interventionnelles (d'après [128]).	76
Figure 77 méta-analyses comparant les effets d'un régime hypercalorique riche en fructose vs un régime de maintien de poids (d'après [128]).	77
Figure 78 essais randomisés contrôlés comparant un régime hypercalorique riche en fructose vs un régime de maintien de poids (d'après [128]).	77
Figure 79 essais randomisés contrôlés comparant un régime riche en fructose vs en glucose sur les ALAT (B) et ASAT (C) (d'après [128]).	78
Figure 80 méta-analyses comparant les effets d'un régime hypercalorique riche en fructose vs régime hypercalorique riche en glucose (d'après [128]).	79
Figure 81 caractéristiques des études interventionnelles (d'après [128]).	82
Figure 82 caractéristiques des études interventionnelles suite (d'après [128]).	83
Figure 83 caractéristiques des études interventionnelles suite 2 (d'après [128]).	84
Figure 84 caractéristiques des études interventionnelles suite 3 (d'après [128]).	85
Figure 85 flow chart (d'après [129]).	86
Figure 86 graphique en forêt montrant que la consommation de boissons sucrées augmente le risque de développer une NAFLD (d'après [129]).	87
Figure 87 graphique en forêt montrant le risque de développer une NAFLD selon la quantité de boissons sucrées consommée (d'après [129]).	87
Figure 88 graphique en entonnoir montrant un biais de publication (d'après [129]).	88
Figure 89 résumé des différentes études de la méta-analyse (d'après [129]).	88
Figure 90 association (relation monotone) entre la fréquence de consommation de boissons sucrées (verre/semaine) et les risques de développer une NAFLD (d'après [129]).	89
Figure 91 caractéristiques des différentes études de la méta-analyse (d'après [129]).	90
Figure 92 caractéristiques des différentes études de la méta-analyse suite(d'après [129]).	91

# Références

- [1] Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462–E468. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00064.2004>.
- [2] Qu'est-ce que le "foie gras" non alcoolique ? n.d. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/steatose-hepatique/definition-facteurs-risque> (accessed September 13, 2019).
- [3] Caldwell S, Argo C. The Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* 2010;28:162–168. <https://doi.org/10.1159/000282081>.
- [4] VanWagner LB, Bhave M, Te HS, Feinglass J, Alvarez L, Rinella ME. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology* 2012;56:1741–1750. <https://doi.org/10.1002/hep.25855>.
- [5] Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 2009;203:581–586. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.024>.
- [6] Bernsmeier C, Heim M. Stéatose hépatique non alcoolique et stéatohépatite non alcoolique. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* 2011;11. <https://doi.org/10.4414/fms.2011.07418>.
- [7] Quilliot D, Boehme P, Ziegler O. La stéato-hépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement 2011. [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0237-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0237-4_5).
- [8] Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015;4:109–16. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05>.
- [9] FAO - Nouvelles: La faim recule dans le monde, mais 805 millions de personnes souffrent encore de sous-alimentation chronique n.d. <http://www.fao.org/news/story/fr/item/243863/icode/> (accessed October 20, 2020).
- [10] Hébel P. Consommation de boissons en France: Préférences culturelles et contributions à l'équilibre nutritionnel. *Cah Nutr Diététique* 2011;46:S13–S19. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(11\)70004-9](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(11)70004-9).
- [11] Etude sur l'industrie agroalimentaire en France en 2015. France n.d. <https://www.eulerhermes.fr/actualites/industrie-agroalimentaire-france-2015.html> (accessed October 20, 2020).
- [12] White JS. Challenging the Fructose Hypothesis: New Perspectives on Fructose Consumption and Metabolism. *Adv Nutr* 2013;4:246–56. <https://doi.org/10.3945/an.112.003137>.
- [13] Lustig RH. Fructose: Metabolic, Hedonic, and Societal Parallels with Ethanol. *J Am*

