

Pourquoi, en nutrition, presque toutes les études observationnelles sont-elles erronées ?



Les études observationnelles en nutrition sont de peu de valeur: une brillante démonstration.

Avec Guy-André Pelouze

Les preuves s'accumulent pour démontrer hors de tout doute que les études observationnelles en nutrition humaine sont profondément biaisées par un nombre de facteurs incalculable et que les études statistiques même les plus sophistiquées ne sont que de vagues études de corrélation pour lesquelles aucune causalité ne peut-être inférée. Il en résulte que ces études n'ont aucune valeur sauf si on se trouve devant des effets d'une magnitude considérable comme entre la cigarette et le cancer du poumon par exemple. Dans ce cas l'intuition et le bon sens sont aussi utiles... Toutes les autres "associations" faibles entre consommation alimentaire et élévation de tel ou tel risque n'ont aucune valeur car elles se trouvent dans nuage d'interactions complexes où seuls quelques marqueurs choisis pour démontrer l'hypothèse sont identifiés et mesurés. Ceci explique par exemple que les graisses saturées soient associées faiblement aux maladies cardiovasculaires (MCV) dans certaines études mais pas au final dans les méta-analyses et que la France, la Suisse où la population consomme beaucoup de graisses saturées aient des mortalités cardiovasculaires plus faibles que d'autres pays ou la consommation de graisses saturées est inférieure. Ces associations faibles sont aussi à l'origine de contresens graves. On est actuellement assez certain que la consommation de graisses saturées est associée à une diminution des AVC. Un résultat qui est inexplicable si on considère suivant le modèle classique que les graisses saturées encrassent les artères.

La revue Nature vient de publier [un article passionnant](#), dont le titre est "La complexité chimique ignorée de notre alimentation". Cet article explique deux biais majeurs des études observationnelles qui sont à l'origine de leur discrédit. Il y a même dans cet article des conseils que chacun peut utiliser et qui singulièrement reflètent l'extraordinaire savoir ancestral des générations passées ([lire ici un article à ce sujet sur Atlantico](#), et ici [un autre dans la revue European Scientist](#)).

Chez l'homme, les interactions alimentaires sont extraordinairement complexes et déroutantes

Les humains sont omnivores, ils cultivent des plantes, élèvent des animaux et ils cuisinent. Leur alimentation est d'une grande complexité et de nombreuses molécules sont créées par les processus de transformation. Voilà quelques éléments environnementaux qui constituent de grandes différences avec des modèles animaux. Prenons l'exemple de la viande. Une fois consommée la viande est digérée et deux acides aminés la choline et la L carnitine sont métabolisés par des bactéries de la flore intestinale. Ces bactéries produisent de la TMA qui est ensuite oxydée en TMAO. Cette molécule est associée à l'athérogénèse comme l'a [découvert Stanley Hazen en 2011](#). Mais pour autant il est difficile de faire coller cette découverte avec la réalité épidémiologique. On sait maintenant pourquoi. Dans le régime méditerranéen, l'ail, le vin rouge et l'huile d'olive (surtout non filtrée) contiennent des phytonutriments qui bloquent la production de TMA par les bactéries de la flore. Le potentiel athérogène de votre gigot à l'ail cuit avec un peu d'huile d'olive et consommé avec un verre de vin rouge est annihilé. C'est passionnant. Des six molécules chimiques impliqués dans cette voie, seule la choline est rapportée dans les études nutritionnelles. Les cinq autres ne sont pas recherchées. La Figure N°1 explique et démontre l'interaction insoupçonnée entre certains aliments du régime méditerranéen et la viande. Pourtant dès après la découverte

de la TMA un haro sur la choline et la viande a été décrété. Sans base solide, avec un agenda politique mais une réelle efficacité sur des esprits gouvernés par la peur.