- Diet Assoc 2010;110:1307–1321. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.06.008>.
- [14] Montonen J, Järvinen R, Knekt P, Heliövaara M, Reunanen A. Consumption of Sweetened Beverages and Intakes of Fructose and Glucose Predict Type 2 Diabetes Occurrence. *J Nutr* 2007;137:1447–1454. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1447>.
- [15] Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, et al. Fructose-Induced Fatty Liver Disease: Hepatic Effects of Blood Pressure and Plasma Triglyceride Reduction. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2005;45:1012–1018. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67>.
- [16] Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hayashi S, et al. Rats Fed Fructose-Enriched Diets Have Characteristics of Nonalcoholic Hepatic Steatosis. *J Nutr* 2009;139:2067–2072.
- [17] Yoshihisa Takahashi Yurie Soejima Toshio Fukusato. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/ nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol WJG* 2012;18:2300–2308. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i19.2300>.
- [18] ASSELINEAU J, PRÉVOST C, SHAFIZADEH F, WOLFROM ML. GLUCIDES n.d.
- [19] Melville Lawrence WOLFROM, Jean ASSELINEAU, Fraidoun SHAFIZADEH, Charles PRÉVOST. GLUCIDES 2017.
- [20] Glucides : structure et fonction - UE 1 - Atomes - Biomolécules - Génome - Bioénergétique - Métabolisme - ClinicalKey Student n.d. <https://www-clinicalkey-com.docelec.u-bordeaux.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294703454500144> (accessed October 22, 2020).
- [21] Media n.d. <http://www.universalis-edu.com/media/V100511/> (accessed October 22, 2020).
- [22] Langkilde AM, Andersson H, Schweizer TF, Würsch P. Digestion and absorption of sorbitol, maltitol and isomalt from the small bowel. A study in ileostomy subjects. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:768–75.
- [23] glucides-1 n.d. [https://babel.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/glucides\\_1.htm](https://babel.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/glucides_1.htm) (accessed November 5, 2020).
- [24] Ose. Wikipédia 2020.
- [25] NUT2012SA0186Ra.pdf n.d.
- [26] Yeomans M, Blundell J, Leshem M. Palatability: Response to nutritional need or need-free stimulation of appetite? *Br J Nutr* 2004;92 Suppl 1:S3-14. <https://doi.org/10.1079/BJN20041134>.
- [27] MARAGKOUidakis P. Sugars and Sweeteners. *EU Sci Hub - Eur Comm* 2017. <https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/promotion-prevention/nutrition/sugars-sweeteners> (accessed November 5, 2020).
- [28] Barclay T, Ginic-Markovic M, Cooper P, Petrovsky N. The chemistry and sources of fructose and their effect on functionality and health implications. *J Excip Food Chem* 2012;3:67.
- [29] Index glycémique, index insulinémique et régulation du poids corporel. *Cah Nutr Diététique* 2008;43:2S29–34. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(08\)71553-0](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(08)71553-0).
- [30] blog-tableau-index-glycemique.jpg (984×634) n.d. <http://www.kinjao.com/wp->

content/uploads/2015/10/blog-tableau-index-glycemique.jpg (accessed November 5, 2020).