- Figure N°1: Molécules biochimiques non mentionnées ni mesurées dans le métabolisme et leurs implications pour la santé. Les produits d'origine animale contiennent de la L-carnitine, de la choline et des composés contribuant au métabolisme de la choline. Ces molécules sont métabolisées par les bactéries intestinales en triméthylamine (TMA), qui est convertie dans le foie en triméthylamine-N-oxyde (TMAO), un composé lié à une augmentation des accidents coronariens. L'ail, l'huile d'olive extra vierge et le vin rouge, ingrédients de base du régime méditerranéen, réduisent la production de TMAO grâce à l'allicine et au 3,3-diméthylbutan-1-ol (DMB), des composés qui bloquent la production de TMA par les bactéries intestinales. Sur les six composés biochimiques impliqués dans cette voie, un seul, la choline, est mesuré dans les aliments par les agences gouvernementales. Les autres composés font partie de la «matière noire» nutritionnelle (figurée en rouge) (<https://www.nature.com/articles/s43016-019-0005-1>).

Les humains ont entre eux des différences génétiques sensibles notamment sur le plan métabolique

Chacun a pu l'observer, le même régime alimentaire conduit à des résultats différents selon les individus. Dans un couple, par exemple, quand l'un est diabétique type 2 il est rare qu'un des deux n'en fasse pas la remarque. En effet notre polymorphisme génétique est à l'origine de ces différences qui s'effacent un peu dans les situations extrêmes que nous ne rencontrons jamais dans nos sociétés développées où règne l'abondance alimentaire. Il est très probable que l'étape suivante, en nutrition humaine et pour ceux qui ne maintiennent pas "spontanément" leur poids, est le régime personnalisé. Non pas par un gourou omniscient ou bien une pizza miracle livrée par drone mais grâce à l'alimentome et des conseils journaliers à distance. Le potentiel de la télémédecine et du smartphone est totalement insoupçonné, principalement par la rigidité des régulations qui font de la médecine une activité bunkerisée qui a du mal à évoluer sur le plan organisationnel.

Première étape: des bases de données extensives exhaustives et d'accès distant.

En effet, une cartographie systématique de la composition chimique complète des aliments que nous consommons, bien que coûteuse, est réalisable, et pourrait être fortement accélérée par les avancées récentes dans l'utilisation du big data et de l'intelligence artificielle. Mais il faut aller plus loin en ayant à disposition l'ensemble des molécules présentes dans l'aliment qui va être consommé et les molécules étapes de tout son métabolisme. C'est aujourd'hui possible, au moins dans le cadre d'essais cliniques, et assez rapidement à la disposition des individus à un faible coût.

Deuxième étape: confronter l'alimentome à la génétique de l'individu

Notre capacité à suivre le code barres nutritionnel-chimique de chaque individu et à le corrélérer avec les variations génétiques individuelles et l'histoire de ses maladies pourrait aider à fusionner la nutrition avec une plate-forme numérique et statistique précise similaire à celle qui a alimenté les avancées spectaculaires de la génomique. Une telle plate-forme pourrait nous aider à rechercher systématiquement de nouvelles associations/causes entre nutrition et santé, qui sont largement invisibles pour la recherche actuelle, basée sur des expériences visant à tester des hypothèses préétablies. La figure N°2 explique cette plate-forme.

- Figure N°2: Relier le régime alimentaire au génome et à la maladie. Nos habitudes alimentaires quotidiennes définissent un code-barres biochimique unique, représentant une description à haute résolution de l'exposition biochimique individuelle de chaque personne par le biais de son alimentation individuelle appelé Alimentome. Pour évaluer l'Alimentome individuel de manière fiable, nous pouvons profiter de la révolution du smartphone et collecter des agendas alimentaires quotidiens via la capture d'image. Combiné à la génomique et aux antécédents de maladie, l'accès à cette palette biochimique complète pourrait nous aider à étendre l'utilisation d'outils comme les études d'associations à l'échelle du génome. Ces dernières sont largement utilisés pour tenir compte de la composition biochimique de nos habitudes alimentaires et permettraient de dévoiler systématiquement les liens entre des molécules biochimiques alimentaires spécifiques, les variations du génome et la santé (<https://www.nature.com/articles/s43016-019-0005-1>).

Les avantages des études randomisées

Le premier avantage est d'avoir dans l'expérience construite pour invalider ou non une hypothèse (exemple la viande augmente-t-elle le risque de cancer ?) des groupes tirés au sort. Ainsi les variations génomiques mais aussi phénotypiques sont distribuées au hasard des deux groupes comparés. Le deuxième avantage est d'avoir les mêmes repas pour les membres tirés au sort dans chaque groupe. Comme nous l'avons montré plus haut des interactions alimentaires extrêmement nombreuses et très significatives se produisent à notre insu dans les études observationnelles. Les questionnaires ne peuvent les effacer car ils sont imprécis et ne concernent dans le meilleur des cas que les "intrants" alimentaires. Dans une étude randomisée ce n'est pas le cas car tous les patients tirés au sort dans un groupe auront le même régime par exemple le type de viande, la cuisson de la viande, l'association avec des phytonutriments ou des corps gras ajoutés. Par exemple le gigot aura cuit le même temps et il y aura 1 gousse d'ail pour 200 g qu'il faudra manger en même temps. Grâce à ce design qui est complété par d'autres éléments pertinents si les critères choisis a priori diffèrent significativement dans les deux groupes (par exemple le poids au terme de l'expérience ou bien le nombre de cancers etc) la causalité est aussi certaine que la significativité statistique. Dans la mesure où toutes choses sont égalisées par le protocole ce sont les changements introduits par l'expérience qui causent les différences observées.

Deux exemples qui peuvent servir à mieux orienter les politiques de recherche et l'attribution des subventions

Une étude observationnelle récente a testé l'hypothèse d'une association entre l'alimentation ultra-transformée et l'incidence du diabète type 2

Cette étude observationnelle (<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2757497>) examine l'hypothèse suivante: est ce qu'une proportion plus élevée d'aliments ultra-transformés dans l'alimentation est associée à un risque plus élevé de diabète de type 2. L'âge de référence moyen des participants était de 42,7 (14,5) ans. Pendant le suivi (582 252 années-personnes; suivi médian temps de disponibilité, 6,0 ans; intervalle interquartile, 2,8-8,4 ans), 821 cas de diabète type 2 incidents ont été détectés. Le taux d'incidence absolu du diabète type 2 dans l'ensemble de la population était de 132 pour 100 000 années-personnes; les taux absolus corrigés selon l'âge et le sexe étaient de 113, 125 et 143 et 166 pour 100 000 années-personnes au premier trimestre consommateurs), deuxième, troisième et quatrième trimestre (consommateurs les plus élevés) de la proportion de l'apport UPF dans l'alimentation, respectivement

Ces chiffres devraient-ils nous convaincre que les aliments transformés sont un grand facteur de risque? Non car cette association n'est en aucune façon une preuve de cause à effet. Même si c'est statistiquement significatif cette étude n'est pas pertinente pour nous convaincre car le nombre de biais ne permet pas dans une étude observationnelle d'authentifier une relation de cause à effet. C'est peut être les aliments ultra-transformés mais cela peut aussi être une cause insoupçonnée qui est liée à l'alimentation ultra-transformée. Par exemple des différences génétiques prédisposant au développement d'une addiction alimentaire puisque ce type d'aliments conduit souvent au binge eating (essayez d'arrêter de manger un produit ultra-transformé pour lequel vous avez déjà fait l'expérience d'un comportement inarrêtable, par exemple tout ce qui est très salé un peu piquet et chargé en molécules affriolantes comme les molécules de Maillard et d'autres produites par la cuisson à haute température).