- [31] Sonksen P, Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *Br J Anaesth* 2000;85:69–79. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.69>.
- [32] CHAPITRE II :LES GLUCIDES - ppt video online télécharger n.d. <https://slideplayer.fr/slide/11108425/> (accessed November 12, 2020).
- [33] Gabert J, Galons H. UE 1 atomes, biomolécules, génome, bioénergétique, métabolisme. Issy-les-Moulineaux (France), Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011.
- [34] Sablonnière B, Chap H, Guéant J-L, Le Gall J-Y, Parmi les auteurs figurent Yves-Michel Darmon P-PHH de V, Association nationale des professeurs et maîtres de conférences biochimistes des UFR médicales. Chimie, biochimie & biologie moléculaire. 2e édition. Montreuil (France): Omniscience; 2010.
- [35] SIMON M. Métabolisme des glucides. Cours Pharm 2009. <https://www.cours-pharmacie.com/biochimie/metabolisme-des-glucides.html> (accessed November 12, 2020).
- [36] Jaspard E. Enzymologie fondamentale. Paris (France): Ellipses; 2019.
- [37] Biochimie métabolique Enseignement et recherche Biochimie Emmanuel Jaspard Université Angers biochimej n.d. <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/1BiochMetabAccueil.htm> (accessed November 13, 2020).
- [38] Latruffe N, Bleicher-Bardeletti F, Duclos B. Biochimie - Tout le cours en fiches : 200 fiches de cours, 155 QCM, sujets de synthèse et ressources en ligne Ed. 2. Dunod; 2017.
- [39] Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* 2008;118:829–38. <https://doi.org/10.1172/JCI34275>.
- [40] Lipidsynt10.pdf n.d.
- [41] Métabolismes hépatiques - ClinicalKey Student n.d. <https://www-clinicalkey-com.docelec.u-bordeaux.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155197615714956> (accessed November 23, 2020).
- [42] Sirop de maïs. Wikipédia 2020.
- [43] EDLFructose\_FFAS\_juin2014.pdf n.d.
- [44] AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - PDF Free Download n.d. <https://docplayer.fr/21822504-Avis-de-l-agence-nationale-de-securite-sanitaire-de-l-alimentation-de-l-environnement-et-du-travail.html> (accessed November 16, 2020).
- [45] Le livre blanc des jus de fruits n.d. <https://www.unijus.org/1-/461-actus-publications/541-le-livre-blanc-des-jus-de-fruits.aspx> (accessed November 16, 2020).
- [46] Meunier C. Les boissons rafraîchissantes sans alcool: définition, composition et place dans les apports nutritionnels. *Cah Nutr Diététique* 2011;46:H5–H12. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(11\)70003-7](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(11)70003-7).
- [47] Braesco V, Gauthier T, Bellisle F. Jus de fruits et nectars. *Cah Nutr Diététique* 2013;48:248–56. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2013.07.001>.
- [48] Martin A. The “apports nutritionnels conseillés (ANC)” for the French population. *Reprod Nutr Dev* 2001;41:119–128. <https://doi.org/10.1051/rnd:2001100>.

- [49] Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2: INCA 2, 2006-2007 [rapport]. Maisons-Alfort (France): Afssa; 2009.
- [50] Sucres dans l'alimentation | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail n.d. <https://www.anses.fr/fr/content/sucres-dans-l%E2%80%99alimentation> (accessed November 12, 2020).
- [51] INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail n.d. <https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de> (accessed November 18, 2020).
- [52] Lasater G, Piernas C, Popkin BM. Beverage patterns and trends among school-aged children in the US, 1989-2008. *Nutr J* 2011;10:103. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-103>.
- [53] Bellisle F, Hébel P, Fourniret A, Sauvage E. Consumption of 100% pure fruit juice and dietary quality in french adults: Analysis of a nationally representative survey in the context of the WHO recommended limitation of free sugars. *Nutrients* 2018;10:459-. <https://doi.org/10.3390/nu10040459>.
- [54] 20181127101228\_FICHE\_Jus\_de\_fruits\_et\_fructose.pdf n.d. [https://www.unijus.org/pdf/web/viewer.html?file=/fichiers/20181127101228\\_FICHE\\_Jus\\_de\\_fruits\\_et\\_fructose.pdf](https://www.unijus.org/pdf/web/viewer.html?file=/fichiers/20181127101228_FICHE_Jus_de_fruits_et_fructose.pdf) (accessed November 18, 2020).
- [55] OMS | Apport en sucres chez l'adulte et l'enfant. WHO n.d. [https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars\\_intake/fr/](https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/fr/) (accessed November 16, 2020).
- [56] Benjamin Emelia J., Blaha Michael J., Chiuve Stephanie E., Cushman Mary, Das Sandeep R., Deo Rajat, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146–603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
- [57] CIAANutritionLabellingGuidelines.pdf n.d.
- [58] Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434–8.
- [59] La NASH ou Stéatohépatite Métabolique. Cent Hépatobiliaire Paul Brousse 2014. <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/nash.html> (accessed October 11, 2019).
- [60] Arnett Donna K., Blumenthal Roger S., Albert Michelle A., Buroker Andrew B., Goldberger Zachary D., Hahn Ellen J., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
- [61] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016;64:1577–86. <https://doi.org/10.1002/hep.28785>.
- [62] Golabi P, Otgonsuren M, Cable R, Felix S, Koenig A, Sayiner M, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is associated with impairment of Health Related Quality of Life (HRQOL). *Health Qual Life Outcomes* 2016;14. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0420-z>.