Une récente étude randomisée a permis d'établir un lien de cause à effet entre une alimentation ultra transformés et la prise de poids sur 4 semaines

Dans cette étude les individus ont été tirés au sort et leur alimentation est identique dans les groupes alimentation ultra-transformée et alimentation xxx. Ce qui change ce sont les deux régimes alimentaires auxquels sont exposés les participants. et pour rendre l'étude encore plus

Un conseil pour décoder

Ces deux exemples incitent à bien identifier le type d'étude que la presse rapporte sur la nutrition humaine avant d'en tirer la moindre conclusion. Les études expérimentales animales sont très éloignées de ce qui se passe chez l'homme. Les études observationnelles sont trompeuses car une association est souvent prise pour la preuve d'une cause alors qu'elle ne l'est que très rarement. Les deux études comparées plus haut démontrent qu'il est important de subventionner des études de qualité; celles qui permettent d'établir des liens de cause à effet, de surcroît avec des échantillons plus réduits et surtout une durée d'observation plus courte ce qui accélère la diffusion des résultats de la recherche.

Pourquoi les résultats de la recherche en nutrition demeurent aussi peu fiables et les études observationnelles toujours subventionnées?

Si l'on compare la qualité des essais cliniques pharmacologiques ou concernant les prothèses implantables force est de constater que les exigences notamment des agences délivrant l'autorisation de mise sur le marché ou préconisant le remboursement sont beaucoup plus élevées que celles d'autres agences qui subventionnent la recherche publique en nutrition. On peut donc s'interroger sur les raisons de la persistance d'habitudes d'essai clinique de peu de valeur ? Il existe à n'en pas douter un aspect académique car les universités ont favorisé les grandes bases de données épidémiologiques dont l'exemple le plus emblématique est celui de l'université du Minnesota après la fin de la Deuxième Guerre mondiale. Cette base de données a été constituée par Ancel Keys et a nourri de nombreuses publications d'études observationnelles qui sont encore à l'origine de recommandations de santé publique. Malheureusement ni le nombre de personnes enrôlées dans ces études prospectives ni la durée de celles-ci ne font la qualité d'une étude. Ce d'autant qu'en nutrition les chercheurs ont été peu fiables sur deux aspects:

- les questionnaires alimentaires sont souvent indigents et par définition imprécis
- le nombre d'évaluations réelles de la consommation alimentaire pendant ces études qui peuvent durer plusieurs années, est souvent réduite à l'évaluation initiale, ou bien réitérée une fois.

Cette situation conduit à un comportement de monopole des détenteurs de ces bases de données. Seule la concurrence de l'open data peut mettre en péril ce monopole ou bien le coût élevé du suivi de ces études qui finira par questionner leur utilité.

Il existe une autre cause à la persistance de financements pour ces études c'est leur impact pour les gouvernements. Ces bases de données sont financées avec beaucoup d'argent public. Comment ne pas constater que l'incertitude des résultats permet justement de paramétrer les recommandations officielles sans impact négatif sur le secteur agro-alimentaire? C'est vrai pour le sucre ajouté, pour les acides gras trans industriels et d'autres aliments.

Les acides gras trans industriels doivent être totalement évités par le consommateur

Les acides gras trans industriels (AGTI) sont des acides gras modifiés par un choc thermique en présence d'hydrogène et de Nickel. Ils sont présents dans toutes les **matières grasses végétales partiellement hydrogénées**. Les AGTI sont beaucoup plus stables à température ambiante. Chez l'homme, ils sont pro-inflammatoires, favorisent la stéatose hépatique non-alcoolique et sont athérogènes. [Le nombre de décès par maladie coronarienne due aux acides gras trans industriels en France est de 3084](#) Curieusement aucune étude randomisée n'a été conduite les concernant. Leur "avantage culinaire" peut très bien être obtenu avec d'autres matières grasses notamment le beurre. Ils sont actuellement utilisés dans l'industrie agroalimentaire comme stabilisateurs et comme conservateurs. Ils rendent les aliments plus fermes et plus stables, donc moins propices au rancissement. On les trouve, ainsi,

dans de nombreux produits alimentaires transformés comme les viennoiseries, les pizzas, les quiches... Les produits de panification industrielle, viennoiseries et biscuits sont ainsi placés en seconde position parmi les aliments contributeurs aux apports en acides gras trans. Parmi les autres produits contributeurs, on peut citer les margarines de consommation courante, les barres chocolatées et certains plats cuisinés. Dans la restauration collective les plats préparés (frites congelées, poisson panés...) contenant des AGtI ne sont pas interdits. Un nouveau règlement européen fixe une teneur maximale en AGtI dans les denrées alimentaires destinées au consommateur final et à la vente au détail à 2 g pour 100 g de matières grasses. Il entrera en vigueur en avril 2021.

Les acides gras trans naturels issus des ruminants ne sont pas concernés par cette limite, les aliments non destinés au consommateur final (dans la restauration, par exemple) non plus.

Les conséquences concernant les recommandations nutritionnelles officielles sont considérables

En effet ces recommandations sont largement basées sur des études observationnelles. Il faut donc s'attendre à des remises en cause fondamentales dans les années à venir. Tout a déjà commencé avec l'abandon (enfin) des recommandations concernant le cholestérol alimentaire par l'American Heart Association. Le cholestérol des aliments ne "fait pas" le cholestérol sanguin qu'on se le dise. Les oeufs ne font pas "monter" le cholestérol. Cela va se poursuivre par l'abandon du dogme de la nocivité des graisses saturées (le seul que certains ont retenu) et donc de la nocivité des graisses de coco, de palme ou du lard. En revanche plus que jamais supprimez totalement les acides gras trans industriels. Ensuite il faudra aussi abandonner les thèses délirantes sur la viande et les produits animaux. La viande de boucherie fraîche ou congelée consommée sans être carbonisée n'est associée dans les rares études où elle a été séparée des produits à base de viande (saucisses, lasagnes, pâtés, hot-dogs, salami, jambon, bacon séché, viande salée ou fumée, corned-beef, viande en conserve etc) ou des cuissons à haute température (cuisson basse température principalement indirectes) à aucun sur-risque de MCV ou de cancer. En particulier les plus faibles, les enfants et les personnes âgées doivent savoir que des carences majeures les menacent sans consommation minimale de viande de poisson ou d'oeufs. Petit à petit nous voyons aussi se concrétiser l'hypothèse que les hydrates de carbone (pour lesquels il n'y a pas d'apport minimum) en quantité importantes (plus de 30-40% des apports en énergie) sont chez certains d'entre nous et en particulier les plus sédentaires sources d'obésité et de diabète type 2. Enfin le rôle addictif du sucre ajouté est de moins en moins discuté. Et par dessus tout l'alimentation ultra transformée est obésogène. Ce n'est pas du goût des transformateurs agroalimentaires mais c'est ainsi. Gageons que les recommandations officielles vont continuer à nous faire la leçon écologique plutôt que celle de la santé comme quand des repas végétariens sont imposés à des enfants dans les cantines.

Les recommandations qui vont arriver lentement pour ne pas gêner l'industrie agro-alimentaire mais que vos choix peuvent accélérer

0% de vos calories sous forme de graisses végétales partiellement hydrogénées(acides gras trans industriels) car il est sain de les remplacer par du beurre, de la graisse entière de coco ou de palme

Moins de 2% de vos calories sous forme de sucres ajoutés un objectif atteignable surtout si vous êtes en surpoids, atteint de syndrome métabolique ou diabétique type 2

- Une cuillère à café de sucre c'est 16 Kcal, 4,2 grammes
- 2000 Kcal/j pour une femme et 2500 Kcal/j pour un homme

Moins de 1 500 mg de sodium/jour: ce n'est pas applicable à tous les humains, ni même à tous les patients cardiaques, il faut personnaliser

Les céréales raffinées ou semi-complètes sont des sucres rapides. La consommation de céréales et de produits céréaliers doit être uniquement des grains entiers ou des farines intégrales surtout si vous êtes en surpoids, atteint de syndrome métabolique ou diabétique type 2

Tous les aliments entiers non transformés ad libitum