- [63] Day CP, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl 3:S377-384. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.17.s3.31.x>.
- [64] Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, Diagnosis, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:837–58. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.03.011>.
- [65] Toshikuni N, Tsutsumi M, Arisawa T. Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol WJG* 2014;20:8393–406. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8393>.
- [66] Kleiner DE, Brunt EM, Natta MV, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–21. <https://doi.org/10.1002/hep.20701>.
- [67] Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006;44:27–33. <https://doi.org/10.1002/hep.21223>.
- [68] Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study - Feldstein - 2009 - *Hepatology* - Wiley Online Library n.d. <https://aasldpubs-onlinelibrary-wiley-com.docelec.u-bordeaux.fr/doi/full/10.1002/hep.23050> (accessed November 21, 2020).
- [69] Sanal MG. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease-the emperor has no clothes? *World J Gastroenterol WJG* 2015;21:3223–31. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i11.3223>.
- [70] Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2062–70. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.029>.
- [71] Hachemi M, Benmakhlouf S, Prost P, Santolaria N, Tchenio X, Sedillot N, et al. La Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) et la Non Alcoholic Steato-Hepatitis (NASH) des pathologies de système : revue pour le réanimateur. *Médecine Intensive Réanimation* 2017;26:63–74. <https://doi.org/10.1007/s13546-016-1253-9>.
- [72] Boursier J. NASH (recommandations EASL) n.d.:8.
- [73] Gharbi O, Medhioub M, Yakoubi M, Hamzaoui ML, Chelbi E, Khsiba A, et al. Évaluation clinicobiologique non invasive de la fibrose au cours de la NASH. *Rev Médecine Interne* 2018;39:A210. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.10.207>.
- [74] La NASH en 2018 | Louvain Médical n.d. <https://www.louvainmedical.be/fr/article/la-nash-en-2018> (accessed November 21, 2020).
- [75] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998;114:842–5. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70599-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70599-2).
- [76] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65:1038–48.
- [77] Lipide. Wikipédia 2020.
- [78] FMPMC-PS - Biochimie : structure des glucides et lipides - Niveau PAES n.d. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SGLbioch/POLY.Chp.2.html> (accessed November 23, 2020).



- [79] ASSELINEAU J, ENTRESSANGLES B, MANDEL P, PROMÉ J-C. LIPIDES n.d.
- [80] Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1139–42. <https://doi.org/10.1172/JCI24930>.
- [81] SIMON M. Biochimie. Cours Pharm n.d. <https://www.cours-pharmacie.com/biochimie> (accessed November 26, 2020).
- [82] cours\_8\_mtabo.pdf n.d.
- [83] Barrows BR, Parks EJ. Contributions of different fatty acid sources to very low-density lipoprotein-triacylglycerol in the fasted and fed states. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1446–52. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1709>.
- [84] Kim S, Ellmerer M, Citters G, Bergman R. Primacy of Hepatic Insulin Resistance in the Development of the Metabolic Syndrome Induced by an Isocaloric Moderate-Fat Diet in the Dog. *Diabetes* 2003;52:2453–60. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.10.2453>.
- [85] Samuel VT, Liu Z-X, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004;279:32345–53. <https://doi.org/10.1074/jbc.M313478200>.
- [86] Westerbacka J, Lammi K, Häkkinen A-M, Rissanen A, Salminen I, Aro A, et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2804–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1983>.
- [87] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844–50. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1844>.
- [88] Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005;48:634–42. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1682-x>.
- [89] Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen A-M, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3023–8. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8638>.
- [90] Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:S20–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04640.x>.
- [91] Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol* 2005;42:928–40. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.004>.
- [92] Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: Causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* 2006;6:1–28. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2005.10.004>.
- [93] Cusi K. Role of Insulin Resistance and Lipotoxicity in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009;13:545–63. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2009.07.009>.
- [94] The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development | *Nature Reviews Cancer* n.d. <https://www.nature.com/articles/nrc3800> (accessed November 30, 2020).
- [95] Seki S, Kitada T, Sakaguchi H. Clinicopathological significance of oxidative cellular damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*

2005;33:132–4. <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2005.09.020>.

[96] Kapoor A, Sanyal AJ. Endoplasmic Reticulum Stress and the Unfolded Protein Response. *Clin Liver Dis* 2009;13:581–90. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2009.07.004>.

[97] A regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase increases the nuclear accumulation of X-box-binding protein-1 to modulate the unfolded protein response | *Nature Medicine* n.d. <https://www.nature.com/articles/nm.2121> (accessed November 30, 2020).

[98] Inflammation and metabolic disorders | *Nature* n.d. <https://www.nature.com/articles/nature05485> (accessed November 30, 2020).

[99] Hepatic Tumor Necrosis Factor Signaling and Nuclear Factor- $\kappa$ B: Effects on Liver Homeostasis and Beyond | *Endocrine Reviews* | Oxford Academic n.d. <https://academic.oup.com/edrv/article/28/4/365/2354964> (accessed November 30, 2020).

[100] Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005;11:183–90. <https://doi.org/10.1038/nm1166>.

[101] Tomita K, Tamiya G, Ando S, Ohsumi K, Chiyo T, Mizutani A, et al. Tumour necrosis factor  $\alpha$  signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut* 2006;55:415–24. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.071118>.

[102] Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012;481:278–86. <https://doi.org/10.1038/nature10759>.

[103] Inflammasome-mediated regulation of hepatic stellate cells | *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* n.d. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.90223.2008> (accessed November 30, 2020).

[104] Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy. *Mediators Inflamm* 2009;2009:e831670. <https://doi.org/10.1155/2009/831670>.

[105] Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007;48:1905–14. <https://doi.org/10.1194/jlr.R700007-JLR200>.

[106] Serum adipokine levels in chronic liver diseases: Association of resistin levels with fibrosis severity: *Scandinavian Journal of Gastroenterology: Vol 43, No 9* n.d. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365520802085387> (accessed December 1, 2020).

[107] Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, Hirose M, Kitamura T, Takei Y, et al. Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology* 2001;34:288–97. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.26518>.

[108] Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Nozaki Y, Ogawa Y, Shinohara Y, et al. Hyperresponsivity to Low-Dose Endotoxin during Progression to Nonalcoholic Steatohepatitis Is Regulated by Leptin-Mediated Signaling. *Cell Metab* 2012;16:44–54. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.05.012>.

[109] Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity | *Nature Reviews Immunology* n.d. <https://www.nature.com/articles/nri1937> (accessed

December 1, 2020).

- [110] Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* 2003;125:1796–807. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.08.029>.
- [111] Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2011;31:128–46. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1276643>.
- [112] Pirazzi C, Adiels M, Burza MA, Mancina RM, Levin M, Ståhlman M, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro. *J Hepatol* 2012;57:1276–82. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.07.030>.
- [113] Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals | *Nature Genetics* n.d. <https://www.nature.com/articles/ng1089z> (accessed December 1, 2020).
- [114] Wang L, Zhang H, Zhou J, Liu Y, Yang Y, Chen X, et al. Betaine attenuates hepatic steatosis by reducing methylation of the MTP promoter and elevating genomic methylation in mice fed a high-fat diet. *J Nutr Biochem* 2014;25:329–36. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.11.007>.
- [115] Pooya S, Blaise S, Moreno Garcia M, Giudicelli J, Alberto J-M, Guéant-Rodriguez R-M, et al. Methyl donor deficiency impairs fatty acid oxidation through PGC-1 $\alpha$  hypomethylation and decreased ER- $\alpha$ , ERR- $\alpha$ , and HNF-4 $\alpha$  in the rat liver. *J Hepatol* 2012;57:344–51. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.028>.
- [116] Offspring of Mothers Fed a High Fat Diet Display Hepatic Cell Cycle Inhibition and Associated Changes in Gene Expression and DNA Methylation n.d. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0021662> (accessed December 1, 2020).
- [117] Kechagias S, Ernerson Å, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindström T, Nystrom FH, et al. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 2008;57:649–54. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.131797>.
- [118] Bergheim I, Weber S, Vos M, Krämer S, Volynets V, Kaserouni S, et al. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: Role of endotoxin. *J Hepatol* 2008;48:983–92. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.035>.
- [119] Toll-like receptors 1–9 are elevated in livers with fructose-induced hepatic steatosis | *British Journal of Nutrition* | Cambridge Core n.d. <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/tolllike-receptors-19-are-elevated-in-livers-with-fructoseinduced-hepatic-steatosis/E8A17F258DBD98781290E2E3FC73418E> (accessed December 1, 2020).
- [120] Ma J, Fox CS, Jacques PF, Speliotes EK, Hoffmann U, Smith CE, et al. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol* 2015;63:462–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.032>.
- [121] Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699270/> (accessed December 1, 2020).
- [122] Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-

alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138–43.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.012>.

[123] Enterotypes of the human gut microbiome | *Nature* n.d.  
<https://www.nature.com/articles/nature09944> (accessed December 1, 2020).

[124] Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol* 2004;12:562–8. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.10.008>.

[125] Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, Tagalicud A, Allman M, Wallace M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007;47:571–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.04.019>.

[126] Maria Jesus Riveros (1) AP (2) Paulina Pettinelli (3) ,. CONSUMO DE FRUCTOSA Y SUS IMPLICACIONES PARA LA SALUD; MALABSORCIÓN. *Nutr Hosp* 2014:491–9.  
<https://doi.org/10.3305/nh.2014.29.3.7178>.

[127] Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:416–23.  
<https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.8>.

[128] Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:833–49.  
<https://doi.org/10.3945/ajcn.114.086314>.

[129] Chen H, Wang J, Li Z, Lam CWK, Xiao Y, Wu Q, et al. Consumption of Sugar-Sweetened Beverages Has a Dose-Dependent Effect on the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16. <https://doi.org/10.3390/ijerph16122192>.

[130] Chapelot D. Addiction au sucre. *Médecine Mal Métaboliques* 2018;12:423–31.  
[https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(18\)30117-2](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30117-2).

[131] Effects of food form on appetite and energy intake in lean and obese young adults | *International Journal of Obesity* n.d. <https://www.nature.com/articles/0803667> (accessed December 14, 2020).

[132] Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations | *American Academy of Pediatrics* n.d.  
<https://pediatrics.aappublications.org/content/139/6/e20170967> (accessed December 14, 2020).

[133] Rachel Watson. Fruit juice “should not be one of our five-a-day”. *Dly Mail* 2014:5–6.

[134] Fruit juice should not be part of your five a day, says government adviser. *The Guardian* 2014. <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/12/remove-fruit-juice-sugar-five-a-guidance-government-health-adviser> (accessed December 14, 2020).

[135] Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health | *Nutrition Research Reviews* | Cambridge Core n.d. <https://www.cambridge.org/core/journals/nutrition-research-reviews/article/dietary-fibre-in-europe-current-state-of-knowledge-on-definitions-sources-recommendations-intakes-and-relationships-to-health/B263D1D7B3440DC9D6F68E23C2B4212F> (accessed December 14, 2020).

- [136] Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA J* 2010;8:1462. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1462>.
- [137] Miller TM, Abdel-Maksoud MF, Crane LA, Marcus AC, Byers TE. Effects of social approval bias on self-reported fruit and vegetable consumption: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2008;7:18. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-18>.
- [138] Benton D, Young HA. Role of fruit juice in achieving the 5-a-day recommendation for fruit and vegetable intake. *Nutr Rev* 2019;77:829–43. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz031>.
- [139] Kreausukon P, Gellert P, Lippke S, Schwarzer R. Planning and self-efficacy can increase fruit and vegetable consumption: a randomized controlled trial. *J Behav Med* 2012;35:443–51. <https://doi.org/10.1007/s10865-011-9373-1>.
- [140] McSpadden KE, Patrick H, Oh AY, Yaroch AL, Dwyer LA, Nebeling LC. The association between motivation and fruit and vegetable intake: The moderating role of social support. *Appetite* 2016;96:87–94. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.08.031>.

## Serment de Galien

*En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :*

*-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois concert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

